



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

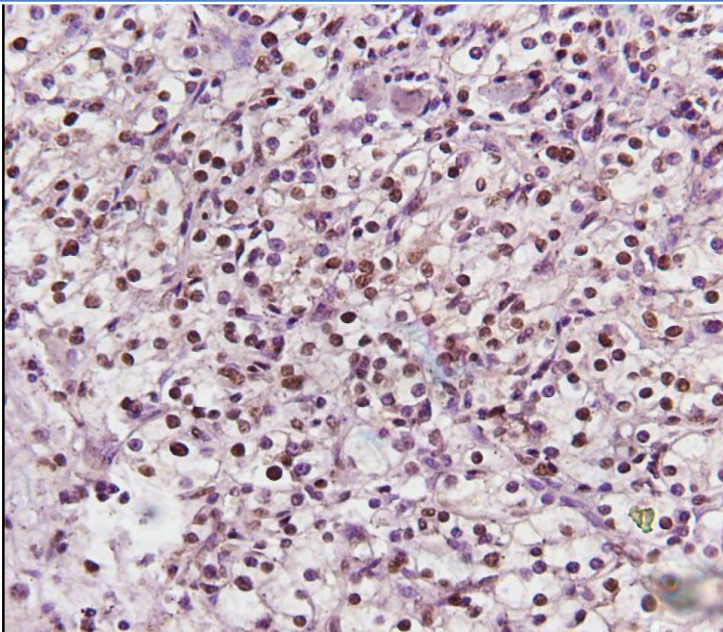
TESIS DOCTORAL

UAB

Departament de Cirurgia Cirugia i Ciències Morfològiques

2019

**Estudio de la expresión nuclear de
pSTAT3 como factor pronóstico
en pacientes con carcinoma renal
de célula clara**



Directores

Juan Morote Robles

Enrique Trilla Herrera

Anna Meseguer Navarro

Tutor

Juan Morote Robles

Lorente García, David

15/10/2019



Universitat Autònoma de Barcelona

Escola de Doctorat

Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

FACULTAT DE MEDICINA

Estudio de la expresión nuclear de pSTAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de célula clara

Memoria de tesis doctoral presentada por **David Lorente García** para optar al título de Doctor en Medicina por la **Universitat Autònoma de Barcelona**

Este trabajo ha sido realizado gracias a la colaboración entre el servicio de Urología del hospital de la Vall d'Hebron y el grupo de Fisiopatología Renal del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) y ha contado con la colaboración del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Vall d'Hebron

Doctorando

Co-director

Co-director

Co-director

Tutor

David

Juan

Enrique

Anna

Juan

Lorente García

Morote Robles

Trilla Herrera

Meseguer Navarro

Morote Robles



Universitat Autònoma de Barcelona

Escola de Doctorat

El Dr. Juan Morote Robles, catedrático de la Universitat Autònoma de Barcelona y jefe del servicio de Urología del Hospital de la Vall d'Hebron, el Dr. Enrique Trilla Herrera, profesor asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona y jefe clínico del servicio de Urología del Hospital de la Vall d'Hebron y la Dra. Anna Meseguer Navarro, profesora asociada de la Universitat Autònoma de Barcelona y directora del grupo de Fisiopatología Renal del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR),

Certifican:

Que la tesis doctoral titulada "**Estudio de la expresión nuclear de pSTAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de célula clara**", presentada por David Lorente García, para optar al título de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo su codirección cumpliendo los requisitos formales y científicos para su lectura y defensa públicas.

Para que conste a tales efectos, firmamos la presente certificación en Barcelona, Octubre de 2019

Directores de la tesis:

Juan
Morote Robles

Enrique
Trilla Herrera

Anna
Meseguer Navarro

Estudio de la expresión nuclear de pSTAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de célula clara

Agradecimientos

Acrónimos

Resumen

Indice

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a Marta, mi mujer, mi compañera de viaje y el amor de mi vida, por toda la paciencia y el cariño que me ha dado durante este tiempo, especialmente durante los últimos meses de trabajo. Sin ella todo mi esfuerzo no habría sido posible.

Quiero agradecer también a mis hijos Gerard y Elena, porque ellos me demuestran cada día lo que realmente importa en la vida. Los baches, los tropiezos y todos los inconvenientes que han ido surgiendo al largo de estos años han desaparecido con sólo una sonrisa suya.

En lo académico, nunca podré agradecer suficiente a mis directores de tesis la ayuda que me han brindado, sin ellos, no hubiese podido dar ni un primer paso. Ellos me han enseñado a “caminar” en el campo de la investigación y sin su apoyo aún me desplazaría “gateando”.

También quiero realizar una mención especial a mi tutor de tesis, el Dr. Juan Morote, por todas esas horas que ha invertido en mi formación como investigador. Su paciencia y su dedicación hacia mi persona es un detalle que no olvidaré.

Acrónimos

ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma

AVOREN: Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma

AXIS: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma

CAIX: Anhidrasa Carbónica IX

CALGB-90206: Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

CCR: Carcinoma de células renales

CRCC: Carcinoma renal de células claras

COMPARZ: Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma

COX2: Ciclooxygenasa 2

Gp130: Glicoproteína 130

HAVCR1: Receptor 1 del virus de la Hepatitis C

HIF-1 α : Hipoxia Iducible Factor 1 α

IMC: Índice de Masa Corporal

IL-6: Interleucina 6

IL-17: Interleucina 17

IL-23: Interleucina 23

INF: Interferón

ISUP: International Society of Urological Pathology

KIM1: Kidney Injure Molecule 1

METEOR: Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma

PCR: Proteína C Reactiva

PDGFR: Platelet Derived Grow Factor Receptor

PD1: Programmed death-1

PD1L: Ligando de Programmed death-1

PICO: Participants, Interventions, Compa-risons and Outcomes

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROTECT: Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma

RECORD-1: Renal Cell cancer treatment with Oral RAD001

STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

S-TRAC: Sunitinib Versus Placebo For TheTreatment Of Patients At High Risk Of Recurrent Renal Cell Cancer

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TARGET: Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial

TMA: Tissue Microarray

UISS: University of California Los Angeles Integrated Stagin System

VEGF: Vascular Endotelial grow Factor

VHL: Von Hipple Lindau

Resumen

El carcinoma de células renales (CCR) representa el más prevalente de los cánceres urológicos con una mortalidad anual situada en torno a 100.000 casos. Representa el 3% de los nuevos casos de cáncer y su incidencia ha experimentado un continuo incremento durante las últimas décadas. El carcinoma renal de células claras (CRCC) es el subtipo más frecuente llegando a ser el 80% de las neoplasias renales del adulto. Este tipo de neoplasias suelen ser asintomáticas, no existiendo pruebas de laboratorio que permitan su detección, por éste motivo hasta el 70% de los casos se detectan incidentalmente a través de pruebas de imagen realizadas por otros motivos. Una tercera parte de los CRCC se diagnostican cuando ya existe diseminación metastásica, siendo entonces su mortalidad del 95% a los cinco años. Es importante conocer que, alrededor de un tercio de los cánceres confinados al riñón y tratados quirúrgicamente desarrollarán metástasis a lo largo de su seguimiento. Aunque el CRCC es resistente a quimioterapia, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas ha aumentado la supervivencia media de los pacientes con CRCC avanzado hasta los 26 meses. La evolución de los pacientes con CRCC es heterogénea y existen diversos escenarios en estadios iniciales que se diferencian respecto al tipo de recurrencia y en el tiempo en que se produce, habiéndose detectado recurrencias tardías hasta tras 20 años de seguimiento. También existen diferencias en relación a las tasas de respuesta a los diferentes tratamientos sistémicos disponibles. Este amplio abanico de situaciones obliga a profundizar en la investigación en relación a los factores pronósticos, lo que podría permitir clasificar mejor a estos pacientes, poder optimizar su seguimiento y personalizar los

Tratamientos. A pesar de haberse analizado múltiples factores pronósticos: clínicos, biológicos, patológicos y moleculares, las mayoría no están validados ni existe una uniformidad en su utilización. Entre los factores pronósticos moleculares, la proteína STAT3 “signal transducer and activator of transcription” parece tener un papel clave en las principales mecanismos oncogénicos involucrados en el desarrollo del CRCC.

La familia de proteínas STAT está formada por 7 isoformas y todas ellas tienen un doble papel: la transducción de señales en el citoplasma y transcripción de señales al núcleo. La proteína STAT3 fosforilada (pSTAT3) dimeriza y se transloca al núcleo, donde desempeña un papel clave en la regulación de los programas transcripcionales necesarios para la carcinogénesis como los que regulan la supervivencia, proliferación, angiogénesis celular y las funciones inmunosupresoras inducidas por el propio tumor. Existe evidencia de la activación de pSTAT3 en los carcinomas renales primarios y especialmente en la enfermedad metastásica. La activación de pSTAT3 se ha asociado a tumores de peor pronóstico como el CRCC, el carcinoma renal papilar y cáncer urotelial; sin embargo, no existe en tumores renales considerados benignos como los oncocitomas.

Es conocido que en situaciones de hipoxia y la hiperactivación compensatoria de la angiogénesis son especialmente importantes en la carcinogénesis del CRCC, debido a su elevada vascularización y a su asociación a la mutación del gen VHL, un regulador clave de la respuesta hipóxica). La sobre-expresión del VEGF y de la angiogénesis en el tumor, unido a la activación persistente de pSTAT3 contribuyen a la progresión tumoral local y a su diseminación metastásica. PD1 “Programmed death-1” es un receptor

que se expresa en los linfocitos T activados, donde juega un papel relevante en la inmunosupresión. Su ligando, PD1L, está sobre-expresado en múltiples tumores, incluido el CRCC. Su sobre-expresión se ha asociado a peor pronóstico. En algunos estudios epidemiológicos se ha relacionado cierta actividad inflamatoria crónica con ciertos la carcinogénesis en hígado, estómago, etc). La proteína STAT3 permite también relacionar inflamación y carcinogénesis ya que ciertos factores extrínsecos como infecciones víricas, factores ambientales o inflamatorios, asociados a una predisposición genética, permiten la activación de STAT3, la cual después de translocarse al núcleo, desencadena la activación de genes relacionados con la proliferación celular, inhibición de la apoptosis, angiogénesis y diseminación. Encontramos, por tanto, dos vías importantes en la regulación de la carcinogénesis, la vía de la hipoxia celular y la vía de la inmunidad celular, que pueden estar reguladas por STAT3.

El objetivo inicial de nuestro proyecto ha sido analizar la evidencia científica actual sobre los factores pronósticos asociados al CRCC y evaluar la utilidad de la proteína pSTAT3 como factor pronóstico en pacientes portadores de esta neoplasia. Para ello, se han realizado 2 revisiones sistemáticas de la literatura sobre factores pronósticos en el CRCC y sobre la proteína STAT3. Con esta evidencia actual clara se planteó la hipótesis del proyecto y los objetivos para verificarla. Para evaluar la validez de pSTAT3 como factor pronóstico en pacientes con CRCC se ha realizado un estudio retrospectivo en una serie de 166 pacientes diagnosticados de CRCC e intervenidos quirúrgicamente en el HVH entre el 1 enero de 2000 y 31 de diciembre de 2010. Su seguimiento medio fue de 97.2 meses (1-208). Se analizó la

expresión inmunohistoquímica de pSTAT3 nuclear en un TMA construido con tumor primario, a través de un histoscore con un rango de medida entre 0 y 300. La variable resultado fue la supervivencia cáncer específica.

De los 166 pacientes analizados 11 fueron inicialmente metastásicos realizándose una cirugía citorreductora. Los 155 pacientes restantes tuvieron enfermedad localizada y fueron tratados con cirugía con intención curativa. Un grupo de 37 pacientes (22.3%) desarrollaron recurrencia local o a distancia durante el periodo de seguimiento. La mortalidad cáncer-específica fue del 28.3% y la mortalidad global del 67.5%. La expresión media de pSTAT3 fue 92.9 (95% IC: 84.6-101.1). No hemos observado relación entre la expresión de pSTAT3 y los principales factores pronósticos conocidos en la actualidad, con excepción de la necrosis tumoral, tamaño tumoral y extensión microscópica a la grasa perirrenal. Globalmente, no se encontró una relación entre la expresión de pSTA3 y mortalidad cáncer específica. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes de alto riesgo según la clasificación de la UISS y en los pacientes con diseminación metastásica, la supervivencia cáncer-específica fue significativamente mayor cuando la expresión de pSTAT3 fue inferior a 110, HR: 5.4 (96% IC: 1.8-16.4) y HR: 2.3(95% IC: 1.1-4.6) respectivamente, $p < 0.001$

Concluimos que la expresión inmunohistoquímica nuclear de pSTAT3 en tumor primario no es un factor pronóstico global en pacientes con CRCC. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo y con enfermedad diseminada la expresión inmunohistoquímica nuclear de pSTAT3 se ha mostrado como factor pronóstico de supervivencia cáncer específica .

Indice

1. Introducción	17
1.1. Epidemiología del carcinoma renal	17
1.1.1. Incidencia	17
1.1.2. Etiopatogenia	17
1.1.3. Factores de riesgo.....	18
1.2. Diagnóstico clínico y estadificación.....	19
1.2.1. Evaluación clínica.....	19
1.2.2. Evaluación radiológica	20
1.2.3. Biopsia renal.....	22
1.2.4. Estadificación	22
1.2.5. Clasificación anatomopatológica de las neoplasias renales ...	25
1.2.5.1. Carcinoma renal de células claras	
1.2.5.2. Carcinoma papilar	
1.2.5.3. Carcinoma cromóforo	
1.2.5.4. Oncocitoma renal	
1.2.5.5. Tumores híbridos	
1.2.5.6. Otros tumores renales	
1.2.5.6.1. Carcinoma de conductores colectores de Bellini	
1.2.5.6.2. Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes	
1.2.5.6.3. Carcinoma sarcomatoide	
1.2.5.6.4. Carcinoma medular	
1.2.5.6.5. Carcinoma renal túbuloquístico	
1.2.5.6.6. Carcinoma renal quístico multilocular	

1.2.5.6.7. Carcinoma renal asociado a enfermedad renal terminal/enfermedad renal quística adquirida	
1.2.5.6.8. Carcinoma renal asociado con la traslocación Xp11.2 /TFE3 (MitTF/TFE)	
1.3. Clínica.....	30
1.4. Tratamiento local	31
1.4.1. Abordaje quirúrgico	31
1.4.1.1. Abordaje abierto	
1.4.1.2. Abordaje laparoscópico	
1.4.1.3. Abordaje robótico	
1.4.2. Técnicas Ablativas	35
1.4.2.1. Crioterapia	
1.4.2.2. Radiofrecuencia	
1.4.2.3. Ablación por ultrasonidos de alta intensidad	
1.4.2.4. Microondas	
1.5. Tratamiento sistémico.....	38
1.5.1. Quimioterapia.....	38
1.5.2. Inmunoterapia	39
1.5.2.1. Interleuquina 2	
1.5.2.2. Interferón alfa	
1.5.2.3. Inhibidores de la tirosin quinasa	
1.5.2.3.1. Sorafenib	
1.5.2.3.2. Sunitinib	
1.5.2.3.3. Pazopanib	
1.5.2.3.4. Axitinib	

1.5.2.4. Anticuerpos monoclonales anti-VEGF	
1.5.2.4.1. Bevacizumab	
1.5.2.5. Inhibidores del receptor de rapamicina en mamíferos (mTOR)	
1.5.2.5.1. Temsirolimus	
1.5.2.5.2. Everolimus	
1.5.3. Anticuerpos anti PDL-1	43
1.5.3.1. Nivolumab	
1.5.3.2. Atezolizumab	
1.5.3.3. Ipilimumab	
1.6. Factores pronósticos en el CRCC.....	43
1.7. STAT3.....	45
1.7.1. STAT3 y carcinogénesis.....	46
1.7.2. Relación de STAT3 y carcinoma renal	47
2. Hipótesis	48
3. Objetivos	49
4. Material y métodos.....	50
4.1. Publicación 1	50
4.2. Publicación 2	50
4.3. Publicación 3.....	51

5. Resultados.....	53
5.1. Publicación 1	54
5.2. Publicación 2.....	66
5.3. Publicación 3.....	73
6. Discusión	92
7. Conclusiones.....	97
8. Bibliografía.....	98

1. Introducción

1.1. Epidemiología del carcinoma renal

1.1.1. Incidencia

El carcinoma de células renales (CCR) es el más prevalente de los cánceres urológicos con una incidencia del 3% de los nuevos casos de cáncer a nivel mundial. En los últimos años se ha detectado un aumento anual del 2% en la incidencia tanto a nivel mundial como en Europa, representando la mortalidad mundial de aproximadamente 100.000 casos/año. En Europa, las tasas globales de mortalidad por CCR aumentaron hasta principios de 1990 estabilizándose a partir de estas fechas. Sin embargo, en determinados países europeos como Croacia, Estonia, Grecia, Irlanda o Eslovaquia, las tasas de mortalidad siguen mostrando una tendencia al alza (1,2).

1.1.2. Etiopatogenia

Existen dos formas habituales de presentación en el carcinoma renal: carcinoma renal esporádico y carcinoma renal familiar, siendo más frecuente el esporádico (96%), que habitualmente se presenta de forma unifocal, unilateral y con mayor incidencia entre los 40 y 60 años. Las formas familiares (4%) suelen presentarse frecuentemente de forma bilateral o multifocal y su aparición suele ser en edades más tempranas(1).

Gracias al desarrollo de las técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología y biología tumoral del carcinoma renal. En el caso del carcinoma renal de células claras, se ha detectado una delección de un gen supresor, el denominado gen

de Von Hippel Lindau, localizado en el brazo corto del cromosoma 3(3p) en el 91% de los casos. En los casos de carcinoma esporádico es necesaria la alteración, ya sea por mutación o hipermetilación, de los dos alelos del cromosoma 3 para la aparición de la enfermedad. En los casos de presentación familiar, existe una mutación previa en uno de los alelos en todas las células del organismo, siendo necesaria únicamente la alteración del segundo alelo para la aparición de la enfermedad(1).

1.1.3. Factores de riesgo

Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados a carcinoma renal. de los que no se conoce con exactitud cuáles son sus mecanismos de acción. Las publicaciones muestran resultados poco concluyentes. Entre los factores de riesgo descritos se incluyen el estilo de vida, la exposición laboral a carcinógenos, el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión (3,4).

- Estilo de vida: La incidencia del carcinoma renal varía según diferentes áreas geográficas y la raza. La incidencia en la población asiática e hispana es más baja en comparación con la población europea o norteamericana. Sin embargo, la incidencia de carcinoma renal en los hispanos residentes en Estados Unidos, es más alta en comparación a los que residen en América Latina, lo que sugiere que el estilo de vida podría tener un papel en el desarrollo de la enfermedad (3).
- Exposición laboral: Diversos estudios epidemiológicos relacionan exposición laboral con carcinoma renal. Entre los carcinógenos descritos está el asbesto y otros compuestos químicos, como los derivados del petróleo y los pesticidas industriales (3).

- **Tabaquismo:** En comparación con las personas que nunca han fumado, el riesgo de desarrollar CCR se incrementa aproximadamente en un 50% en varones y en un 20% en mujeres que consumen tabaco, siendo dosis dependiente y acumulativa aunque disminuyendo progresivamente a partir de los 10 años del cese del hábito tabáquico (5).
- **Obesidad:** La obesidad ha sido estudiada en diversos tumores como el de mama, pulmón y colorrectal. Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) elevado presentan un riesgo entre dos y tres veces superior, siendo más evidente en mujeres. Sin embargo, únicamente se detecta un aumento de la incidencia y de la proporción en carcinomas de célula clara, sin afectar al grado celular, el estadio patológico, la supervivencia cáncer específica ni la supervivencia libre de recidiva (6).
- **Hipertensión:** Se ha relacionado la hipertensión arterial con el carcinoma renal si bien el mecanismo el mecanismo de acción es desconocido. Se ha teorizado sobre el papel de los fármacos antihipertensivos como factor de riesgo aunque los estudios no son concluyentes y podría deberse a la propia hipertensión como factor de confusión (5).

1.2. Diagnóstico clínico y Estadificación

1.2.1. Evaluación clínica

La evolución en las técnicas de imagen ha cambiado el paradigma de presentación clínica del CCR, quedando la tríada clásica de Guyon (hematuria, masa palpable y dolor en flanco) relegada a casos esporádicos. Actualmente, la forma de presentación más frecuente es la incidental, siendo un hallazgo incidental en pruebas de imagen solicitadas por otros motivos (7). La forma de

presentación influye en la supervivencia de los pacientes, debido a que los pacientes asintomáticos suelen diagnosticarse en estadíos más tempranos de la enfermedad. Los pacientes con sintomatología sistémica (síndrome tóxico, fiebre, etc.) suelen ser pacientes con enfermedad avanzada o diseminada, con un riesgo relativo de muerte de 2.7 respecto a los pacientes asintomáticos (8-10).

1.2.2. Evaluación radiológica

En el CCR el radiodiagnóstico juega un papel crucial en todas las etapas de la enfermedad. Es útil para evaluar el diagnóstico, la estadificación, la respuesta al tratamiento y durante el seguimiento de los pacientes. Entre las pruebas de imagen más utilizadas para la evaluación radiológica de las masas renales se encuentran (11):

- Ecografía simple: Es la prueba de evaluación radiológica mediante la cual se diagnostican la mayoría de las masas renales. A su vez, permite clasificar las lesiones en quísticas o sólidas (11).

Las características que permiten diferenciar las lesiones quísticas (benignas) de las lesiones sólidas (malignas) son (11):

- Forma
 - Ecogenicidad
 - Características de la pared
 - Tipo de refuerzo acústico posterior
- Ecografía renal con contraste: Consiste en la inyección endovenosa de hexafluoruro de Azufre que mejora la ecogenicidad doppler de la sangre mediante la formación de burbujas de CO₂. La captación de contraste

por parte de la lesión mediante esta técnica sugiere la naturaleza sólida de la lesión permitiendo una mejor caracterización de las lesiones dudosas o de pequeño tamaño (12).

- Tomografía Axial Computerizada (TAC abdominal): Es la técnica diagnóstica idónea para poder caracterizar mejor las lesiones renales. Permite diferenciar las lesiones sólidas de las quísticas o mixtas y a su vez determina el tamaño más exacto de la lesión, su localización, la presencia de adenopatías patológicas, la afectación vascular así como la presencia de enfermedad a distancia. El TAC permite también clasificar las masas quísticas en función de las características de la imagen, en las 4 categorías de Bosniak que determinan las probabilidades de malignidad (13):

- Bosniak 1: quiste simple con contenido líquido con atenuación similar a la del agua. Son lesiones invariablemente benignas.
- Bosniak 2: Contenido líquido con septos finos con mínima captación de contraste pudiendo tener calcificaciones parietales. Son mayoritariamente lesiones benignas. Ocasionalmente se clasifican en Bosniak 2F cuando algún septo está ligeramente engrosado y se aconseja un seguimiento más estrecho.
- Bosniak 3: Masas quísticas con paredes engrosadas, calcificaciones irregulares en las paredes, márgenes mal definidos y septos hiperdensos. Pueden ser malignas (CCR quísticos) y se recomienda la extirpación.

- Bosniak 4: Componente nodular sólido con captación de contraste. Suelen ser malignas en una elevada probabilidad, recomendándose la exéresis.
- Resonancia Magnética Nuclear: Permite diferencia entre lesiones sólidas de las quísticas. La inyección endovenosa de gadolinio, muestra una sensibilidad y especificidad similar al TAC para identificar masas renales que requieren tratamiento. Así mismo pueden aumentar la sensibilidad para la detección de grasa intratumoral con lo que permite aumentar la capacidad diagnóstica en masas pequeñas o dudosas (14).

1.2.3. Biopsia renal

Tradicionalmente no se realizan biopsias de las masas renales de forma sistemática. Ello se debe a la alta tasa de falsos negativos (20%) y el riesgo de implantes tumorales en el trayecto de punción. La mejoría en las técnicas de biopsia, la mayor experiencia de los patólogos en la interpretación de las biopsias y la necesidad de un diagnóstico histológico para apoyar la toma de decisiones en pacientes pluripatológicos, hace que el papel de la biopsia renal adquiera cada vez de mayor importancia (15).

1.2.4. Estadificación

La estadificación del tumor renal se realiza mediante la clasificación TNM, recientemente actualizada en 2017 (16). Es la clasificación más ampliamente utilizada por la comunidad científica, puesto que existe una correlación de la supervivencia con el estadio tumoral. Sin embargo, tiene algunas limitaciones debido a que se ha demostrado que tanto el tipo de

metástasis (ósea, pulmonar, hepática) y el número de localizaciones metastásicas influyen en la supervivencia (9).

Clasificación TNM y agrupación en estadíos (tabla 1) (16):

T- Tumor primario:

TX- No se puede evaluar el tumor primario-

T0- Ausencia de datos del tumor primario.

T1- Tumor ≤ 7 cm diámetro máximo, limitado al riñón.

T1a Tumor ≤ 4 cm

T1b Tumor > 4 cm y ≤ 7 cm

T2- Tumor > 7 cm diámetro máximo, limitado al riñón.

T2a Tumor > 7 cm y ≤ 10 cm

T2b Tumor > 10 cm

T3- El tumor se extiende a vena o grasa perirrenal, sin afectación directa de la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerotta.

T3a Extensión macroscópica a la vena renal o sus ramas segmentarias, invasión de la grasa perirrenal o del seno renal.

T3b Extensión macroscópica a la vena cava infradiafragmática.

T3c Extensión macroscópica a la vena cava supradiaphragmática o invasión directa de la pared de la vena cava.

T4- El tumor invade directamente y sobrepasa la fascia de Gerotta o se extiende 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 único ganglio linfático regional.

N2- Metástasis a más de un ganglio linfático regional.

M- Metástasis a distancia:

M0- Ausencia de metástasis a distancia.

M1- Metástasis a distancia.

Tabla 1. Agrupación en estadíos TNM			
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío II	T2	N0	M0
Estadío III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadío IV	T4	cualquier N	M0
	cualquier T	N2	M0
	cualquier T	cualquier N	M1

1.2.5. Clasificación anatomopatológica de las neoplasias renales

El carcinoma renal es una enfermedad heterogénea y actualmente existen diferentes tipos histológicos, algunos de difícil clasificación, debido a similitudes morfológicas y en los marcadores que expresan sus células. Por orden de frecuencia, existen tres subtipos histológicos principales: carcinoma de células claras (70-80%), carcinoma papilar (6-15%) y carcinoma cromóforo (2-5%). El resto de variedades es menos frecuente y representan el 1% restante (17, 18).

La clasificación patológica de las neoplasias renales ha sufrido variaciones a lo largo de los años. Desde que en 1988 la organización mundial de la salud (OMS) estableció una clasificación histológica de los tumores renales en función del tipo de célula (células claras, células granulares, células cromóforas y células fusiformes) y del patrón de crecimiento (acinar, papilar o sarcomatoide), las posteriores reuniones de Heidelberg en 1996 y de Rochester en 1997 establecieron las bases de la clasificación establecida por la OMS en 2004, basándose en las características microscópicas de los tumores. La última modificación, aceptada en la actualidad por la comunidad científica, data de 2013 y la llevó a cabo la International Society of Urological Pathology ISUP (clasificación de Vancouver) (17), que establece la siguiente clasificación para los tumores de células renales de estirpe epitelial:

1.2.5.1. Carcinoma renal de células claras

Es la neoplasia maligna más común del parénquima renal (80-90%). Procede de las células del túbulo contorneado proximal y su nombre deriva de la visión de sus células al microscópico óptico, debido a la presencia de un

gran citoplasma claro por el alto contenido en lípidos y glucógeno. La mayoría de los casos son unifocales y esporádicos. Macroscópicamente, son neoplasias de aspecto amarillento, con necrosis, hemorragia o calcificaciones internas con una pseudocápsula que lo separa del tejido renal sano adyacente. En el 84% de los casos se encuentra una delección del brazo corto del cromosoma 3 o de mutación del gen de VHL, aunque también se han descrito otras alteraciones citogenéticas en los cromosomas 5, 8, 9 y 14 (17,18).

1.2.5.2. Carcinoma papilar

El carcinoma papilar representa aproximadamente el 10% de las neoplasias renales. Su nombre deriva de la morfología papilar y la de la disposición celular alrededor de ejes fibro-conectivos. Se subclasifica en papilar tipo 1 y tipo 2, existiendo diferencias morfológicas y en cuanto a pronóstico. El carcinoma papilar tipo 1 se caracteriza por células pequeñas y con citoplasma pálido con núcleos redondos en la visión con el microscopio óptico, más típico del patrón hereditario y el tipo 2 con células grandes y citoplasma eosinófilo, siendo más típico el patrón esporádico, pero presentando un peor pronóstico en cuanto a supervivencia. Las alteraciones genéticas más constantes son las trisomías de los cromosomas 3q, 7, 8, 12, 16, 17 y la pérdida del cromosoma Y. (17,18)

1.2.5.3. Carcinoma cromóforo

Representa el 2-5% de las neoplasias renales. Se trata de lesiones cuyas células muestran un citoplasma granular y eosinófilo de aspecto "vegetal", en ocasiones difícilmente diferenciable del oncocitoma renal. Las

alteraciones cromosómicas descritas son deleciones de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17 (18).

1.2.5.4. Oncocitoma renal

Se trata de una lesión considerada benigna. Se trata de lesiones bien definidas, macroscópicamente se caracterizan por la presencia ocasional de una cicatriz central. Microscópicamente se trata de células poligonales con abundante citoplasma eosinófilo con núcleo ovalado y uniforme. En ocasiones no se detectan alteraciones cromosómicas en las células (cariotipo normal), aunque se han descrito deleciones en el cromosoma 1 y en el Y (18).

1.2.5.5. Tumores híbridos

Se trata de tumores que comparten características comunes entre oncocitomas y carcinomas cromóforos, siendo más frecuente el hallazgo en pacientes con síndrome familiar de Birt-Hogg-Dubé, aunque también se han descrito casos esporádicos, en pacientes con enfermedad renal terminal y enfermedad renal quística adquirida (19, 20, 21).

1.2.5.6. Otros tumores renales

1.2.5.6.1. Carcinoma de conductores colectores de Bellini

Se trata de una neoplasia que deriva de las células de la nefrona distal, concretamente del túbulo colector. Es una neoplasia poco frecuente, con un comportamiento agresivo y por tanto de mal pronóstico cuando se diagnostica en estadios avanzados. En el momento del diagnóstico hasta en el 40% de los pacientes se detecta enfermedad metastásica y el riesgo relativo de muerte es

de 4.4 veces en comparación a los pacientes con carcinoma de células claras, con una supervivencia media de 30 meses (22).

1.2.5.6.2. Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes

Deriva de las células del asa de Henle. Se trata de neoplasias poco frecuentes, de bajo grado y bajo potencial metastásico. Al microscopio óptico se describen células cúbicas y fusiformes con fondo mucinoso que comparten diversas características con el carcinoma papilar tipo 1 (17, 23, 24).

1.2.5.6.3. Carcinoma sarcomatoide

Se trata, en realidad, de una transformación de alto grado de los principales carcinomas renales (células claras, papilar, cromóforo). Las neoplasias renales con diferenciación sarcomatoide, se pueden clasificar en un único subgrupo debido a la mala evolución de estos pacientes, considerándose un factor pronóstico de supervivencia independiente del subtipo histológico, del grado celular y del estadio patológico. La supervivencia media de este grupo de pacientes es del 14,5% a 5 años. Se trata, en la mayoría de los casos, de pacientes metastásicos, con una respuesta únicamente del 8% de pacientes al tratamiento y supervivencia libre de progresión de 4.4 meses (25-27).

1.2.5.6.4. Carcinoma medular

Es una neoplasia poco frecuente pero muy agresiva, más frecuente en varones jóvenes afroamericanos con anemia de células falciformes. En el 95% de los casos se diagnostica con enfermedad diseminada, con una supervivencia media de 5 meses, siendo inefectivos los tratamientos quirúrgicos y los tratamientos con quimioterapia (28, 29).

1.2.5.6.5. Carcinoma renal túbuloquístico

Se trata de neoplasias con contenido quístico, con clasificación radiológica Bosniak III o IV, con bajo potencial maligno y poco poder metastásico (18, 30).

1.2.5.6.6. Carcinoma renal quístico multilocular

Es una variante quística del carcinoma de células claras, con un mejor pronóstico. Se trata de lesiones quísticas revestidas por una capa de células de citoplasma claro. La supervivencia cáncer específica a 5 años de los pacientes tratados quirúrgicamente en este subtipo de tumores es del 100% (31).

1.2.5.6.7. Carcinoma renal asociado a enfermedad renal terminal/enfermedad renal quística adquirida

El 50% de los pacientes en situación de enfermedad renal terminal con requerimientos de diálisis desarrollan enfermedad renal quística adquirida, aumentando hasta en el 80% de los pacientes en situación de hemodiálisis durante más de 3 años. El riesgo de desarrollar una neoplasia en estos pacientes es 10 veces mayor en comparación con el resto de la población, siendo el más frecuente el carcinoma papilar (40-70% de los casos), siendo más frecuentemente bilaterales o múltiples, aunque con un pronóstico más favorable que los casos no asociados a enfermedad renal terminal (32).

1.2.5.6.8. Carcinoma renal asociado con la traslocación Xp11.2/TFE3 (MitTF/TFE)

Se trata de un subtipo de Carcinoma Renal introducido por primera vez en la clasificación de la OMS de 2004. Es una neoplasia agresiva, siendo

diagnosticada la mayoría de los casos en estadios avanzados de la enfermedad, aunque poco frecuente, representando menos del 1% de los tumores renales del adulto. Se ha descrito una alteración presente hasta en el 90 % de los casos, donde se detecta una alteración en el factor de transcripción E3 (TFE3) localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (Xp11.2), lo cual se traduce en una proliferación epitelial de las células de la médula renal (33).

1.3. Clínica

El carcinoma renal es en la mayoría de los casos asintomático. Los pacientes son diagnosticados de forma incidental durante la realización de pruebas diagnósticas solicitadas por otros motivos. La clínica aparece en los casos en los cuales el tumor crece más allá de la cápsula renal, por infiltración de la vía urinaria, por clínica ocasionada por las metástasis o la aparición de sintomatología paraneoplásica. La triada clásica descrita por Guyon, (hematuria macroscópica, dolor en flanco y masa palpable abdominal) más común en las épocas anteriores a la realización de ecografías o TC abdominales, ha quedado relegada a sólo un 5-15% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones paraneoplásicas tales como la hipercalcemia, caquexia, fiebre, sudoración nocturna, disfunción hepática (Síndrome de Stauffer) o anemia se presentan en el 20%, más frecuentemente en tumores en estadio avanzado (34, 35).

1.4. Tratamiento local

1.4.1. Abordaje quirúrgico

La cirugía ha demostrado ser el único tratamiento curativo del carcinoma renal. Otros tratamientos como la radioterapia o la quimioterapia no se han demostrado eficaces en comparación con el tratamiento quirúrgico.

1.4.1.1. Abordaje abierto

El tratamiento quirúrgico del carcinoma renal fue realizado por primera vez en 1860 por el Dr. Sims. Posteriormente, en 1905, el Dr. Gregoire estableció los principios de la nefrectomía radical, donde se incluía la exéresis del riñón, la grasa perirrenal, la fascia de Gerotta, los ganglios linfáticos regionales y la glándula suprarrenal ipsilateral. En 1963 Robson actualiza los principios quirúrgicos de la nefrectomía radical incluyendo el control y ligadura precoz del pedículo y publica una serie de pacientes intervenidos mediante este abordaje con una tasa mayor de supervivencia de los pacientes intervenidos por su equipo en comparación con las series publicadas previamente por otros autores (36, 37). La evolución de la nefrectomía radical abierta en los últimos años ha ido encaminada a la necesidad o no de realización de suprarrenalectomía ipsilateral y el análisis del beneficio de la realización de linfadenectomía. La mayoría de las publicaciones aconsejan la no realización de una adrenalectomía durante el acto quirúrgico, reservándose únicamente para los casos de grandes tumores con afectación del polo superior o en caso de sospecha de afectación de la misma (38, 39). En cuanto a la necesidad o no de realización de linfadenectomía, existen diversos trabajos publicados con resultados contradictorios tanto en las indicaciones de la

linfadenectomía como en la extensión de la misma. Se ha realizado un único estudio prospectivo que compara pacientes intervenidos mediante nefrectomía radical con o sin linfadenectomía, detectando únicamente una incidencia en cuanto afectación adenopática se refiere, del 3.3% de los pacientes intervenidos (40). La peculiaridad y variabilidad del drenaje linfático renal, asociado a la afinidad por la diseminación hematógena de este tipo de tumores, hace que la afectación ganglionar local no preceda la aparición de la diseminación de la enfermedad, limitando así el beneficio de la linfadenectomía. Ello promueve que actualmente la linfadenectomía no se realice de forma sistemática en el carcinoma renal. Los pacientes con tumores más agresivos (grados celulares elevados o estadios avanzados) presentan una mayor tasa de afectación adenopática, presentando a su vez peor pronóstico, por lo que el papel de la linfadenectomía podría verse enmarcado en una mejor subclasificación de los pacientes (41, 42).

En los tumores renales con afectación venosa tumoral, se realiza un abordaje quirúrgico que requiere la realización de una nefrectomía radical juntamente con la exéresis de todo el tejido tumoral intravascular. La cirugía vendrá condicionada por la extensión del trombo tumoral y la afectación o no directa de la pared de la vena cava inferior. Esta cirugía fue inicialmente realizada por Berg en 1923 donde se describe la técnica de cavotomía durante la realización de una nefrectomía. Posteriormente fue retomada por Walters en 1932 donde se detalla la realización de un clampaje de cava y posterior sutura del defecto (43). Históricamente se había considerado la presencia de trombosis tumoral de la vena cava como un factor de mal pronóstico en pacientes con carcinoma renal y se correlacionaba con un pobre beneficio de la

cirugía radical en estos pacientes. Sin embargo, la mejoría en la estadificación de los pacientes demuestra que, los pacientes con carcinoma renal asociado a trombosis tumoral de la vena cava inferior sin afectación ganglionar o a distancia tienen una supervivencia a los 5 años entre el 47% y el 69%. La extensión del trombo tumoral no parece influir como factor de riesgo en la supervivencia de los pacientes si se consigue una exéresis completa del trombo, aunque será clave en la planificación de la vía de abordaje quirúrgico y de la necesidad de circulación extracorpórea. En caso de afectación directa tumoral de la pared de la vena cava, se requerirá de la exéresis de la misma y esto empeora el pronóstico global (44).

La cirugía conservadora de nefronas, surge paralelamente a la nefrectomía radical. En 1887 Czerny realiza la primera nefrectomía parcial (45), no siendo hasta 1950 cuando Vermooten establece los primeros criterios para la realización de una nefrectomía parcial (46). Es a partir de 1990 cuando los estudios publicados demuestran una supervivencia cáncer específica y una tasa de recidiva de la enfermedad equiparables a las de la nefrectomía radical. Hasta ese momento, la nefrectomía parcial se había reservado únicamente a pacientes monorrenos o con tumores bilaterales (47). El hecho de detectar tumores en estadios iniciales, la relación entre nefrectomía y riesgo de eventos cardíacos a largo plazo o insuficiencia renal y la posibilidad de sobretratar una lesión benigna mediante una nefrectomía, juntamente con el avance de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, han expandido las indicaciones de la nefrectomía parcial hasta convertirse en la primera opción quirúrgica en todos los pacientes diagnosticados de una masa renal en los cuales sea factible la cirugía parcelar (48).

1.4.1.2. Abordaje laparoscópico

La primera nefrectomía por laparoscopia se realizó por primera vez a principios de la década de los 90 por R. Clayman (49). Inicialmente las indicaciones laparoscópicas se realizaban a pacientes con patología renal benigna, sin embargo, el acceso al abordaje laparoscópico para el tratamiento de las neoplasias renales ha ido en aumento desde entonces, demostrándose una eficacia oncológica similar en comparación con la cirugía abierta, con una menor morbilidad y una menor estancia hospitalaria (50-52). La vía de abordaje transperitoneal o retroperitoneal ofrece diversas ventajas e inconvenientes, siendo el abordaje retroperitoneal más adecuado en caso de requerir un rápido control del pedículo vascular o en caso de pacientes con múltiples cirugías abdominales previas. Es necesario el conocimiento de las dos vías de abordaje para ofrecer el tratamiento óptimo a cada tipo de paciente (53).

Los avances tecnológicos relacionados con las ópticas, la mejora en la visión, el instrumental (corte y coagulación bipolar, ultrasónico, etc.) sumados al aumento de la experiencia, han permitido ofrecer a los pacientes cirugías mínimamente invasivas con tiempos de isquemia comparables, sin aumentar la morbilidad peri-operatoria ni complicaciones postoperatorias asociadas (54).

1.4.1.3. Abordaje robótico

La llegada de la cirugía asistida por robot ha permitido aumentar las indicaciones de nefrectomía parcial, al permitir la escisión de tumores de elevada complejidad disminuyendo las tasas de isquemia caliente y mejorando la tasas de transfusión así como facilitando la técnica quirúrgica en cirujanos con amplia experiencia en cirugía laparoscópica. Actualmente las indicaciones

de nefrectomía radical mediante este abordaje no ofrecen ningún beneficio en comparación con la nefrectomía radical laparoscópica. Sin embargo, hay publicados metaanálisis donde se concluye que la cirugía robótica permite realizar cirugías de exéresis del tumor sin aumentar la morbilidad ni la tasa de márgenes positivos, con un menor tiempo de isquemia caliente (55, 56).

1.4.2. Técnicas ablativas

Las técnicas ablativas aparecen con el objetivo de evitar la cirugía exéresis en pacientes con elevado riesgo quirúrgico y/o edad avanzada, siendo una alternativa válida a la cirugía en los casos en que el paciente no desee entrar en un programa de vigilancia activa. Existen diferentes modalidades (crioterapia, radiofrecuencia, ablación por ultrasonidos de alta intensidad y microondas).

1.4.2.1. Crioterapia

Esta técnica fue descrita en 1845 por el Dr. James Arnott, quien demostró que la congelación de tejidos podría ser útil para la destrucción tisular (57). Posteriormente en 1960 el Dr. Cooper (Neurocirugía) diseñó un circuito cerrado donde recirculaba nitrógeno líquido.

Las actuales criosondas pueden alcanzar temperaturas hasta -190°C mediante el efecto Joule-Thompson (se permite que el gas argón comprimido se expanda a través de un pequeño orificio, produciendo temperaturas muy bajas). En cuanto a la aplicación sobre tumores renales, una temperatura inferior a $-19,4^{\circ}\text{C}$ ha demostrado ser suficiente para la destrucción completa del parénquima renal normal. Sin embargo, puede ser necesario alcanzar

temperaturas tan bajas como -50°C para garantizar la muerte celular de las células neoplásicas (58).

Esta técnica puede ser utilizada mediante abordaje percutáneo guiado por ecografía o TAC o mediante abordaje laparoscópico, dependiendo del centro donde se realiza la técnica. En 2014 se publicó un metaanálisis donde se comparaba la nefrectomía parcial asistida por robot con la crioblación laparoscópica, donde se describe un menor tiempo operatorio y una menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a crioblación, pero con un mayor riesgo de recurrencia local (riesgo relativo 9.4) o a distancia (riesgo relativo 4.68) de la enfermedad (59).

1.4.2.2. Radiofrecuencia

Técnica de destrucción tisular mediante la emisión de ondas de radiofrecuencia, lo que permite alcanzar altas temperaturas en el centro del tumor, provocando en las células tumorales una deshidratación y una necrosis coagulativa (60).

La aplicación de radiofrecuencia para el tratamiento de los tumores renales fue descrita por Zlotta en 1997, quien realizó dicho tratamiento en un modelo ex-vivo y posteriormente en 3 pacientes, realizándose posteriormente una nefrectomía radical, donde se demostraba la necrosis de las lesiones tumorales con un margen de parénquima sin producirse daños en las estructuras adyacentes ni en parénquima sano no tratado (60). Existen series de tumores tratados mediante radiofrecuencia con períodos de seguimiento cortos donde se demuestra un aumento del riesgo de recurrencia local o a distancia de la enfermedad respecto a pacientes tratados mediante cirugía en

tumores mayores de 4 cm siendo un tratamiento de resultados comparables a la cirugía en masas renales pequeñas (61-63).

1.4.2.3. Ablación por ultrasonidos de alta intensidad

La utilidad de los ultrasonidos en el campo de la medicina se ha limitado tradicionalmente al radiodiagnóstico. Fue a partir de los estudios realizados en 1954 por Lindstrom quien consiguió focalizar la intensidad de los ultrasonidos, provocando así una hipertermia controlada para el tratamiento de trastornos neurológicos (64) cuando comenzaron a extenderse las aplicaciones de los ultrasonidos, con la aparición de la litotricia y posteriormente de los “High Intensity Focused Ultrasound” (HIFU) (65).

El efecto de la ablación por ultrasonidos se basa en dos efectos principales causados por los ultrasonidos: El efecto principal es el efecto térmico gracias a la concentración de calor secundaria a la energía acústica absorbida por los tejidos, lo que provoca una necrosis coagulativa. El efecto secundario causado por los ultrasonidos es el efecto mecánico, que provoca cavitaciones, microflujos y fuerzas de radiación que provocan fenómenos de apoptosis celular (65).

1.4.2.4. Microondas

La ablación por microondas se basa en la producción de calor mediante la creación de un campo electromagnético, gracias a la aplicación de unas ondas electromagnéticas con una amplitudes de onda comprendidas entre los 900 y los 2500 megahertzios. Este efecto electromagnético provoca un movimiento oscilante de las moléculas (principalmente de agua) lo que aumenta su energía cinética y, por tanto, la temperatura de los tejidos. Son por

tanto, más sensibles a este tipo de energía los tejidos con alto porcentaje de agua (66).

1.5. Tratamiento sistémico

La indicación de tratamiento sistémico en pacientes afectados de carcinoma renal se limita únicamente a pacientes con enfermedad metastásica. En la actualidad existe datos de dos estudios que tratan de dilucidar el papel del tratamiento sistémico con inhibidores tirosin quinasa en el ámbito (ASSURE, S-TRAC, PROTECT) adyuvante o neoadyuvante en pacientes con enfermedad localizada. y factores de riesgo elevado(67-69).

De la conclusión de los estudios, podríamos extraer que el tratamiento adyuvante con los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF (sorafenib, sunitinib o pazopanib) no mostraron beneficio de supervivencia en comparación con el placebo, habiéndose demostrado únicamente en el estudio S-TRAC un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con placebo (67-69). Queda por valorar el papel de la nueva inmunoterapia en éste subgrupo de pacientes y con carácter adyuvante/neo-adyuvante.

1.5.1. Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia se ha demostrado efectivo en el tratamiento de la mayoría de los tipos de cáncer. Sin embargo en el cáncer de riñón no se utiliza de forma sistemática debido a que es un tipo de neoplasia resistente a la quimioterapia. En algunos pacientes, la combinación de gemcitabina con capecitabina o fluorouracilo reduce temporalmente el tamaño del tumor, oscilando la tasa de respuestas entre el 15 y el 20% (70).

1.5.2. Inmunoterapia

1.5.2.1 Interleucina 2

Este tratamiento fue aprobado en 1992 para pacientes con carcinoma renal metastásico, a raíz de los estudios publicados donde se obtenían tasas de respuesta del 12%. Sin embargo, la alta tasa de complicaciones, la elevada mortalidad atribuida al tratamiento con interleucina y la necesidad de ingresar a los pacientes para administrar este tratamiento, redujo la utilidad de este tipo de tratamiento en los pacientes con carcinoma renal (71).

1.5.2.2 Interferón alfa

Esta citoquina ha sido considerada durante años el tratamiento estándar en pacientes metastásicos. Diversos estudios y metaanálisis publicados describen una tasa de respuestas elevadas que oscila del 26% de los pacientes con una supervivencia libre global del 15% (mejoría de la supervivencia global de 2.6 meses respecto al grupo control) (72, 73).

1.5.2.3. Inhibidores de la tirosin-quinasa

1.5.2.3.1. Sunitinib

Esta molécula fue la primera en ser aprobada como primera línea en el tratamiento del carcinoma renal metastásico a raíz de un estudio donde se comparaba la efectividad de dicho tratamiento en comparación con interferón alfa (considerado tratamiento estándar). Se demostró una supervivencia libre de progresión favorable al sunitinib (11 vs 5 meses) y una mayor tasa de respuesta (44 vs 11%). Sin embargo, la supervivencia global no alcanzó la significación estadística (26.4 vs 21.8 meses $p=0.051$) (74, 75)

1.5.2.3.2. Sorafenib

Se trata de un inhibidor del receptor de VEGF y de la RAF quinasa. Es una molécula que se utiliza como alternativa en pacientes no candidatos a tratamientos con citoquinas. Los estudios que comparan la efectividad del tratamiento con sorafenib vs interferón demostraron una tasa de respuesta similar al interferón (5 vs 9%) y una supervivencia libre de progresión de 5.7 vs 5.6 meses). En el estudio TARGET se demostró una mayor supervivencia en pacientes tratados con sorafenib comparados con placebo (17.8 vs 14.3 meses) no siendo estadísticamente significativa debido al cruce de pacientes que habían pasado al grupo de sorafenib desde el grupo placebo al demostrar una supervivencia libre de progresión del brazo sorafenib respecto al placebo (5.5 vs 2.8 meses) (76, 77).

1.5.2.3.3. Pazopanib

Molécula que actúa como inhibidor tirosin-quinasa del VEGFR 1, 2 y 3, PDGFR- α y β y del c-KIT. Para la aceptación de éste tratamiento en pacientes con carcinoma renal, se comparó la eficacia de ésta molécula vs placebo en pacientes metastásicos, demostrándose una superioridad al placebo en cuanto a supervivencia libre de progresión (9.2 vs 4.2 meses) (78). Posteriormente, se comparó la efectividad de Pazopanib vs tratamiento estándar (sunitinib) con Pazopanib (estudio COMPARZ), donde se demostró una menor incidencia de efectos secundarios en el grupo de Pazopanib y una no inferioridad en tasas de supervivencia global (28.4 meses en grupo Pazopanib vs 29.3 meses en grupo Sunitinib $p=0.28$), por lo que se trata de una alternativa válida como primera línea en pacientes metastásicos (79).

1.5.2.3.4. Axitinib

Molécula que actúa como inhibidor selectivo del VEGFR 1, 2 y 3. Indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) tras fracaso a tratamiento previo con sunitib o citoquinas.

Para la evaluación de eficacia existe únicamente un ensayo clínico fase III (AXIS) donde se evaluó la eficacia y seguridad de axitinib frente a sorafenib en pacientes con carcinoma renal metastásico tras fracaso a un tratamiento previo. En este estudio se demostró la superioridad del Axitinib vs Sorafenib en tasa de respuesta (19% vs 9%) y en supervivencia libre de progresión (6.7 vs 4.7 meses), pero sin demostrar superioridad en cuanto a supervivencia global (20.1 vs 19.2 meses $p=0.37$) (80).

1.5.2.3.5. Cabozantinib

Cabozantinib ha sido autorizado en el tratamiento del CCR avanzado en adultos tras tratamiento previo con anti-VEGF en 2016. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de varios receptores tirosina-quinasa implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis, la remodelación ósea y la progresión metastásica (receptores de MET, VEGF, GAS6, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 y TIE-2). El ensayo clínico (METEOR) que permitió la aprobación de la molécula demostró la superioridad de éste frente everolimus en términos de supervivencia global (21,4 vs 16,5 meses) diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0003$). También demostró mejora de 3,6 meses en la supervivencia libre de progresión (81).

1.5.2.4. Anticuerpos monoclonales anti-VEGF

1.5.2.4.1. Bevacizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea el VEGF mediante su unión selectiva. Se aceptó como tratamiento de primera línea en pacientes metastásicos en combinación con interferón, donde se demostraba un beneficio de supervivencia libre de progresión y una tendencia al beneficio sobre la supervivencia global, en comparación con pacientes tratados con interferón+placebo, sin llegar a la significación estadística (estudio AVOREN y estudio CALGB-90206) (82, 83).

1.5.2.5. Inhibidores del receptor de rapamicina en mamíferos (mTOR)

1.5.2.5.1. Temsirolimus

Aprobado como primera línea de tratamiento en pacientes del grupo de mal pronóstico desde 2007. Mediante el ensayo ARCSS, donde se aleatorizaron los pacientes en 3 brazos (INF, Temsirolimus, INF+Temsirolimus), descartándose el tratamiento combinado por toxicidad, pero evidenciando una supervivencia global favorable al temsirolimus respecto a INF (10.9 vs 7.3meses), aunque con una tasa de respuestas únicamente del 8.6% (vs 4.6% en INF) (84).

1.5.2.5.2. Everolimus

Fármaco aprobado como tratamiento de segunda línea tras progresión a los fármacos inhibidores de la tirosin-quinasa, a raíz del estudio RECORD-1, donde se aleatorizaron los pacientes que habían progresado a sunitinib o a

sorafenib. Los pacientes recibieron tratamiento con everolimus vs placebo, con una tasa de respuestas mínima (1%), pero con una estabilización de la enfermedad de hasta el 63% (32% en el grupo placebo), aunque sin diferencias en la supervivencia global respecto al placebo (14.8 vs 14.4 meses). Cabe tener en cuenta que hasta el 80% de los pacientes del brazo placebo fueron cruzados a recibir everolimus (85).

1.5.3. Anticuerpos anti PDL-1

Programmed death 1 (PD-1) es una proteína transmembrana que funciona como un receptor de superficie en células T activadas. Hay dos ligandos conocidos de PD-1. El primero, (PD-1L) se expresa en células presentadoras de antígenos y en células tumorales, siendo responsable de los efectos inmunosupresores de PD-1. Existe la hipótesis de que la interacción PD-1 / PD-L1 es un importante regulador de la tolerancia inmune del tumor y el crecimiento tumoral en el CCR (86).

1.5.3.1. Nivolumab

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-1L y PD-2L, inhibiendo la respuesta inmune. En el estudio CheckMate 025, donde se compara el tratamiento con nivolumab vs everolimus en pacientes con CCR avanzado o metastásico que habían recibido previamente tratamiento con antiangiogénicos, donde se demuestra una superioridad del nivolumab en cuanto a supervivencia global (25 vs 19.5 meses), con una tasa de respuestas del 25% (vs 4% everolimus) y una menor tasa de efectos secundarios (87).

Existen ensayos clínicos en la actualidad (CheckMate 016) donde se ha analizado la efectividad del tratamiento con Nivolumab en combinación con Sunitinib, Pazopanib o Ipilimumab en pacientes metastásicos con unas respuestas al tratamiento elevadas (40-50%) pero con unos resultados limitados debido a la toxicidad de la combinación de los tratamientos (88, 89).

1.5.3.2. Atezolizumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-1L y bloquea sus interacciones con los receptores PD-1. Esto libera la inhibición mediada por PD-L1 / PD-1 de la respuesta inmune, incluida la activación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La tasa de respuesta en pacientes metastásicos es baja en tratamiento como monoterapia (15%), por lo que se ha considerado útil como tratamiento en combinación con anticuerpos anti-VEGF (Atezolizumab + bevacizumab), aumentando la tasa de respuestas al 40% y con un 10% más de pacientes que consiguen estabilizar la enfermedad (86).

1.5.3.3. Ipilimumab

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1 κ) anti-CTLA-4 de origen humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. El bloqueo de CTLA-4 conlleva una mayor activación de las células T (90). La aprobación de éste anticuerpo en el tratamiento del carcinoma renal se basa en los resultados del ensayo de fase III CheckMate 214 (NCT 02231749), donde se investigó la combinación de nivolumab en combinación con ipilimumab vs sunitinib como primera línea de tratamiento en pacientes metastásicos. La combinación de ambos fármacos obtuvo una la

tasa de respuesta del 42% vs 27% en los pacientes tratados con sunitinib ($p<0.001$), con respuesta completa en 40 pacientes (9%) vs 5 pacientes (1%). La tasa de supervivencia global de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab a los 18 meses fue 75% vs 60% ($p<0.001$) (91). Actualmente la combinación de estos dos fármacos se ha establecido como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico de riesgo intermedio y de alto riesgo según la clasificación de la IMDC.

1.6. Factores pronósticos en el CCR

Existen varias publicaciones que analizan multitud de factores pronósticos con diferente utilidad práctica. Para facilitar su uso, se han creado diversos nomogramas para evaluar el riesgo de recidiva de la enfermedad o el riesgo de mortalidad cáncer específica (92). Los factores pronósticos se pueden clasificar principalmente en 4 grandes grupos: clínicos, patológicos, bioquímicos o biológicos y moleculares.

Los factores pronósticos clínicos son aquellos que dependen de las características del paciente, como son la edad, el sexo, la presencia de diabetes o hipertensión, el performance status y el tipo de presentación (incidental/asintomática o sintomática) (92, 93).

Los factores pronósticos patológicos dependen de las características del tumor. Los más conocidos y utilizados en la actualidad son la clasificación TNM, los subtipos histológicos, el grado nucleolar, la presencia de necrosis, la diferenciación sarcomatoide, la infiltración microvascular y la multifocalidad (93).

Los factores pronósticos biológicos se basan en la detección de alteraciones bioquímicas o hematológicas del paciente, detectadas en la mayoría de casos en analíticas sanguíneas en el momento del diagnóstico. Los más estudiados son: la calcemia, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), los niveles de hemoglobina, el recuento total de neutrófilos, el fibrinógeno plasmático, el recuento plaquetar, los niveles de proteína C reactiva (PCR), los valores de fosfatasa alcalina y los niveles de albúmina sérica (93).

Los factores pronósticos moleculares se basan en la detección de diversas proteínas, factores de transcripción o vías que se hallan activadas o inhibidas en este tipo de tumores. Principalmente son la presencia de mutación del gen de VHL, HIF1 α , CAIX, VEGF, la proteína ribosomal S6, la proteína quinasa B, Ki-67, IGF, STAT3 y PD1-L (94, 95).

1.7. STAT3

1.7.1. STAT3 y carcinogénesis.

La familia de proteínas STAT está formada por 7 subtipos básicos. Todas ellas juegan un doble papel: transducción de señales en el citoplasma y transcripción de señales al núcleo. La activación de ésta familia de proteínas está mediada por mediadores proinflamatorios (citoquinas y quimioquinas), siendo la más relevante la interleucina 6 (IL-6) en el caso de la activación de STAT3 (96). Dicha activación se realiza mediante la fosforilación de dos residuos, la tirosina 705 y la serina 727, en respuesta a citoquinas. La fosforilación de la STAT3 permite la translocación al núcleo de ésta proteína, donde juega un papel crucial en vías de transcripción necesarias para la carcinogénesis, como son la regulación de supervivencia celular, la

proliferación celular, la angiogénesis y las funciones de inmunosupresión inducida por tumores (97-99). Se ha comprobado que existe una activación aberrante de STAT3 en diversas neoplasias incluidas las de mama, próstata, ovario, mielomas múltiples y neoplasias de cabeza y cuello (100, 101). La persistencia de la activación de la STAT3, asociada al mecanismo de retroalimentación mediado por citoquinas y otros mediadores inflamatorios, ha sido bien descrita en el mieloma múltiple, siendo la primera evidencia directa de la existencia de una relación entre la activación persistente de STAT3 y carcinomas en humanos (102).

1.7.2. Relación de STAT3 y carcinoma renal

En el caso del CRCC, se han relacionado los niveles de la proteína activada o pSTAT3 (no los niveles de STAT3 totales) útiles como marcador pronóstico (103), tanto en tejido tumoral primario como en tejido metastásico, donde los niveles de pSTAT3 aún son más elevados si los comparamos con los niveles detectados en el tumor primario de los mismos pacientes (104).

La presencia de polimorfismos de la proteína y la variabilidad de las publicaciones existentes en la actualidad, aportan resultados contradictorios en cuanto a la utilidad de esta proteína como marcador pronóstico en pacientes con CRCC.

2. Hipótesis

La expresión nuclear de la proteína STAT3 fosforilada (pSTAT3) en muestras de tejido tumoral, es un marcador pronóstico en pacientes con carcinoma renal de células claras.

3. Objetivos

1. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el conocimiento actual de los factores pronósticos del carcinoma renal.
2. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la expresión de pSTAT3 como marcador pronóstico en pacientes con CRCC.
3. Analizar la asociación entre la expresión de pSTAT3 y otros factores pronósticos del CRCC.
4. Analizar la expresión de pSTAT3 en pacientes con CRCC.
5. Analizar el valor pronóstico de la expresión de pSTAT3 en función de los grupos de riesgo según la UISS.
6. Analizar el comportamiento de la expresión de pSTAT3 como factor pronóstico en pacientes de alto riesgo según la UISS.

4. Material y método

Esta tesis se presenta a través de un compendio de publicaciones y consta de:

4.1. Publicación 1: Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal. Actas Urológicas Españolas. 2017;41(4): 215-225

Se trata de una revisión sistemática de la literatura en la que planeamos conocer el estado actual de los factores pronósticos del CCR y de una manera más concreta de su variante más frecuente, el CRCC. Esta revisión sistemática se llevo a cabo siguiendo los criterios de la declaración PRISMA, sobre las publicaciones encontradas entre enero de 1999 (primera publicación de la clasificación de Motzer) y diciembre de 2015. La búsqueda fue realizada por dos investigadores independientes (E.T y D.L) el día 2 de febrero de 2016. Los términos utilizados en la búsqueda fueron «kidney neoplasms», «kidney cancer», «renal cell carcinoma», «prognostic factors» , «mortality», «survival» y «disease progression». Para determinar las publicaciones que respondieran a nuestro interés, se utilizaron los criterios PICO. De los 422 artículos inicialmente detectados en la búsqueda, únicamente 40 fueron incluidos en la revisión por cumplir los criterios de selección.

4.2. Publicación 2: Valor de la proteína STAT3 como factor pronóstico en el carcinoma renal de célula clara. Revisión sistemática. Actas Urológicas Españolas. 2019;43(3):118-123

Realizamos una revisión sistemática de la literatura con el fin de conocer la utilidad de la expresión de STAT3 como factor pronóstico en pacientes con

CRCC. En enero de 2018, 2 investigadores independientes (E.T y D.L) realizaron una búsqueda de la literatura publicada entre enero de 1990 y diciembre de 2017, en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library y Sciencedirect, siguiendo los principios de la declaración PRISMA y la estrategia de selección PICO. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: renal cell carcinoma and STAT3 or STAT-3 and prognostic factor. De las 132 citas bibliográficas inicialmente se seleccionaron 10 artículos que cumplían los criterios específicos de nuestra búsqueda.

4.3. Publicación 3: Análisis de la expresión nuclear de pSer727-STAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de células claras (CRCC). Actas Urológicas Españolas. Remitido para publicación el 5 de agosto de 2019, referencia: ACURO-D-19-00184, pendiente de aceptación

Para conocer la utilidad de la expresión de STAT3 como factor pronóstico en pacientes con CRCC y su relación con los principales factores de riesgo publicados en la literatura realizamos un estudio retrospectivo en el que se incluyeron los datos de los pacientes intervenidos en nuestro centro en el período comprendido entre 2000 y 2010. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, fecha de intervención, tipo de intervención, tamaño tumoral, localización del tumor, TNM, grado de Fuhrman, clasificación en grupos de riesgo, supervivencia global, supervivencia cáncer específica, supervivencia libre de progresión, tratamiento adyuvante (tipo y duración) y niveles de pSTAT3.

Se realizó un tissue microarray (TMA) de tejido procedente de carcinoma renal. La selección del tejido fue realizada por un patólogo, quien seleccionó las

áreas tumorales para incluirlas posteriormente en el TMA. Tras la incubación de las muestras con anticuerpos específicos para pSTAT3, se evaluó su expresión de forma semicuantitativa mediante la puntuación obtenida en un histoescor en función del porcentaje e intensidad de las células teñidas. Posteriormente se evaluó la asociación entre la expresión de las variables estudiadas, su resultado en la puntuación en el histoescor, la evolución clinicopatológica de los pacientes y los principales factores pronósticos publicados anteriormente en la literatura.

El objetivo primario fue la supervivencia cáncer específica (SCE), calculada a partir de la fecha de la cirugía hasta la fecha de muerte del paciente.

5. Resultados

En este apartado se adjuntan las publicaciones realizadas en las que se detallan los resultados obtenidos.

- Publicación 1: Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal. Actas Urológicas Españolas. 2017;41(4): 215-225
- Publicación 2: Valor de la proteína STAT3 como factor pronóstico en el carcinoma renal de célula clara. Revisión sistemática. Actas Urológicas Españolas. 2019;43(3):118-123
- Publicación 3: Análisis de la expresión nuclear de pSer727-STAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de células claras (CRCC). Actas Urológicas Españolas. Remitido para publicación el 5 de agosto de 2019, referencia: ACURO-D-19-00184, pendiente de aceptación

Publicación 1: Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal. Actas Urológicas Españolas. 2017;41(4): 215-225



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal



D. Lorente ^a, E. Trilla ^{a,*}, A. Meseguer ^b, J. Planas ^a, J. Placer ^a, A. Celma ^a,
C. Salvador ^a, L. Regis ^a y J. Morote ^a

^a Servicio de Urología, Hospital de la Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de fisiología y fisiopatología renal (VHIR), Barcelona, España

Recibido el 29 de junio de 2016; aceptado el 5 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma renal;
Nomograma;
Factores pronósticos

KEYWORDS

Renal cell Carcinoma;
Nomogram;
Prognostic factors

Resumen

Contexto y objetivo: La evolución natural del carcinoma renal es heterogénea, encontrando diversos escenarios en cuanto a la presentación clínica, evolución y tipo de recidiva (local/metastásica). El objetivo de esta publicación es revisar la literatura existente con relación a los principales factores pronósticos del carcinoma renal.

Adquisición de evidencia: Se realiza una revisión sistemática mediante Pubmed de los artículos publicados, de acuerdo con los principios de la declaración PRISMA, desde 1999 (primera publicación de la clasificación de Motzer) hasta 2015. Los términos utilizados en la búsqueda han sido «kidney neoplasms», «kidney cancer», «renal cell carcinoma», «prognostic factors», «mortality», «survival» y «disease progression».

Síntesis de evidencia: El mejor conocimiento de las vías moleculares implicadas en la oncogénesis renal junto con la aparición de tratamientos dirigidos con nuevas moléculas están provocando que los antiguos modelos pronósticos queden obsoletos, requiriendo de una revisión continua para la actualización de los nomogramas disponibles adaptados a los nuevos escenarios.

Conclusiones: Es importante una correcta validación externa de los factores pronósticos existentes mediante estudios prospectivos y multicéntricos, para poder así incorporarlos a la práctica clínica habitual del urólogo.

© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Systematic review of renal carcinoma prognostic factors

Abstract

Context and objectives: The natural history of renal cell carcinoma is heterogeneous. Some scenarios can be found in terms of clinical presentation, clinical evolution or type of recurrence (local/metastatic). The aim of this publication is to analyze the most important prognostic factors published in the literature.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enriquetrilla@gmail.com (E. Trilla).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.08.003>

0210-4806/© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evidence acquisition: A literature review of published papers was performed using the Pubmed, from first Motzer's classification published in 1999 to 2015, according to PRISMA declaration. Search was done using the following keywords: kidney neoplasm, kidney cancer, renal cell carcinoma, prognostic factors, mortality, survival and disease progression. Papers were classified according to level of evidence, the number of patients included and the type of study performed.

Evidence synthesis: The evolution in the knowledge of molecular pathways related to renal oncogenesis and the new targeted therapies has left to remain obsolete the old prognostic models. It's necessary to perform a continuous review to actualize nomograms and to adapt them to the new scenarios.

Conclusions: Is necessary to perform a proper external validation of existing prognostic factors using prospective and multicentric studies to add them into the daily urologist clinical practice.

© 2016 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma renal representa la tercera neoplasia urológica en frecuencia, siendo el subtipo más frecuente el de célula clara. En los últimos años, gracias a los avances de las técnicas de imagen, existe una tendencia hacia el diagnóstico incidental, en estadios precoces de la enfermedad. Esta situación, juntamente con los avances de las técnicas quirúrgicas, permite aumentar el tratamiento mínimamente invasivo de la enfermedad¹. A pesar de ello, una característica del carcinoma renal es su heterogeneidad, encontrando diversos escenarios en cuanto al estadio inicial, evolución, tipo de recidiva y respuesta a tratamientos sistémicos, hecho que nos obliga a disponer de factores pronósticos que nos permitan clasificar a los pacientes y ofrecer el tratamiento más adecuado en cada caso.

Existen múltiples publicaciones donde se describen y clasifican diversos factores pronósticos, creándose a partir de ellos nomogramas donde se calculan los riesgos de recidiva o supervivencia de los pacientes, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones. Analizamos los factores pronósticos más utilizados en la actualidad en función de la evidencia científica publicada hasta el momento.

Adquisición de la evidencia

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada en Pubmed desde 1999 hasta 2015, siguiendo los principios de la declaración PRISMA. Los términos utilizados en la búsqueda han sido «kidney neoplasms», «kidney cancer», «renal cell carcinoma», «prognostic factors», «mortality», «survival» y «disease progression», con resultado de 422 artículos. Debido a la limitación del idioma, se han escogido únicamente los artículos publicados en inglés y castellano. Tras depurar la búsqueda, se constata que únicamente 143 artículos tratan sobre el tema a revisar (fig. 1).

La mayoría de los artículos publicados se basan en estudios retrospectivos/revisión de series de casos. En pocas ocasiones se ha realizado la comparación con un grupo control/muestras de tejido no tumoral, siendo la evidencia científica publicada 2A-2B. Se han descrito más de 110 factores pronósticos diferentes con relación al carcinoma renal.

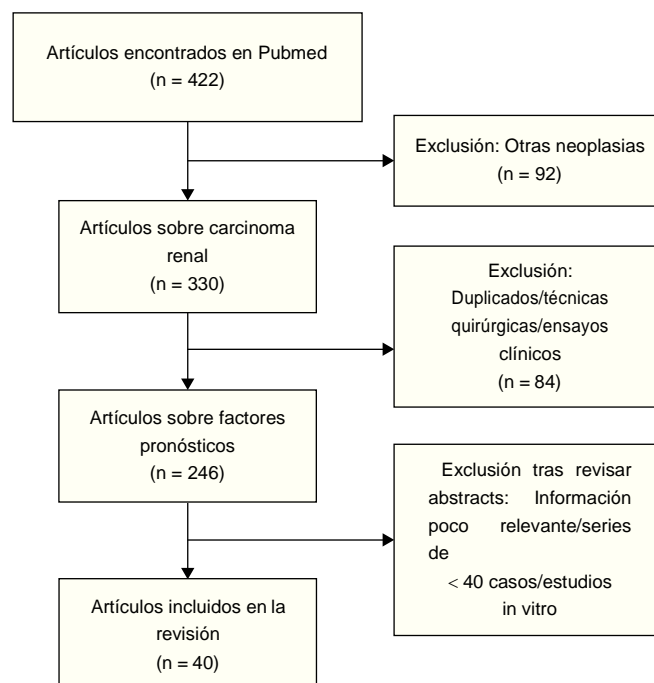


Figura 1 Diagrama de flujo de la bibliografía revisada.

Realizamos una revisión de los principales factores con utilidad en la práctica diaria.

Según el origen de los factores pronósticos, podemos agruparlos en 4 grupos principales:

- Factores pronósticos clínicos
- Factores pronósticos patológicos
- Factores pronósticos biológicos
- Factores pronósticos moleculares

Factores pronósticos clínicos (tabla 1)

Edad

El carcinoma renal presenta un pico de incidencia entre los 60 y los 70 años, considerándose un factor epidemiológico. Los pacientes menores de 40 años tienen una menor

Tabla 1 Factores pronósticos clínicos

Factor pronóstico clínico	N.º artículos	N.º pacientes incluidos	Conclusiones	Utilidad
Edad	3	5.654, 2.373, 1.402	< 40 años factor protector	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada
Sexo	2	5.654, 1.540	Hombre factor negativo	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada
Tiempo desde diagnóstico a inicio de tratamiento	5	140, 836, 319, 375, 300	> 1 año de diferencia factor negativo	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Nefrectomía previa	3	1.326, 375, 50	Nefrectomía factor favorable	Probable factor de confusión
Sintomatología	3	1.326, 750, 683	Asintomáticos factor favorable	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Diabetes	3	3.075, 924, 1761	Diabetes factor desfavorable	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada
Obesidad	2	116, 771	No factor pronóstico	No utilidad
Performance status/Karnofsky	6	220, 836, 319, 375, 782, 804	ECOG > 0 factor desfavorable	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos

frecuencia de carcinoma renal y una mejor supervivencia cáncer específica².

Sexo

La incidencia de carcinoma renal es de 1,5 a favor del hombre. En una serie retrospectiva de 5.000 pacientes, las mujeres presentan tumores menos agresivos y con menor probabilidad de desarrollar metástasis, con una reducción del riesgo de muerte de 19% en comparación con los hombres².

Obesidad

La obesidad ha sido estudiada en diversos carcinomas incluyendo mama, pulmón y colorrectal. Pacientes con un índice de masa corporal elevado presentan un riesgo entre 2 y 3 veces superior, siendo más evidente en mujeres³. Sin embargo, únicamente se detecta un aumento de la incidencia y de la proporción de carcinomas de célula clara, pero sin afectar el grado de Fuhrman, estadio patológico, supervivencia cáncer específica, ni la supervivencia libre de recidiva³.

Diabetes

Diversos estudios con resultados controvertidos describen la diabetes como factor pronóstico independiente. El más importante de ellos, con más de 3.000 pacientes, concluye que la presencia de diabetes aumenta el riesgo de muerte global, cáncer específica y progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma renal⁴.

Performance status

El estado general del paciente es uno de los factores pronósticos más estudiados en diversos análisis multivariantes. Se considera factor pronóstico independiente tanto en pacientes metastásicos como en pacientes con tumores localizados. Tener un ECOG > 0 supone un riesgo relativo de muerte de 3,66⁵.

Modo de presentación

La forma de presentación influye en la supervivencia del paciente, siendo mejor en pacientes asintomáticos con diagnóstico incidental. Los pacientes con diagnóstico a raíz de sintomatología local (dolor lumbar, hematuria, etc.) tienen un aumento relativo del riesgo de muerte de 1,5 respecto los asintomáticos, y los pacientes con sintomatología sistémica (síndrome tóxico, síndrome febril, etc.) tienen un riesgo relativo de muerte de 2,7 respecto los pacientes asintomáticos⁶⁻⁸.

Factores pronósticos patológicos (tabla 2)

TNM

La clasificación TNM es la más aceptada para clasificación de los tumores. Existe una correlación de la supervivencia con el estadio tumoral ([ver material adicional](#))⁷. Tiene diversas limitaciones, debido a que se ha demostrado que tanto el tipo de metástasis (ósea, pulmonar, hepática) como el número de localizaciones metastásicas influyen en la supervivencia. A pesar de ello, se trata de una herramienta fácil y estandarizada de clasificación de las neoplasias⁵⁻⁷.

Tabla 2 Factores pronósticos patológicos

Factor pronóstico patológico	N.º artículos	N.º pacientes incluidos	Conclusiones	Utilidad
TNM	19	1.326, 252, 230, 125, 675, 188, 804, 101, 355, 1326, 57,48, 223, 375, 782, 375, 300, 782, 148	Requiere actualización. No distingue tipo de metástasis ni número de localizaciones	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Subtipos histológicos	4	220, 5.463, 135, 125	Herramienta estándar, ampliamente utilizada	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Grado Fuhrman	7	14.000, 48, 144, 252, 230, 125, 188, 804	Requiere actualización para disminuir variabilidad	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Necrosis	3	144, 675, 485	Una subclasificación en % sería de mayor utilidad	Factor pronóstico en pacientes con enfermedad localizada
Diferenciación sarcomatoide	8	140, 1.326, 48, 2.286, 209, 124, 108	Una subclasificación en % sería de mayor utilidad	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Invasión microvascular	3	220, 230, 95	Factor desfavorable	Fácil aplicabilidad, en pacientes con enfermedad localizada
Multifocalidad	2	225, 1.000	No factor pronóstico	Útil para calcular riesgo de recidiva tras nefrectomía

Subtipos histológicos

Existe un amplio abanico de subtipos de neoplasias renales, descritos en 2004 por la Organización Mundial de la Salud y, más recientemente, en 2013 modificado por la International Society of Urological Pathology (ISUP) (clasificación de Vancouver)⁹. Principalmente, ordenados por orden de frecuencia, existen 3 subtipos histológicos: carcinoma de células claras (80-90%), carcinoma papilar (6-15%) y carcinoma cromóforo (2-5%). Existen diferencias de supervivencia a 5 y a 10 años según el subtipo histológico encontrado (ver material adicional)⁷.

Grado

La gradación en 4 grupos propuesta por Fuhrman en 1982 es el factor pronóstico histológico más ampliamente utilizado. La supervivencia a 5 años de los pacientes intervenidos es del 86-89% (grado i), 72-79% (grado ii), 50-60% (grado iii) y 28-30% (grado iv). Se ha propuesto simplificar la gradación en 2 (Fuhrman1 + 2/Fuhrman3 + 4) o 3 subgrupos (Fuhrman1 + 2/Fuhrman3/Fuhrman4) reduciendo así la variabilidad interobservador sin disminuir la precisión como factor pronóstico (en análisis multivariante porcentaje de exactitud del 83,8% para la clasificación en 4 grados vs. el 83,6% en 2 grados en un estudio de 14.000 pacientes)¹⁰.

Necrosis

La presencia de necrosis intratumoral ha sido estudiada por diversos grupos, siendo el más importante el publicado por la clínica Mayo con un grupo de 3.000 pacientes¹¹ incluyéndose posteriormente en el score Stage Size Grade and Necrosis (SSIGN). La presencia de necrosis podría actuar como factor de confusión debido a que se encuentra presente en tumores más agresivos. Una subclasificación más detallada de la presencia de necrosis dividiéndolos en 3 grupos (no necrosis, necrosis < 20% y necrosis > 20%) sería más útil como factor pronóstico en comparación con la simple presencia/ausencia de necrosis¹².

Diferenciación sarcomatoide

Se considera un factor pronóstico de supervivencia independiente del subtipo histológico, del grado de Fuhrman y del estadio patológico, siendo la supervivencia media de este grupo de pacientes del 14,5% a 5 años^{5,13}. Las neoplasias renales con diferenciación sarcomatoide se pueden clasificar en un único subgrupo debido a la mala evolución de estos pacientes. Se trata, en la mayoría de los casos, de pacientes metastásicos, con una respuesta únicamente del 8% de los pacientes al tratamiento y una supervivencia libre de progresión de 4,4 meses¹⁴. La presencia/ausencia de componente sarcomatoide es un factor poco específico. Podría ser de mayor utilidad el porcentaje de componente

Tabla 3 Factores pronósticos biológicos

Factor pronóstico biológico	N.º artículos	N.º pacientes incluidos	Conclusiones	Utilidad
Calcio	4	375, 300, 120, 675	Hipercalcemia factor desfavorable	Fácil aplicabilidad en pacientes metastásicos
LDH	6	836, 675, 319, 57, 375, 300	Probable factor pronóstico desfavorable	Requiere más estudios
Hemoglobina	6	836, 675, 375, 782, 50	Factor pronóstico desfavorable	Fácil aplicabilidad, en pacientes metastásicos
Neutrófilos	5	2065, 319, 135, 782, 97	Factor desfavorable. No mejoría al calcular ratio neutrófilos/linfocitos ni estudio de neutrófilos intratumorales	Fácil aplicabilidad en pacientes metastásicos. Menor aplicabilidad de los otros estudios relacionados con neutrófilos
Fibrinógeno	3	1.511, 994, 126	Factor desfavorable, nivel de corte variable según estudios	Requiere más estudios para establecer valor de corte. Útil en pacientes con enfermedad localizada
Plaquetas	5	135, 118, 804, 375, 645	Factor desfavorable	Fácil aplicabilidad en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
PCR	6	209, 200, 41, 110, 101, 313	Factor desfavorable	Fácil aplicabilidad en pacientes con enfermedad localizada y metastásicos
Fosfatasa alcalina	4	57, 300, 782, 355, 375	No demostrada utilidad en terapia antiangiogénica	No factor pronóstico
Albumina	3	441, 209, 355	No demostrada su utilidad	No factor pronóstico, probable factor de confusión

LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

sarcomatoide presente en el tumor de una forma similar al análisis de la presencia de necrosis. Tal es la importancia de la presencia de componente sarcomatoide, que diversos grupos plantean la opción de no realizar la nefrectomía citorreductora en pacientes metastásicos.

Invasión microvascular

Diversos estudios apoyan la importancia de invasión vascular como factor pronóstico independiente. En pacientes con mismo estadio patológico, en un análisis multivariante ajustado por tamaño tumoral, la presencia de este factor aumentó el riesgo de recidiva de la enfermedad (87 vs. 32%) y una peor supervivencia cáncer específica (91 vs. 39%)¹⁵.

Multifocalidad

Este factor fue evaluado en estudios publicados en los años 90. En un estudio retrospectivo publicado en el año 2004 tras analizar a más de 1.000 pacientes sometidos a nefrectomía, con una incidencia del 8,8% de tumores multifocales, no se evidenció un aumento del riesgo de recidiva respecto a pacientes con tumores únicos¹⁶. Otro estudio similar publicado por el grupo de la Clínica Mayo analiza el riesgo de recidiva local/contralateral y la supervivencia

de los pacientes con tumores multifocales, en más de 2.000 pacientes sin encontrar diferencias respecto a los pacientes con un único tumor. En este estudio se excluyeron los pacientes con tumores de más de un tipo histológico diferente, concluyendo únicamente que la presencia de tumores multifocales se ha asociado al subtipo histológico papilar, siendo mayor el riesgo de recidiva contralateral en paciente con carcinoma de células claras multifocal, pero sin relacionarse con riesgo de recidiva local o con la supervivencia cáncer específica¹⁷.

Factores pronósticos biológicos (tabla 3)

Calcio

Incluidos en los estudios publicados por Motzer et al.^{5,18} y posteriormente, en los criterios publicados por Heng et al. en pacientes metastásicos tratados con anti-vascular endotelial growth factor (VEGF)¹⁹, se describe la hipercalcemia como factor pronóstico independiente. La hipocalcemia únicamente ha sido descrita por Choueiri et al: publicaron un estudio desarrollado por la Cleveland Clinic con 120 pacientes metastásicos que habían recibido diversas terapias antiangiogénicas (sunitinib, sorafenib, axitinib o bevacizumab)²⁰.

Lactato deshidrogenasa

Descrito por Motzer et al.^{5,18} y en 2015 por Kubackova et al., a través del registro nacional checo, con un estudio con más de 800 pacientes tratados con sorafenib²¹, no fue incluido en los criterios de Heng (detectándose únicamente en el análisis univariante), aduciendo que el análisis de otros factores probablemente hizo que la lactato deshidrogenasa resultara negativa como factor pronóstico independiente en el estudio multivariante. Otras causas probables podrían ser las posibles diferencias de población y la falta de datos en algunos pacientes incluidos en el estudio¹⁹. Los resultados contróvertidos publicados en la literatura no permiten confirmar la elevación de lactato deshidrogenasa como factor a utilizar en la práctica diaria.

Hemoglobina

La disminución de los valores de hemoglobina se considera factor pronóstico independiente, descrito tanto por Motzer como posteriormente por Heng^{5,18,19}. Se considera un factor útil como marcador pronóstico en pacientes metastásicos, tanto en pacientes tratados con inmunoterapia, en pacientes tratados como segunda línea tras tratamiento con citocinas o inmunoterapia⁶, en pacientes metastásicos tratados inicialmente con anti-VEGF¹⁹ y en pacientes en tercera línea de tratamiento con agentes «dirigidos»²⁰.

Neutrófilos

Se considera factor pronóstico de supervivencia cáncer específica tanto en la era de las citocinas⁶ como en pacientes tratados con antiangiogénicos¹⁹. Otro hallazgo relacionado con los neutrófilos es la ratio linfocitos/neutrófilos y la presencia de neutrófilos intratumorales, detectando su valor como factor pronóstico en cuanto al tiempo libre de recurrencia, mortalidad y supervivencia cáncer específica, aumentando la validez del score propuesto por Leibovich en pacientes metastásicos sometidos a nefrectomía y tratamiento con IL-2²².

Fibrinógeno

Se ha detectado niveles altos de fibrinógeno en diversas neoplasias en humanos, siendo predictor de eventos adversos en distintas neoplasias. Poco utilizado como factor pronóstico en el carcinoma de células renales, la presencia de unos niveles altos de fibrinógeno previos a la realización de la nefrectomía en pacientes localizados, se ha relacionado con peor supervivencia cáncer específica, menor supervivencia libre de recidiva y menor supervivencia global²³. Los estudios difieren en el valor de fibrinógeno a establecer como punto de corte.

Plaquetas

Es otro de los factores pronósticos descritos por Motzer y por Heng en una cohorte de pacientes metastásicos^{18,19}. Se ha correlacionado el aumento del número total de plaquetas con el estadio T, el grado de Fuhrman, el tamaño tumoral, la

presencia de adenopatías y con la presencia de metástasis a distancia, siendo un factor pronóstico independiente de supervivencia tanto en pacientes con enfermedad localizada como en pacientes metastásicos²⁴.

Proteína C reactiva

El valor de proteína C reactiva elevado (> 5 mg/L) se ha relacionado con neoplasias en estadios avanzados, Fuhrman elevados, y una menor supervivencia cáncer específica, tanto en pacientes localizados como en metastásicos. Karakiewicz et al. concluyen en su estudio que la adición del valor de proteína C reactiva al University of California Los Ángeles Integrated Staging System (UISS) aumenta el valor de esta como herramienta predictiva²⁵.

Fosfatasa alcalina

En la era del tratamiento con citocinas, diversos estudios detallan la elevación de fosfatasa alcalina como factor pronóstico⁶. En la era actual de tratamiento antiangiogénico, no se ha confirmado su utilidad como factor pronóstico en pacientes metastásicos tratados con sunitinib^{18,19}.

Albúmina

A pesar de ser un factor pronóstico conocido en otras neoplasias como páncreas, colon y mama y de existir alguna publicación con relación al carcinoma renal²⁶, no es un factor actualmente utilizado. Se trata de un marcador de desnutrición más prevalente en pacientes con enfermedad diseminada, que podría actuar como factor de confusión.

Factores pronósticos moleculares (tabla 4)

Se han encontrado 74 factores pronósticos moleculares descritos en la literatura. Se tratan en la mayoría de los casos, de moléculas halladas a raíz del estudio de las vías moleculares implicadas en la carcinogénesis renal. La mayoría de ellas se han descrito únicamente en un solo artículo y carecen de aplicabilidad en la práctica clínica habitual. Describiremos los relacionados con las vías moleculares más conocidas en la actualidad.

Von Hippel Lindau

En el 70% de los carcinomas de células renales esporádicos se puede detectar la mutación en el complejo Von Hippel Lindau (VHL), a través de mutaciones/metilaciones del gen VHL localizado en el brazo corto del cromosoma 3 o a través de la inactivación del gen *TECB1*. La presencia de estas alteraciones en pacientes con carcinoma renal de células claras se ha relacionado con una mayor supervivencia libre de recidiva y una menor mortalidad cáncer específica, así como con una mayor respuesta a tratamiento (48 vs. 35%) respecto a los pacientes sin mutaciones detectadas²⁷.

Tabla 4 Factores pronósticos moleculares

Factor pronóstico molecular	N.º artículos	N.º pacientes incluidos	Conclusiones	Utilidad
VHL	2	634, 312	Factor pronóstico favorable	Requiere pruebas de genética molecular para detectar mutaciones
HIF	2	135, 136	Aumento de HIF1a nuclear o HIF2a citoplasmático peor pronóstico	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
CAIX	6	903, 730, 139, 135, 100, 321	No factor pronóstico	No aplicable
VEGF	5	903, 496, 65, 138, 120	No factor pronóstico	No aplicable
Proteína ribosomal S6	1	375	Factor pronóstico desfavorable	No aplicable a todos los subtipos de carcinoma renal
Proteína cinasa B	1	375	Factor pronóstico desfavorable ratio núcleo/citoplasma	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
Homólogo de fosfatasa y tensina	3	375, 135, 176	Factor pronóstico desfavorable	Útil únicamente en carcinoma de estirpe no célula clara
Insulin-like growth factor ii mRNA-binding protein 3	2	369, 213	Factor pronóstico desfavorable	Útil en carcinoma de células claras en pacientes con enfermedad localizada, difícilmente aplicable en práctica clínica habitual
KI-67	2	176, 224	Factor pronóstico desfavorable	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
STAT3	2	98, 48	Factor pronóstico desfavorable	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
PD1-L	3	296, 129	Se relaciona con peor pronóstico, pero escasa correlación	Diana terapéutica, no factor pronóstico

CAIX: anhidrasa carbónica ix; HIF: hipoxia inducible factor; PD1-L: programmed death cell 1 ligand; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; VEGF: vascular endotelial grow factor; VHL: von Hippel Lindau.

Hipoxia inducible factor 1a

La proteína hipoxia inducible factor tipo 1a (HIF1a) es un factor de transcripción inducido por hipoxia. En condiciones de normoxia, HIF1a se une a la proteína VHL degradándose mediante la ubiquitina. En condiciones de hipoxia o inactivación del gen VHL se produce un acumulo de HIF1a, activándose diversas vías de proliferación y angiogénesis, a través de diversos marcadores como el VEGF, platelet-derived growth factor, endoglin, erythropoietin, glucose transporter protein-1 y la anhidrasa carbónica ix. Niveles elevados de HIF1a nuclear o HIF2a citoplasmático, se han relacionado con una menor supervivencia cáncer específica en pacientes metastásicos²⁸.

Anhidrasa carbónica ix

Se trata de una proteína transmembrana expresada en condiciones de hipoxia y cuyo regulador principal es HIF1a. La expresión de anhidrasa carbónica ix se correlaciona con un peor pronóstico en diversas neoplasias como mama y pulmón.

Se han correlacionado los niveles de anhidrasa carbónica ix con el estadio tumoral (TNM) y con un aumento de recurrencia tras nefrectomía. A pesar de ello, la mayoría de los estudios no encuentran significación estadística en cuanto a factor pronóstico de supervivencia²⁹.

Vascular endothelial growth factor

Es una glucoproteína que induce angiogénesis en neoplasias. La regulación de VEGF se debe a alteraciones de los niveles de HIF1a y a las condiciones hipóxicas intratumorales. La expresión de VEGF se correlaciona con el tamaño tumoral y el grado de Fuhrman, pero no con la supervivencia cáncer específica³⁰.

Proteína ribosomal S6

Proteína con actividad cinasa detectada en tumores con hiperactivación de la vía mTOR. Esta proteína es un factor de supervivencia tanto en pacientes localizados como en metastásicos, siendo un marcador predictor de respuesta al tratamiento con everolimus o temsirolimus³¹.

Proteína cinasa B

Esta proteína ejerce su actividad sobre crecimiento y proliferación celular a través de la vía de la mTOR. En pacientes metastásicos se han relacionado los niveles altos de proteína cinasa B intracitoplasmáticos con un peor pronóstico, siendo los niveles intranucleares de proteína cinasa B mayores en tumores localizados y menores en metastásicos, concluyendo que la diferencia de niveles de esta proteína (núcleo/citoplasma) puede influir en el comportamiento y de la agresividad de de estos tumores³¹.

Homólogo de fosfatasa y tensina

Proteína supresora que ejerce su efecto sobre la vía de la mTOR, inhibiendo la proteína cinasa B. Se ha detectado una mayor expresión de homólogo de fosfatasa y tensina en pacientes con tumores localizados, de bajo grado y de histología no célula clara, aumentando así la supervivencia de estos pacientes³¹.

Insulin-like growth factor ii mRNA-binding protein 3

Proteína que regula la transcripción del insulin grow factor ii. Proteína expresada durante período embrionario, se detectan niveles residuales en la etapa adulta de los humanos. En carcinoma de células renales se ha asociado con la variante sarcomatoide, estadios avanzados, Fuhrman elevados, mayor necrosis tumoral, mayor mortalidad cáncer específica y mayor probabilidad de desarrollar metástasis³².

KI-67

Es un marcador de proliferación celular relacionado con carcinomas agresivos, se ha relacionado con mayor tasa de recurrencias y mayor mortalidad cáncer específica³³.

Signal transducer and activator of transcription 3

La familia de proteínas signal transducer and activator of transcription (STAT) está formada por 7 subtipos. Todas ellas tienen un doble papel: transducción de señales en el citoplasma y transcripción de señales al núcleo. Su activación está mediada por mediadores proinflamatorios (citocinas y quimiocinas), siendo la más relevante la IL-6 en caso de activación de STAT3. Se ha comprobado que existe una activación aberrante de STAT3 en diversas neoplasias incluidas las de mama, próstata, ovario, mielomas múltiples y neoplasias de cabeza y cuello³⁴.

La activación de STAT3 fosforilada es un factor pronóstico independiente de supervivencia de los pacientes con carcinoma renal³⁴. Los niveles de STAT3 se correlacionan con la agresividad debido a que pacientes con el mismo estadio patológico y el mismo grado de Fuhrman presentan diferente evolución en cuanto a recurrencia, progresión y mortalidad según sus niveles de STAT3³⁵.

Programmed death cell 1 ligand (PD1L)

Programmed death cell 1 (PD1) es un receptor que se expresa en los linfocitos T activados. Su ligando (PD1L) se encuentra expresado en múltiples tumores (en células tumorales y estroma), incluidos el carcinoma renal. La proteína STAT3 también está implicada en la expresión de PD1L a través de una MAP cinasa (c-JUN), siendo uno de los focos principales de estudio en el melanoma cutáneo. La expresión de PD1L en el carcinoma renal se ha asociado a peor pronóstico³⁶.

El análisis de la expresión de PD1L en los tumores renales aumenta la probabilidad de respuesta a tratamiento con anti-PD1, pero la ausencia de la detección no se relaciona con la ausencia de respuesta a tratamiento³⁶.

Modelos pronósticos

Diferenciamos 2 situaciones principales según el tipo de paciente:

- Recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía con intención curativa.
- Supervivencia/progresión en pacientes metastásicos sometidos a terapias sistémicas.

Recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía con intención curativa

Existen diversos nomogramas para caracterizar el riesgo de recidiva, progresión y supervivencia de los pacientes. Kattan desarrolló un nomograma ([material adicional](#)) al analizar a 601 pacientes para predecir el riesgo de recurrencia a los 5 años tras nefrectomía con intención curativa³⁷. Presenta diversas limitaciones, ya que principalmente se basa en factores histopatológicos, únicamente valora el riesgo de recidiva a los 5 años (sin discriminar el tipo) y el área bajo la curva ROC es únicamente de 0,74.

Otro nomograma para analizar el riesgo de recidiva es el de Sorbellini. Las variables utilizadas son: tamaño tumoral, clasificación TNM, grado Fuhrman, presencia de necrosis, presencia de invasión vascular y sintomatología³⁸.

El score de Leibovich es un score histológico donde se analiza el riesgo de progresión metastásica en pacientes localizados tras nefrectomía ([ver material adicional](#)).

Otros modelos utilizados son el UISS y SSIGN. El UISS utiliza las variables estadio T, grado de Fuhrman y el ECOG para clasificar a los pacientes localizados y metastásicos según su supervivencia en 3 grupos de bajo, intermedio o alto riesgo⁸. El SSIGN analiza el estadio TNM, el tamaño tumoral, el grado de Fuhrman y la presencia de necrosis para calcular la supervivencia cancer específica de los pacientes³⁹.

A raíz de los modelos publicados por Kattan y Sorbellini, en 2007 Karakiewicz desarrolló un nuevo nomograma mediante un estudio multicéntrico con más de 2.000 pacientes, donde se predice la supervivencia cáncer específica a 1, 2, 5 y 10 años tras nefrectomía en pacientes en cualquier estadio clínico. En dicho estudio se compara la precisión con el modelo publicado por el UISS, describiendo una mayor

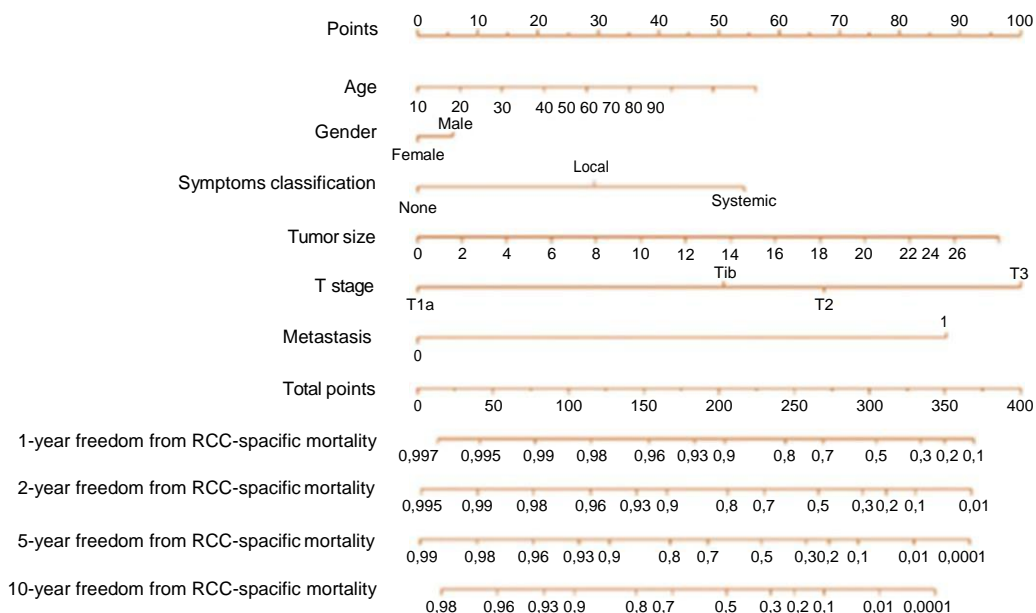


Figura 2 Nomograma de Karakiewicz.

precisión del nomograma de Karakiewicz (86,7 vs. 83,9%; $p = 0,02$)(fig. 2)⁴⁰.

Con el fin de analizar los diferentes parámetros evaluados en los nomogramas anteriores, en 2011 se publicó un estudio con 390 pacientes sometidos a nefrectomía a los cuales se aplicaban los nomogramas de Karakiewicz, Kattan, Sorbellini y el score de Leibovich, concluyendo que el nomograma de Karakiewicz es superior a los otros en cuanto al análisis de supervivencia cáncer específica⁴¹.

Todos ellos nos permiten la clasificación de pacientes en grupos de riesgo, ayudándonos a la hora de realizar el seguimiento, siendo el nomograma de Karakiewicz el que presenta una mayor precisión respecto a los anteriores.

Supervivencia/progresión en pacientes metastásicos sometidos a terapias sistémicas

A falta de evidencia suficiente en relación con el papel de la nefrectomía citorreductora, existen pocos estudios de factores pronósticos en este grupo. Hay 2 estudios principales: Motzer configuró un nuevo nomograma a raíz de estudiar a 375 pacientes tratados con sunitinib¹⁸ y Heng publicó un estudio de 645 pacientes metastásicos en tratamiento en primera o segunda línea con anti-VEGF, donde se actualizan los anteriores criterios descritos por Motzer, añadiendo el recuento plaquetario y los neutrófilos, clasificándose a los pacientes en 3 grupos de riesgo según si presentan ningún factor (bajo riesgo), uno o 2 factores (riesgo intermedio) o 3 o más factores (alto riesgo) con una supervivencia a los 2 años del 75, 53 y 7% respectivamente (ver material adicional)¹⁹.

Conclusiones

A pesar de la multiplicidad de factores pronósticos y de la publicación de diversos nomogramas donde se analiza el

riesgo de recurrencia, progresión, resistencia a fármacos y supervivencia, su uso no está estandarizado en la comunidad urológica. Los múltiples modelos y nomogramas pronósticos pueden ayudar a la toma de decisiones en casos concretos y a mejorar el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, a pesar de que algunos puedan ser fácilmente aplicables en nuestra rutina diaria, muchos de ellos, al carecer de validación externa, se deberán aplicar de forma cuidadosa. Por este motivo, únicamente podemos recomendar el uso del nomograma de Karakiewicz en los pacientes con enfermedad localizada y los factores pronósticos de Heng en pacientes metastásicos. La numerosa aparición de nuevos marcadores pronósticos moleculares se debe al mejor conocimiento de las vías implicadas en la carcinogénesis. A pesar de ello, ninguno ha demostrado su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo A. Material suplementario

Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.08.003>.

Bibliografía

1. Vilaseca A, Musquera M, Nguyen DP, di Paola G, Romeo LR, Melnick A, et al. Evolución de la técnica quirúrgica en el manejo de la masa renal. *Actas Urol Esp.* 2016;40:148--54.
2. Rampersaud EN, Klatte T, Bass G, Patard JJ, Bensaleh K, Böhm M, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: Younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2014;32:30.9--13.

3. Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke BV, Snyder ME, Russo P. Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;175:46--52.
4. Lee H, Kwak C, Kim HH, Byun SS, Lee SE, Hong SK. Diabetes mellitus as an independent predictor of survival of patients surgically treated for renal cell carcinoma: A propensity score matching study. *J Urol.* 2015;194:1554--60.
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:2530--40.
6. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreaux C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: A report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol.* 2002;13:1460--8.
7. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: Retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol.* 2002;41:190--8.
8. Ficarra V, Prayer-galetti T, Novella G, Bratti E. European urology incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. 2003;43:663--9.
9. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al., ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. 2013;37:1469--89.
10. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Arjane P, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;56:775--81.
11. Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G, et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176:1332--7.
12. Klatte T, Said JW, de Martino M, Larochelle J, Shuch B, Rao JY, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: Higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol.* 2009;181:1558--64.
13. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: An examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:435--41.
14. Kyriakopoulos CE, Chittoria N, Choueiri TK, Kroeger N, Lee JL, Srinivas S, et al. Outcome of patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13:e.79--85.
15. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: A pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007;178:425--8.
16. Richstone Lee, Douglas SC, Reuter V, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW, et al. Multifocal renal cortical tumors: Frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol.* 2004;171:615--20.
17. Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Cheville JC, Blute ML. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology.* 2004;64:462--7.
18. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;113:1552--8.
19. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5794--9.
- Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer.* 2007;110:543--50.
21. Kubackova K, Bortlíček Z, Pavlík T, Melichar B, Linke Z, Pokorna P, et al., Czech Renal Cancer Cooperative Group. Prognostic factors in renal cell carcinoma patients treated with sorafenib: Results from the Czech registry. *Target Oncol.* 2015;10:385--92.
22. Donskov F, Hokland M, Marcussen N, Torp Madsen HH, von der Maase H. Monocytes and neutrophils as 'bad guys' for the outcome of interleukin-2 with and without histamine in metastatic renal cell carcinoma results from a randomised phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;94:218 26.
23. Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, Mannweiler S, Pummer K, Zigeuner R. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2013;109:1123 9.
24. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;175:859 63.
25. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Jeldres C, Perrotte, Gallina A, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: A European study of 313 patients. *Cancer.* 2007;110:1241 7.
26. Chang Y, An H, Xu L, Zhu Y, Yang Y, Lin Z, et al. Systemic inflammation score predicts postoperative prognosis of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2015;113:626 33.
27. Rini BI, Jaeger E, Weinberg V, Sein N, Chew K, Fong K, et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: Impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status. *BJU Int.* 2006;98:756 62.
28. Muriel López C, Esteban E, Berros JP, Pardo P, Astudillo A, Izquierdo M, et al. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10:262 70.
29. Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). *Urol Oncol.* 2013;31:1788 93.
30. Négrier S, Perol D, Menetrier-Caux C, Escudier B, Pallardy M, Ravaud A, et al., Groupe Français d'Immunothérapie. Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 from the Groupe Français d'Immunothérapie. *J Clin Oncol.* 2004;22:2371 8.
31. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer.* 2007;109:2257 67.
32. Jiang Z, Chu P, Woda B, Liu Q, Balaji KC, Rock KL, et al. Combination of quantitative IMP3 and tumor stage: A new system to predict metastasis for patients with localized renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5579 84.
33. Dudderidge TJ, Stoerber K, Loddo M, Atkinson G, Fanshawe T, Griffiths DF, et al. Mcm2, Geminin, and Ki67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11:2510 7.
34. Cuadros T, Trilla E, Sarró E, Vilà MR, Vilardell J, de Torres I, et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res.* 2014;74:1416 28.
35. Trilla E, Vila MR, Morote J, Meseguer A. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene

- for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biom. *Eur J Cancer*. 2013;49:2034---47.
36. Callea M, Albiges L, Gupta M, Cheng SC, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:1158---64.
 37. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166:63---7.
 38. Sorbellini M, Kattan M, Snyder M, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173:48---51.
 39. 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;168:2395---400.
 40. Karakiewicz P, Briganti A, Chun F, Trinh Q, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25:1316---22.
 41. Tan MH, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK, Tang T, et al. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:5314---24.

Publicación 2: Valor de la proteína STAT3 como factor pronóstico en el carcinoma renal de célula clara. Revisión sistemática. Actas Urológicas Españolas. 2019;43(3):118-123



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Valor de la proteína STAT3 como factor pronóstico en el carcinoma renal de célula clara. Revisión sistemática



D. Lorente^a, E. Trilla^{a,*}, A. Meseguer^b, J. Arevalo^b, S. Nemours^b, J. Planas^a, J. Placer^a, A. Celma^a, C. Salvador^a, L. Regis^a, I. Schwartzmann^a y J. Morote^a

^a Servicio de Urología, Hospital de la Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Fisiopatología Renal, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

Recibido el 30 de mayo de 2018; aceptado el 31 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 19 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Carcinoma renal;
STAT3;
Factor pronóstico

Resumen

Contexto y objetivo: En los últimos años se han producido avances significativos en el conocimiento de la carcinogénesis renal. Hoy en día los tumores renales se clasifican en función de su perfil genético, y además se han desarrollado tratamientos específicos basados en la identificación de dianas terapéuticas. Sin embargo, todavía no se han identificado marcadores pronósticos. El objetivo de esta revisión es analizar la literatura que ha evaluado la expresión de la proteína STAT3 como marcador molecular en el carcinoma renal de célula clara (ccRCC).

Adquisición de evidencia: En enero de 2018 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Pubmed, Cochrane Library y Sciondirect de las publicaciones realizadas desde 1990. Los términos de búsqueda fueron *renal cell carcinoma and STAT3 or STAT-3 and prognostic factor*. Se siguieron los principios de la declaración PRISMA y la estrategia de selección PICO, seleccionándose los artículos originales con series de pacientes diagnosticados de ccRCC localizado o metastásico, donde se analiza la actividad de STAT3 como marcador pronóstico. Se identificaron 132 publicaciones de las que finalmente se han revisado 10 por cumplir los criterios de inclusión.

Síntesis de evidencia: La activación (fosforilación) de STAT3 (pSTAT3) en el residuo Ser727 es importante en el desarrollo y progresión de ccRCC. La expresión de pSTAT3 parece ser un marcador pronóstico y predictor de resistencia a algunos tratamientos en pacientes con enfermedad diseminada. Existe poca evidencia de su utilidad como un marcador pronóstico en pacientes con enfermedad localizada.

Conclusiones: La expresión de pSTAT3(Ser727) en el núcleo de las células del ccRCC puede ser un marcador pronóstico y de respuesta al tratamiento en pacientes con ccRCC. La evidencia científica actual es limitada y son necesarios más estudios que demuestren su utilidad.

© 2018 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: etrilla@vhebron.net (E. Trilla).

KEYWORDS

Renal cell carcinoma;
STAT3;
Prognosis factor

The role of STAT3 protein as a prognostic factor in the clear cell renal carcinoma. Systematic review

Abstract

Context and objective: There have been significant advances in the knowledge of renal carcinogenesis in the last years. Nowadays, renal tumors are classified according to their genetic profile and specific treatments based on the identification of therapeutic targets have also been developed. However, no prognostic markers have yet been identified. The aim of this review is to analyse literature that has evaluated the expression of the STAT3 protein as a molecular marker in clear cell renal carcinoma (ccRCC).

Evidence acquisition: In January 2018 a systematic review was conducted in Pubmed, Cochrane library and Scienedirect databases, from papers published from 1990. Search terms were "renal cell carcinoma" and "STAT3" or "STAT-3" and "prognostic factor". Following the principles of the PRISMA declaration and the PICO selection strategy, original articles with series of patients diagnosed with localized or metastatic ccRCC, and where the activity of STAT3 is analysed as a prognostic marker, were selected. A total of 132 publications were identified, of which 10 were finally revised, for they met the inclusion criteria.

Evidence synthesis: STAT3 activation (phosphorylation) through Ser727 is important during ccRCC development and progression. pSTAT3 expression seems to be a prognostic marker and an antiangiogenic-resistance marker in metastatic patients. There is little evidence as prognostic marker in patients with localized disease.

Conclusions: STAT3 (Ser 727) expression in the nucleus of the ccRCC cells can be a prognostic marker and an antiangiogenic-resistance marker. Current scientific evidence is limited and more studies are needed to demonstrate its usefulness.

© 2018 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma renal es la tercera neoplasia urológica más frecuente, siendo el subtipo de célula clara (ccRCC) el más común. Este tipo de tumores se caracteriza por la ausencia de signos y síntomas en estadios tempranos de la enfermedad, por lo que hasta un 80% de los mismos se diagnostican de forma incidental como resultado de la realización de pruebas de imagen solicitadas por otros motivos. A pesar de ello, hasta un 20% de los casos pueden ser diagnosticados en fases avanzadas, siendo la mortalidad en este subgrupo de pacientes de hasta el 95% a los 5 años¹.

Desde hace años diversos grupos de investigación buscan marcadores con valor diagnóstico con el fin de poder detectar precozmente a los pacientes con ccRCC. Otros grupos también buscan marcadores con valor pronóstico una vez diagnosticada la enfermedad. Estos estudios se han dirigido a analizar diversos factores como características demográficas, factores de riesgo y posibles marcadores detectados en muestras biológicas o directamente del propio tumor².

Las vías moleculares clásicas implicadas en la carcinogénesis renal y mejor estudiadas son la vía Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) y la vía de señalización de Hypoxia-Inducible Factor-1-Von Hippel Lindau. En esta línea, ya en 2004, nuestro grupo demostró que el gen que codifica la proteína receptora del virus de la hepatitis A se encontraba sobreexpresado en los ccRCC³. Esta proteína posteriormente fue descrita en ratas y definida como Kidney Injury Molecule 1 (KIM1), demostrándose su sobreexpresión en riñones sometidos a isquemia y a intoxicaciones por ácido fólico. En tejido renal normal el gen que codifica

la proteína receptora del virus de la hepatitis A /KIM1 no se expresa, habiéndose demostrado su sobreexpresión en carcinomas derivados de células del túbulo contorneado proximal (ccRCC y carcinomas papilares) y una correlación significativa con el grado de Fuhrman de estos tumores. La activación de la vía de la gp130/STAT3 (STAT3 fosforilada o pSTAT3) está regulada por KIM1, siendo sus niveles mayores en tumores de alto grado y relacionándose con un peor pronóstico⁴⁻⁶.

La familia de proteínas Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) está formada por 7 subtipos. Todas ellas desempeñan un doble papel: transducción de señales en el citoplasma y transcripción de señales al núcleo. La activación de esta familia de proteínas está regulada por mediadores proinflamatorios (citoquinas y quimioquinas), siendo la más relevante en el caso de la activación de STAT3, la interleucina-6. Esta activación se realiza mediante la fosforilación de 2 residuos tirosina 705 (Tyr705) y serina 727 (Ser727), en respuesta a citoquinas. La fosforilación de STAT3 permite su translocación al núcleo, donde desempeña un papel crucial en las vías de transcripción necesarias para la carcinogénesis, como la regulación de supervivencia celular, la proliferación celular, la angiogénesis y las funciones de inmunosupresión inducida por tumores. También se ha comprobado que existe una activación aberrante de STAT3 en las neoplasias de mama, de próstata, de ovario, en mielomas múltiples y en las neoplasias de cabeza y cuello. La persistencia de la activación de STAT3, asociada al mecanismo de retroalimentación mediado por citoquinas y otros mediadores inflamatorios, ha sido bien documentada en el mieloma múltiple, siendo esta la primera evidenciada directa

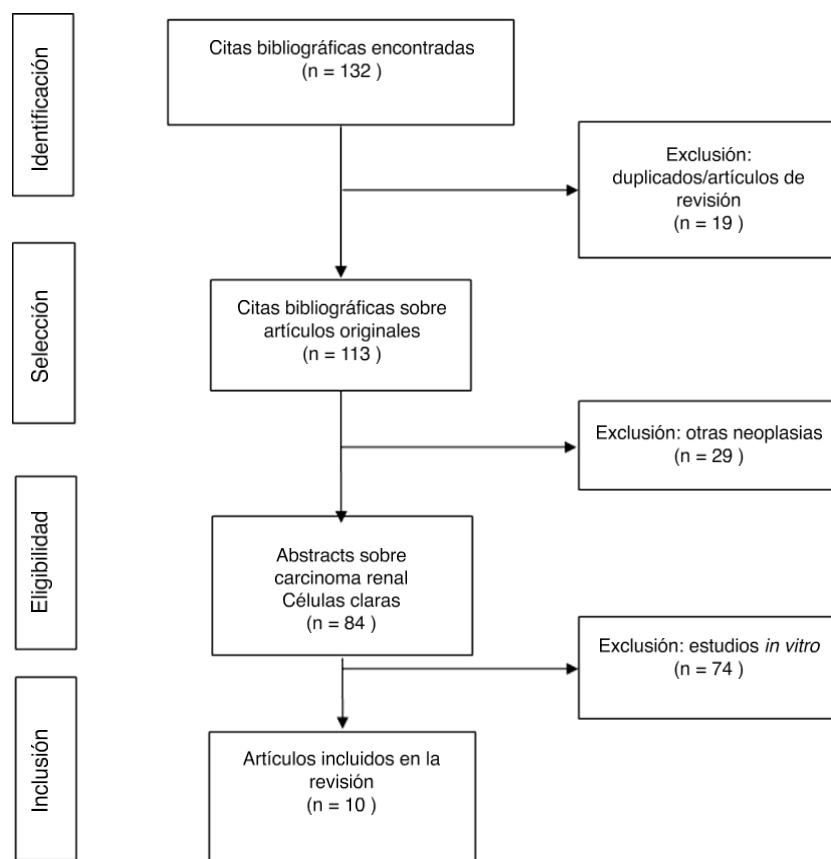


Figura 1 Diagrama de flujo (declaración PRISMA).

de la relación entre la activación persistente de STAT3 y los carcinomas humanos⁷⁻¹².

Actualmente, la evidencia científica sugiere que el valor de la expresión de la proteína STAT3 en los tumores renales no es la misma en todos los subtipos. Es en las neoplasias derivadas del túbulo contorneado proximal donde parece demostrarse su valor como marcador. En 2009 se publicó una revisión en la que se analizaba la actividad de pSTAT3 (fosforilada en el residuo Tyr705) en pacientes con diversos tipos de neoplasias renales (42 carcinomas de célula clara, 24 cromóforos, 7 papilares, 15 oncocitomas y 7 carcinomas uroteliales), concluyéndose que existe una mayor actividad de la pSTAT3 en las neoplasias derivadas del túbulo contorneado proximal y, curiosamente, también encontró una sobreexpresión en las neoplasias de origen urotelial¹³.

El objetivo de esta revisión ha sido analizar la evidencia científica sobre la proteína STAT3 como marcador pronóstico en el carcinoma renal de célula clara.

Adquisición de la evidencia

En enero de 2018 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos (Pubmed, Cochrane Library y Sciencedirect) de las publicaciones desde el 1 de enero de 1990 siguiendo los principios de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) habiéndose seleccionado las publicaciones en inglés y en castellano. La búsqueda fue realizada

por 2 urólogos de forma independiente (E.T. y D.L.), siendo los términos utilizados en la búsqueda *renal cell carcinoma and STAT3 or STAT-3 and prognostic factor*. De acuerdo con la estrategia de selección Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes (PICO) se incluyeron artículos originales publicados sobre series de pacientes con ccRCC, en los que se ha analizado la actividad de STAT3 como marcador pronóstico. De las 132 citas bibliográficas inicialmente encontradas se descartaron: títulos no relacionados, duplicaciones, revisiones, otras neoplasias y publicaciones con material *in vitro*. Finalmente se seleccionaron 10 artículos que cumplían los criterios específicos de nuestra búsqueda. El diagrama de flujo de la selección realizada se presenta en la figura 1.

Síntesis de la evidencia

La activación de STAT3 depende de la fosforilación de sus 2 residuos (Ser727 y Tyr705). En 2014 se analizó la actividad de pSTAT3 mediante la fosforilación en diferentes residuos, en cultivos celulares de ccRCC y posteriormente se confirmaron los resultados en una serie de 98 pacientes con ccRCC (88% con enfermedad localizada y 12% metastásicos). Los resultados pusieron de manifiesto que la activación de pSTAT3 en el residuo Ser727 es un factor pronóstico independiente de supervivencia, mientras la fosforilación en el residuo Tyr705 no lo fue. En este estudio también se demostró que la expresión de pSTAT3 en núcleo, además, se relacionó con una distinta agresividad de los tumores

en pacientes con el mismo estadio patológico y grado de Fuhrman, demostrándose el valor de la expresión nuclear de pSTAT3(Ser727) como factor pronóstico independiente de recurrencia, progresión y supervivencia en ccRCC⁶. Los pacientes con menores niveles de pSTAT3(Ser727) tienen mejor pronóstico, siendo aún mejor si se relacionan con unos niveles elevados de la subunidad CK2 β en el citoplasma¹⁴.

Existen 2 estudios en los que se ha analizado el valor de STAT3 en pacientes con enfermedad diseminada. En el estudio publicado por Masuda et al. en 2009 se detectó una relación positiva entre los niveles de STAT3 y la proteína p53¹⁵. También se detectaron mayores niveles totales de STAT3 en el tejido tumoral en comparación con muestras de tejido no tumoral de los mismos pacientes, y se relacionaron los niveles de STAT3 y p53 en tejido tumoral con la supervivencia cáncer específica, aunque sin llegar a la significación estadística. La falta de significación estadística podría ser debida al tamaño muestral reducido (47 pacientes) o al hecho de haberse medido los niveles totales de STAT3 y no la actividad de la proteína fosforilada (pSTAT3) en el núcleo, tal y como se describió previamente por Horiguchi et al.¹⁶.

En pacientes con carcinoma renal de célula clara localizado, únicamente existe una publicación en la que se analiza la relación de los niveles de pSTAT3 como factor pronóstico. En este estudio se analizaron los niveles de pSTAT3 y de CD44 en muestras de tejido tumoral, en 75 pacientes sometidos a nefrectomía. En el análisis univariante se encontró una asociación entre los niveles más elevados de CD44 y un mayor grado de Fuhrman y con estadio local más avanzado. Los pacientes con mayor expresión de pSTAT3 tuvieron menor supervivencia cáncer específica, y también se encontró una asociación con tumores de mayor grado y estadio local más avanzado. Al analizar ambas proteínas conjuntamente, fue menor la supervivencia cáncer específica si existió una sobreexpresión de ambas, en comparación cuando se sobreexpresó una de ellas solamente o cuando ninguna de ellas estaba sobreexpresada. Sin embargo, el análisis multivariante llevado a cabo en este estudio puso de manifiesto que solamente el grado tumoral fue un predictor independiente de supervivencia¹⁷.

Otro factor a tener en cuenta es la presencia de polimorfismos de la proteína STAT3. En 2013 se publicó el primer estudio en el que se analizaban los polimorfismos de STAT3 en muestras de tejido tumoral de pacientes con enfermedad diseminada. Se analizaron 11 polimorfismos en 180 pacientes y su relación con la supervivencia cáncer específica y con las tasas de respuesta al tratamiento con interferón- α ¹⁸. De los 11 polimorfismos estudiados únicamente el STAT3-2 r21905341 mostró una correlación estadísticamente significativa con la supervivencia cáncer específica y con la respuesta a tratamiento con interferón- α . En esta línea, más recientemente, se ha publicado un estudio similar en el que se analiza la presencia de los polimorfismos de STAT3 y su relación con la tasa de respuestas al tratamiento y con la aparición de efectos secundarios en pacientes tratados con inhibidores de tirosín-quinasa (sunitinib, sorafenib, axitinib)¹⁹. Se analizaron 71 pacientes metastásicos sometidos a nefrectomía y tratados posteriormente con inhibidores de tirosín-quinasa en primera línea de tratamiento. La presencia del genotipo rs4796793 se relacionó

con una mayor tasa de respuestas al tratamiento y con la aparición de efectos secundarios (síndrome mano-pie).

La actividad de pSTAT3 también ha sido estudiada en tejido metastásico. En un estudio publicado en 2016 se analizaron las biopsias de tejido metastásico en 9 pacientes con carcinoma renal de célula clara, 6 tratados con everolimus y 3 con temsirolimus, detectándose mayor activación de la vía mTOR en tejido metastásico en comparación con la actividad de la misma vía en el tejido del tumor primario. También se observó una relación con la progresión y con la supervivencia cáncer específica, siendo la activación de la vía mTORC2/Akt/STAT3/EBK un mecanismo de adaptación y resistencia al tratamiento con los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus)²⁰.

Discusión

Las células tumorales de ccRCC sobreexpresan la proteína STAT3, a diferencia de las células no neoplásicas del mismo riñón; sin embargo, para evaluar la verdadera actividad de esta proteína es necesario cuantificar su actividad en el núcleo, lugar donde ejerce su papel durante la carcinogénesis y progresión de la enfermedad. Horiguchi et al., en 2002, compararon la expresión de STAT3 en el citoplasma y el núcleo, observando que la expresión global de la proteína no se relacionó con su activación. Sin embargo, su expresión en el núcleo fue un marcador pronóstico independiente¹⁵. Este hallazgo podría justificar la ausencia de significación estadística como predictor pronóstico, encontrada en la serie publicada por Masuda et al., en la que se detectaron mayores grados de expresión de STAT3 y su relación con la expresión de p53, ya que se analizó su expresión total y no su actividad nuclear¹⁴.

Otro factor a tener en cuenta es el tipo de activación de STAT3. En la serie publicada en 2014 por Cuadros et al. se demostró que la fosforilación y consecuente activación de la proteína STAT3 podía producirse en 2 residuos, Ser727 y Tyr705.

Este dato nos indica que la actividad de pSTAT3 puede verse influenciada por la localización de la fosforilación, pudiendo influir en los resultados publicados. En esta serie se determinó *in vitro*, y posteriormente se corroboró con una cohorte de pacientes, que la activación de STAT3 mediante Ser727 sí que es un marcador pronóstico independiente, no siendo estadísticamente significativa la activación de la misma mediante Tyr705⁶.

La expresión de pSTAT3, en ccRCC localizados, solo ha sido evaluada como factor pronóstico en un estudio¹⁶. A pesar de existir relación de su expresión con la supervivencia cáncer específica no se pudo demostrar su valor como factor pronóstico independiente. En tumores de alto riesgo (pT3, pT4 o grados de Fuhrman 3 y 4) se observó mayor actividad de pSTAT3 en comparación con los tumores de menor agresividad (pT1, pT2 o Fuhrman 1 y 2), sugiriéndose su implicación en los mecanismos de progresión. Cabe destacar que en este estudio no se detalla si se analizó la actividad de STAT3 fosforilada mediante el residuo Tyr705 o Ser727.

En pacientes con enfermedad diseminada existe una mayor evidencia científica, habiéndose demostrado un incremento de la actividad de la proteína pSTAT3 en el

núcleo de las células tumorales, tanto en el tumor primario como en las metástasis, pareciendo ser un potente mecanismo de progresión tumoral y también resistencia a algunos tratamientos. No se ha podido demostrar si la activación de esta vía está presente desde el inicio de la enfermedad (tumores localizados de alta agresividad y con mayor tendencia a la metastatización) o es un factor adquirido durante la progresión tumoral y que confiere a estos tumores mayor agresividad. Por tanto, es en este tipo de pacientes donde el conocimiento del papel de la proteína pSTAT3 en relación con el pronóstico adquiere mayor relevancia como marcador y potencial predictor de respuesta a determinadas dianas terapéuticas.

En los pacientes metastásicos la proteína pSTAT3 desempeña también un papel importante como posible diana terapéutica. Eto et al., mediante un estudio prospectivo, demostraron que la respuesta al tratamiento con interferón- α dependía de la presencia de polimorfismos de la proteína STAT3¹⁷. La presencia de estos polimorfismos también se ha analizado en una serie de pacientes tratados con inhibidores de la tirosín-quinasa (sunitinib, sorafenib y axitinib)¹⁸. De estos 2 estudios podría deducirse que la existencia de determinados polimorfismos de STAT3 puede relacionarse con mayor actividad de la proteína y, consecuentemente, mayor agresividad y un condicionamiento a la respuesta terapéutica.

La implicación de STAT3 en la resistencia a inhibidores de la vía mTOR (temsirolimus, everolimus) únicamente ha sido estudiada en una serie de 9 pacientes metastásicos, en los que se analizó la expresión de pSTAT3 en tejido del tumor primario y metastásico. Se observó mayor actividad de esta vía molecular, regulada por pSTAT3, en tejido metastásico. Nuevamente, desconocemos si esta característica fenotípica existe desde el principio de la carcinogénesis o es una adaptación del tumor manifestada por la resistencia algunos tipos de tratamiento¹⁹.

Conclusiones

La actividad de la proteína STAT3 fosforilada (pSTAT3) en el núcleo de las células tumorales tiene un papel importante en la oncogénesis del ccRCC.

Existe poca evidencia científica para considerar pSTAT3 como un marcador pronóstico en pacientes con ccRCC no diseminado.

En pacientes con enfermedad metastásica su expresión parece ser útil como marcador pronóstico y comopredictor de respuesta a algunos tratamientos.

Es necesario aumentar la evidencia científica para poder considerar la expresión de pSTAT3 nuclear como marcador pronóstico del ccRCC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Creighton C, Morgan M, Gunaratne P, Wheeler D, Gibbs R, Gordon Robertson A, et al. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499:43--9.
- Lorente D, Trilla E, Meseguer A, Planas J, Placer J, Celma A, et al. Systematic review of renal carcinoma prognostic factors. *Actas Urol Esp*. 2017;41:215--25.
- Maya R, Vilà G, Nadal KAPLAN D, Morote MJ, Porta R, et al. Hepatitis A virus receptor blocks cell differentiation and is overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Int*. 2004;65:1761--73.
- Cuadros T, Trilla E, Vilà MR, de Torres I, Vilardell J, Messaoud NB, et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor /kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biom. *Eur J Cancer*. 2013;49:2034--47.
- Han WK, Alinani A, Wu CL, Michaelson D, Loda M, McGovern FJ, et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1126--34.
- Cuadros T, Trilla E, Sarró E, Vilà MR, Vilardell J, de Torres I, et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res*. 2014;74:1416--28.
- Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2010;10:658--64.
- Jung JE, Lee HG, Cho IH, Chung DH, Yoon SH, Yang YM, et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J*. 2005;10:1296--825.
- Kluger HM, Siddiqui SF, Angeletti C, Sznol M, Kelly WK, Molinaro AM, et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. *Lab Invest*. 2008;88:962--72.
- Shodeinde AL, Barton BE. Potential use of STAT3 inhibitors in targeted prostate cancer therapy: Future prospects. *OncoTargets and Therapy*. 2012;5:119--25.
- Bourguignon LYW, Earle C, Wong G, Spevak CC, Krueger K. Stem cell marker (Nanog) and Stat-3 signaling promote MicroRNA-21 expression and chemoresistance in hyaluronan/CD44-activated head and neck squamous cell carcinoma cells. *Oncogene*. 2012;31:149--60.
- Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, Turkson J, Levitzki A, Savino R, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity*. 1999;10:105--15.
- Guo C, Yang G, Khun K, Kong X, Levy D, Lee P, et al. Activation of Stat3 in renal tumors. *Am J Transl Res*. 2009;1: 283--90.
- Vilardell J, Alcaraz E, Sarró E, Trilla E, Cuadros T, de Torres I, et al. Under-expression of CK2 β subunit in ccRCC represents a complementary biomarker of p-STAT3 Ser727 that correlates with patient survival. *Oncotarget*. 2018;9:5736--51.
- Masuda A, Kamai T, Abe H, Arai K, Yoshida K. Is Stat3 and/or p53 mRNA expression a prognostic marker for renal cell carcinoma? *Biomed Res*. 2009;30:171--6.
- Horiguchi A, Oya M, Shimada T, Uchida A, Marumo K, Murai M. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 in renal cell carcinoma: A study of incidence and its association with pathological features and clinical outcome. *J Urol*. 2002;762--5.
- Jun Q, Bo Y, Bao-Qin X, Amber S, Liang X, Jian-Lin Y, et al. Concurrent CD44s and STAT3 expression in human clear cell renal cellular carcinoma and its impact on survival. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:3235--44.
- Eto M, Kamba T, Miyake H, Fujisawa M, Kamai T, Uemura H, et al. STAT3 polymorphism can predict the response to interferon- α therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63:745--52.

19. Yamamoto K, Takeshi I, Kazuya K, Kazuaki S, Shiho K, Sachi H, et al. STAT3 polymorphism rs4796793 may be a predictive factor of tumor response to multiple tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma in Japanese population. *Med Oncol.* 2016;35:16.
20. Robert EB, Jamie B, Varaha ST, Mary FM, Keri C. Morpho-proteomics and biomedical analytics confirm the mTORC2/Akt pathway as a resistance signature and activated ERK and STAT3 as concomitant prosurvival/antiapoptotic pathways in metastatic renal cell carcinoma (RCC) progressing on rapalogs: Pathogenesis and therapeutic options. *Oncotarget.* 2016;7:41612 21.

Publicación 3: Análisis de la expresión nuclear de pSer727-STAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de células claras (CRCC). Actas Urológicas Españolas. Remitido para publicación el 5 de agosto de 2019, referencia: ACURO-D-19-00184, pendiente de aceptación

Actas Urológicas Españolas

Análisis de la expresión nuclear de pSer727-STAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de células claras (CRCC)

--Borrador del manuscrito--

Número del manuscrito:	
Tipo de artículo:	Artículo original
Palabras clave:	Carcinoma Renal de células claras; Factores Pronósticos; STAT3 Clear Cell Renal Carcinoma; Prognostic Factors; STAT3
Autor correspondiente:	David Lorente Garcia, Dr. Hospital Vall d'Hebron Barcelona, SPAIN
Primer autor:	David Lorente Garcia, Dr.
Orden de autores:	David Lorente Garcia, Dr. Jazzmine Arevalo Enrique Trilla Herrera, PhD Mayte Salcedo Inés de Torres Ana Meseguer Navarro, PhD Juan Morote Robles, Catedrático Urología (UAB)
Resumen:	<p>Introducción Actualmente no existe ningún marcador pronóstico para el carcinoma renal de células claras (CRCC). La proteína STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) está implicada en la carcinogénesis del CRCC. Su activación se produce mediante fosforilación del residuo Serina727, translocándose al núcleo donde participa en la carcinogénesis y progresión tumoral. El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia cáncer-específica (SCE) en una serie de 166 pacientes afectados de CRCC, y su posterior correlación con la expresión de pSer727-STAT3 como marcador pronóstico de CRCC.</p> <p>Material y métodos Realizamos un estudio retrospectivo en 166 pacientes con CRCC sometidos a nefrectomía parcial o radical entre 2000 y 2010. Se construyó un microarray de tejido tumoral y se analizó la expresión inmunohistoquímica de pSer727-STAT3. La variable principal del estudio fue la supervivencia cáncer-específica.</p> <p>Resultados El grupo de riesgo según la UICC fue en 78 pacientes (47%) bajo, en 52 (31.3%) intermedio y en 36 (21.7%) alto; 11 pacientes (6.7%) debutaron con enfermedad metastásica. Durante un seguimiento medio de 97.2 meses (1-208), 37 pacientes (22.3%) desarrollaron recurrencia local y/o a distancia. La mortalidad cáncer-específica fue del 28.3% y la mortalidad global del 67.5%. La expresión media de pSer727-STAT3 fue 92.9 (95%IC:84.6-101.1) sin observarse relación con grupos de riesgo u otros factores pronósticos. En un análisis de regresión logística de Cox, pSer727-STAT3 no se comportó como un predictor independiente de mortalidad cáncer-específica. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo y metastásicos, la supervivencia cáncer-específica fue significativamente mayor cuando la expresión de pSer727-STAT3 fue inferior a 110, HR:5.4(96%IC:1.8-16.4) y HR:2.3(95%IC:1.1-4.6) respectivamente, p<0.001.</p> <p>Conclusiones pSer727-STAT3 no es un marcador de supervivencia en los pacientes con CRCC. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo, es un marcador de supervivencia cáncer-específica, incluso en pacientes metastásicos sometidos a tratamiento con antiangiogénicos.</p>

Abstract:

Introduction

Currently, there is no prognostic marker for clear cell renal cell carcinoma (CRCC). The STAT3 protein (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) is involved in the carcinogenesis of CRCC. Its activation is produced by phosphorylation of the Serin727 residue, translocating to the nucleus where it participates in carcinogenesis and tumor progression. The primary objective of the study was to evaluate the cancer-specific survival (CSS) in a series of 166 patients affected by CRCC, and its subsequent correlation with the expression of pSer727-STAT3 as a prognostic marker of CRCC.

Material and methods

We conducted a retrospective study in 166 patients with CRCC undergoing partial or radical nephrectomy between 2000 and 2010. A microarray of tumor tissue was constructed and the immunohistochemical expression of pSer727-STAT3 was analyzed. The main variable of the study was cancer-specific survival.

Results

The risk group according to the UICC was in 78 patients (47%) low, in 52 (31.3%) intermediate and in 36 (21.7%) high; 11 patients (6.7%) debuted with metastatic disease. During a mean follow-up of 97.2 months (1-208), 37 patients (22.3%) developed local and / or distant recurrence. The cancer-specific mortality was 28.3% and the overall mortality was 67.5%.

The mean expression of pSer727-STAT3 was 92.9 (95% CI: 84.6-101.1) without observing any relationship with risk groups or other prognostic factors. In a Cox logistic regression analysis, pSer727-STAT3 did not behave as an independent predictor of cancer-specific mortality. However, in high risk and metastatic patients, cancer-specific survival was significantly higher when the expression of pSer727-STAT3 was lower than 110, HR: 5.4 (96% CI: 1.8-16.4) and HR: 2.3 (95% IC: 1.1-4.6) respectively, $p < 0.001$.

Conclusions

pSer727-STAT3 is not a survival marker in patients with CRCC. However, in high-risk patients, it is a marker of cancer-specific survival, even in metastatic patients undergoing antiangiogenic therapy.

**Análisis de la expresión nuclear de pSer727-STAT3 como factor pronóstico en
pacientes con carcinoma renal de células claras (CRCC)**

D. Lorente^{1,5*}, J. Arevalo^{2*}, M.T. Salcedo³, E. Trilla^{1,5}, I. de Torres³, A. Meseguer^{2,4,5}, J.
Morote^{1,5}.

¹Servicio de Urología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

²Grupo de Fisiopatología renal, CIBBIM-Nanomedicine, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

⁴Red de Investigación Renal (REDINREN), Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Madrid

⁵Universitat Autònoma de Barcelona

*first co-authors

N. Palabras: 2011

Corresponding autor: Etrilla@vhebron.net

Análisis de la expresión nuclear de pSer727-STAT3 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma renal de células claras (CRCC)

1. Introducción

La incidencia mundial de cáncer renal se sitúa alrededor de 403 casos por 100.000 pacientes/año y más del 80% se diagnostican de manera incidental en estadios localizados. Sin embargo, alrededor del 20% se diagnostican en estadios avanzados y su mortalidad alcanza el 95% (1).

El pronóstico del carcinoma renal es variable y su principal factor de riesgo parece ser el subtipo histológico. El carcinoma renal de células claras (CRCC) es el subtipo histológico más frecuente y su estadio tumoral y grado histológico parecen ser los dos factores pronósticos más relevantes, aunque existen otros factores clínicos y biológicos que permiten subclasificar estos pacientes en grupos de riesgo, siendo la clasificación de la UICC (Union Internationale Contre le Cancer) la más aceptada (2).

En la carcinogénesis del CRCC se han implicado múltiples vías moleculares y una de las proteínas que parece jugar un papel importante es STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). STAT3 pertenece a una familia de 7 factores de transcripción (STAT1-STAT7) involucrados en procesos celulares relevantes para el desarrollo tumoral. STAT3 se activa en aproximadamente el 70% de los cánceres sólidos y hematológicos, incluyendo algunos tumores genitourinarios que afectan a próstata, urotelio y riñón (3). La activación de STAT3 se produce a través de la fosforilación en el citoplasma del residuo Tyr705 o del residuo Ser727 promoviendo su posterior translocación al núcleo, donde participa en las principales vías de

1
2 transcripción necesarias para la carcinogénesis, incluyendo supervivencia, proliferación
3 celular, angiogénesis y funciones de inmunosupresión inducidas por tumores (4).

4
5
6 En neoplasias renales y especialmente en el CRCC se ha estudiado la actividad de
7
8 STAT3 y su relación con la carcinogénesis, progresión y angiogénesis. STAT3 parece
9
10 modular la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), bloqueando
11
12 la degradación del factor 1 α inducido por hipoxia (HIF 1 α) y promoviendo la activación
13
14 de la interleucina 6 (IL6). La vía molecular de la hipoxia celular es una de las mejor
15
16 estudiadas en CRCC (5,6,7). Se sabe que la hipoxia y la hiperactivación compensatoria
17
18 de la angiogénesis son especialmente importantes en el CRCC, debido a su alta
19
20 vascularización y asociación a la mutación en el gen Von-Hippel-Lindau (VHL),
21
22 regulador clave de la respuesta hipóxica, mutado en 70-80% de los CRCC (8,9).

23
24
25 La evidencia científica actual sugiere que STAT3 podría ser un marcador pronóstico y
26
27 predictor de la respuesta al tratamiento antiangiogénico en pacientes con CRCC
28
29 avanzado. Su utilidad como marcador pronóstico en pacientes con CRCC en estadios
30
31 localizados ha sido muy poco estudiado (4).

32
33
34 Resultados previos de nuestro grupo demostraron por primera vez el valor pronóstico
35
36 de la fosforilación de STAT3 en el residuo Ser727 (pSer727-STAT3) en la supervivencia
37
38 de pacientes con tumores localizados en el momento de la nefrectomía (10). En base a
39
40 ello, el objetivo de nuestro estudio se ha centrado en evaluar la expresión de pSer727-
41
42 STAT3 como marcador pronóstico de CRCC en una serie más amplia y con un
43
44 seguimiento más amplio de los pacientes con el fin de confirmar si constituye un
45
46 marcador pronóstico independiente en pacientes con CRCC.
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

2. Material y métodos

2.1. Tipo de estudio y selección de pacientes.

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con lesiones sólidas renales, sometidos a nefrectomía radical o parcial en un hospital terciario, entre enero de 2000 y diciembre de 2010. De los 248 pacientes identificados seleccionamos 174 con diagnóstico de CRCC. Se excluyeron 8 casos por carecer de muestra válida de tejido tumoral y finalmente se incluyeron 166. El consentimiento para el uso de todos tejidos humanos utilizado en este estudio se obtuvo siguiendo las normas de la Ley de Investigación Biomédica de España y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

2.2. Diseño del microarray de tejido tumoral.

Se construyó un microarray con muestras de tejido tumoral (TMA) de los pacientes incluidos en nuestro estudio utilizando las muestras recogidas en el biobanco del servicio de anatomía patológica. Las secciones de los bloques parafinados fueron teñidas con hematoxilina-eosina y revisadas por un patólogo experto (M.T. Salcedo) para seleccionar las áreas tumorales correspondientes. Los TMA se construyeron utilizando un dispositivo semiautomático de tejido (Chemicon International Inc., Billerica, MA, US).

2.3. Expresión de pSer727-STAT3

Se analizó mediante análisis inmunohistoquímico utilizando un anticuerpo monoclonal de conejo contra pSer727-STAT3 (Cell Signaling Technology) (12).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Las secciones de TMA fueron evaluadas por patólogos independientes (M.T. Salcedo).

La expresión inmunohistoquímica de pSer727-STAT3 se evaluó de forma semicuantitativa mediante la puntuación H (Histoscore) en función del porcentaje de células teñidas y de la intensidad de la tinción. La puntuación de intensidad se definió como: 0 = sin tinción; 1 = intensidad débil; 2 = intensidad de tinción intermedia; y 3 = intensidad de tinción fuerte. La puntuación del inmonohistoscore. [Puntuación H = 1x (% débil) + 2x (% moderado) + 3x (% intenso)] osciló entre 0 y 300.

2.4. Variables objetivo

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia cáncer-específica (SCE), calculada a partir de la fecha de la cirugía.

2.5. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartil (RIQ). Las asociaciones entre las variables categóricas se analizaron con la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher y entre las variables cuantitativas con la prueba U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis cuando se compararon más de dos variables. La estimación del nivel de corte útil se estableció a partir de la valoración de medidas de tendencia central, curvas ROC (receiver operating characteristic curves) y su AUC (área bajo la curva). El realizaron curvas supervivencia actuarial de Kaplan-Meier según los grupos pSer727-STAT3 y se compararon las pruebas de Log-Rank o Breslow. El valor pronóstico independiente de

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

pSer727-STAT-3 se evaluó mediante regresión logística de riesgos proporcionales de Cox. Se calcularon las razones de riesgo (HR) y su 95% del intervalo de confianza (IC), Se consideró como significativo un valor para $p < 0.05$. Este análisis se realizó utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSSv.20.0, IBM Corp., Armonk, NY, US.).

3. Resultados:

3.1. Características de los pacientes

En la Tabla 1 se resumen las características de los pacientes incluidos en este estudio. Como información adicional, la edad mínima y máxima correspondió a 31 y 87 años; el volumen tumoral osciló entre 1 y 18 cm³; y el seguimiento global osciló entre 1 y 208 meses. En 20 pacientes (12%) se realizó nefrectomía parcial y en 11 (6.6%), con diseminación metastásica en el momento del diagnóstico, se realizó nefrectomía radical citorreductora.

Durante el periodo de seguimiento, 37 pacientes (22.3%), sin enfermedad residual, desarrollaron recurrencia que fue local en 4, sistémica en 25 y de ambas en 8. En 9 pacientes se llevó a cabo cirugía de rescate y 28 pacientes recibieron tratamiento sistémico con interferón, interleuquina-2 o antiangiogénicos. En 36 pacientes (28.3%) se confirmó el éxitus específico y en 76 (45.8%) éxitus por otras causas, siendo la mortalidad global del 67.5%. La supervivencia media libre de recurrencia tumoral fue 163 meses (95% IC: 150-175), la supervivencia media cáncer-específica 166 meses (95% IC: 154-178) y la supervivencia media global 132 meses (95% IC: 120-145)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

3.2. Comportamiento de pSer727-STAT3 y análisis de la asociación con otras variables.

La expresión media de pSer727-STAT3 fue 92.9 (95% IC: 84.6-101.1) y la desviación estándar 53.6. Su expresión mediana fue 88.5 (RIQ: 53-127) y los valores mínimo y máximo 0 y 270. Su distribución tuvo una curtosis de 0.480, una asimetría de 0.680 y no siguió la normalidad, $p=0.018$.

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

En la Tabla 2 se presenta la asociación entre pSer727-STAT3 y determinadas variables oncológicas dicotomizadas, destacando una relación significativa con la presencia de necrosis tumoral y extensión microscópica a la grasa renal.

32
33
34
35

3.3. Análisis de pSer727-STAT3 como factor pronóstico.

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

Un análisis multivariante en el que se utilizó el método hacia atrás condicional y que incluyó además de pSer727-STAT3, así como todos los factores pronósticos posibles, demostró que la presencia de metástasis y pertenecer al grupo de alto riesgo fueron los dos predictores independientes de mortalidad cáncer-específica siendo sus HR: 20.8 (95% IC: 9.1-47.6) y 4.6 (95% IC: 2.3-9.2).

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Una vez constatado que pSer727-STAT3 no fue globalmente un factor pronóstico independiente de supervivencia cáncer-específica, decidimos explorar su comportamiento en función del grupo de riesgo y la presencia de metástasis. En relación a los grupos de riesgo, observamos que el nivel de expresión de pSer727-STAT3 de 110 permitió objetivar la máxima diferencia entre la supervivencia cáncer-

1
2 específica en el grupo de pacientes de alto riesgo, HR: 5.4 (95% IC: 1.8-16.4), $p < 0.001$,
3
4 mientras que esa diferencia no se observó entre pacientes con riesgo bajo-intermedio,
5
6 Fig. 1. En el caso de pacientes con diseminación metastásica, de inicio o por progresión
7
8 durante el seguimiento, una expresión de pSer727-STAT3 inferior a 110 también se
9
10 asoció a una supervivencia cáncer-específica significativamente mayor respecto a los
11
12 que su expresión fue superior o igual a 110, HR: 2.3 (95% IC: 1.1-4.6), $p = 0.035$, Fig. 2.
13
14

15 16 **4. Discusión**

17
18 Se han estudiado diversos factores pronósticos, clínicos, patológicos, bioquímicos y
19
20 moleculares en el CRCC (2). Existen múltiples estudios sobre las vías moleculares
21
22 implicadas en el CRCC con el objetivo de mejorar su pronóstico y personalizar su
23
24 tratamiento. Hemos analizado la expresión de pSer727-STAT3, en tanto que STAT-3
25
26 está involucrada en el control de VEGF, HIF1 α e IL-6 (10). La hipoxia es uno de los
27
28 proceso moleculares más relevantes en el CRCC y la mayoría de los tratamientos
29
30 desarrollados para pacientes metastásicos se ha dirigido a bloquear la ruta de hipoxia
31
32 del VHL, inhibidores de Tyr-K, inhibidores de mTOR y anticuerpos contra VEGF.
33
34
35
36
37
38

39
40
41
42 STAT3 ha sido estudiada como una nueva diana terapéutica en varios tipos
43
44 tumorales (11, 12). Particularmente en CRCC, Xin et al. demostraron que STAT3 juega
45
46 un papel crucial en los efectos antitumorales inducidos por sunitinib en un estudio in
47
48 vitro. También reportaron la utilidad de STAT3 como biomarcador y como mecanismo
49
50 de resistencia al sunitinib en CRCC (13). En nuestro estudio hemos analizado la
51
52 expresión de pSer727-STAT3 en CRCC, mediante inmunohistoquímica, utilizando un
53
54 microarray de muestras tumorales en una cohorte retrospectiva. En pacientes de alto
55
56 riesgo, el histoscore de pSer727-STAT3 superior a 110 se comportó como un factor
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

pronóstico de recurrencia localo sistémicayde supervivencia cáncer-específica. Una mayor expresión de STAT3 en su forma activada (fosforilada) conferiría mayor agresividad tumoral, siendo los resultados acordes con los obtenidos por otros grupos, como el publicado por Akio(14) o por el grupo de Yamamoto (15). Sin embargo, los altos niveles de pSer727-STAT3 podrían ser una característica fenotípica existente desde el inicio de la carcinogénesis o podrían ser un mecanismo de adaptación tumoral manifestado por la resistencia en algunos tipos de tratamiento. La teoría de la adaptación tumoral es razonable si analizamos el estudio de Brown et al. Los autores evaluaron la expresión de pSTAT3 (conjuntamente con otros marcadores) en muestras de tejido tumoral primario y metastásico en nueve pacientes metastásicos. En el tejido metastásico se observó mayor actividad de la vía molecular regulada por pSTAT3 en comparación con el tumor primario (16).

En pacientes con diseminación metastásica hemos observado que la sobre-expresión de pSer727-STAT3 se relacionó con menor supervivencia cáncer-específica. Sin embargo, no hemos podido constatar una relación entre pSer727-STAT3 y resistencia a fármacos antiangiogénicos debido a que en nuestra cohorte sólo 28 pacientes recibieron tratamiento antiangiogénico y además con gran variabilidad, incluyendo inhibidores de Tyr-K, inhibidores de mTOR, anticuerpos contra VEGF, etc. Sería interesante poder identificar qué pacientes podrían beneficiarse de algunos de estos tratamientos en función de la expresión de pSer727-STAT3. Sería razonable pensar que la sensibilidad a los inhibidores de Tyr-K fuera mayor en CRCC con niveles más bajos de pSer727-STAT3.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Nuestro estudio tiene las limitaciones de tener un diseño uniinstitucional y retrospectivo. El número de pacientes con enfermedad de alto grado y/o diseminada es limitado y además durante el período de seguimiento el tratamiento estándar cambió de IL2 e INF a fármacos antiangiogénicos. La variabilidad de los fármacos antiangiogénicos también ha sido alta y han podido influir en la supervivencia cáncer-específica.

Conclusiones

La expresión de pSer727-STAT3 en el tejido tumoral primario de pacientes con CRCC no parece ser un marcador independiente de supervivencia cáncer-específica. Sin embargo, en pacientes con CRCC localizado o localmente avanzado de alto riesgo según la clasificación de la UICC y en pacientes con enfermedad diseminada, la expresión inmuno-histoquímica de pSer727-STAT3 permite diferenciar dos grupos con diferente supervivencia cáncer-específica.

4. Bibliografía

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019 Apr 15;144:1941-1953
2. Lorente D, Trilla E, Meseguer A, Planas J, Placer J, et al. Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal. Actas Urol Esp. 2017;41:215-225.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
3. Fagard R, Metelev V, Souissi I, Baran-Marszak F. STAT3 inhibitors for cancer therapy: Have all roads been explored? JAK-STAT.2013;2: e22882
4. Lorente D, Trilla E, Meseguer A, Arevalo J, Nemours S, et al. Valor de la proteína STAT3 como factor pronóstico en el carcinoma renal de célula clara. Revisión sistemática. Actas Urol Esp. 2019;43:118-123
5. Santoni M, Conti A, Piva F, Massari F, Ciccamese C et al. Role of STAT3 pathway in urogenital tumors. Future Sci OA. 2015;1:1-9
6. Jung JE, Lee HG, Cho IH, Chung DH, Yoon SH, et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. FASEB J 2005; 10:1296-1298
7. Cuadros T, Trilla E, Vilà MR, de Torres I, Vilardell J, et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker. Eur J Cancer. 2013; 49:2034-2047
8. Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. Cancer Biol Ther 2010; 10:658-664
9. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway. Clin Cancer Res 2003; 9: 4641-4652
10. Cuadros T, Trilla E, Sarró E, Vilà MR, Vilardell J, et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. Cancer Res. 2014;74:1416-1428

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

11. Zhao C, Li H, Lin HJ, Yang S, Lin J, et al. Feedback activation of STAT3 as a cancer drug resistance mechanism. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37:47-61
12. Wake MS, Watson CJ. STAT3 the oncogene still eluding therapy? *FEBSJ.* 2015;282:2600–2611
13. Xin H, Zhang C, Herrmann A, Du Y, Figlin R, Yu H. Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells. *Cancer Res.* 2009;69:2506–2513
14. Akio H, Mototsugu O, Tetsuya S, Atsushi U, Ken M, et al. Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Renal Cell Carcinoma: A Study of Incidence and Its Association With Pathological Features and Clinical Outcome. *The Journal of Urology.* 2002;168:762-765
15. Yamamoto K, Takuto H, Tsutomu N, Midori H, Hideaki M, Masato F, et al. Association of Expression Levels or Activation Status of STAT3 with Treatment Outcomes of Sunitinib in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Targeted Oncology;*2018:371–378
16. Brown R, Buryanek J, Tammisetti V, Mcguire MF, Csencsits-Smith K. Morphoproteomics and biomedical analytics confirm the TORC2/Akt pathway as a resistance signature and activated ERK and STAT3 as concomitant pro-survival/anti-apoptotic pathways in metastatic renal cell carcinoma (RCC) progressing on rapalogs: Pathogenesis and therapeutic options. *Oncotarget;* 2016;7; 41612-41621

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Medida
Número de pacientes	166
Edad mediana, años (RIQ)	66.7 (54.4-73.5)
Varnes, n (%)	106 (63.9)
Lado derecho, n (%)	92 (55.4)
Multifocal, n (%)	14 (8.4)
Diametro tumoral mediana, cm (RIQ)	5 (3.3-8)
Grado Fuhrman, n (%)	
I	37 (22.3)
II	61 (36.7)
III	44 (26.5)
IV	24 (14.5)
Estadío clínico: cT, n (%)	
T1	106 (63.9)
T2	16 (9.6)
T3	41 (24.7)
T4	3 (1.8)
cN1, n (%)	7 (4.2)
cM1, n (%)	11 (6.6)
Grupo de riesgo de la UICC, n (%):	
Bajo	78 (47)
Medio	52 (31.3)
Alto	36 (21.7)
Seguimiento mediano, meses (RIQ)	95 (47-134.2)

RIQ: Rango Intercuartil; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Tabla 2. Expresión inmunohistoquímica de pSTAT3n en función de los factores pronósticos más conocidos.

Factor	pSTAT3n Mediana (RIQ)		Valor p
	Estadío clínico 1-2 vs 3-4	97.2 (57-134)	
Fuhrman 1-2 vs 3-4	98.5 (54.5-135.5)	84.7 (50-115)	0.100
Necrosis no vs si	100 (60-132.5)	77 (42.5-118.5)	0.020
Grupos riesgo bajo-intermedio vs alto	96.5 (56.5-130.7)	79.4 (50-106.7)	0.100
Permeación linfovascular no vs si	93.2 (53-127)	77.5 (48.2-94.7)	0.210
Extensión microscópica de la grasa no vs si	98.9 (57.7-132.2)	70.3 (48.5-101.5)	0.005

RIQ: Rango intercuartil

Figura (Figure)

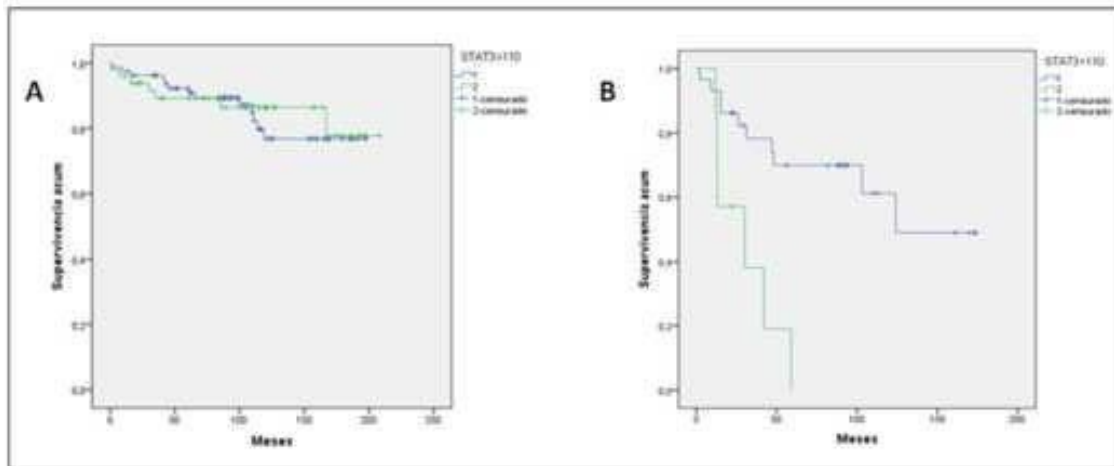


Fig. 1. Supervivencia cáncer-específica de pacientes con riesgo bajo-intermedio (A) y riesgo alto (B), en función de la expresión inmunohistoquímica de pSer-727 STAT3 (<110>)

Figura (Figure)

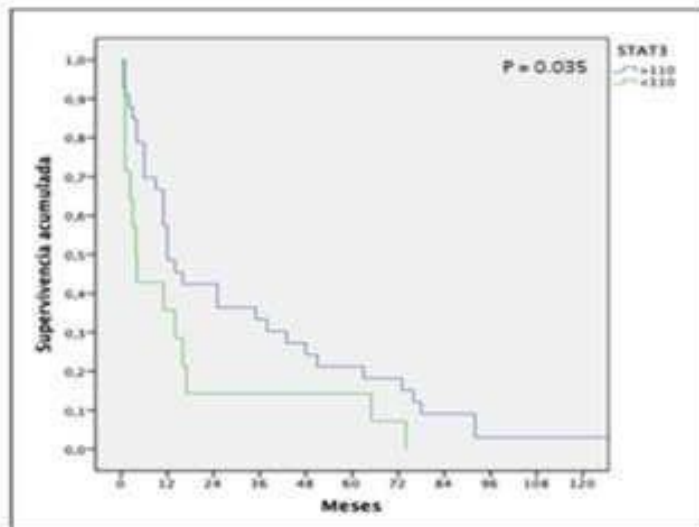


Fig. 2. Supervivencia cáncer-específica de pacientes con diseminación metastásica, en función de la expresión inmunohistoquímica de pSer-727 STAT3 (<110>)

6. Discusión

En carcinoma renal de células claras (CRCC) se han descrito múltiples factores pronósticos y se han elaborado nomogramas donde se analizan diferentes parámetros en relación al riesgo de recurrencia, progresión, resistencia a fármacos y supervivencia. Sin embargo, su utilización no se ha extendido a la práctica clínica habitual. Los principales argumentos que permitirían explicar la discordancia entre la literatura publicada y la práctica clínica podrían ser la falta de validación externa de la mayoría de nomogramas y la dificultad en la aplicabilidad clínica de la mayoría de los factores pronósticos descritos. En la actualidad la utilización de factores pronósticos y de nomogramas ha quedado relegada al ámbito de publicaciones donde se describen series de pacientes o para la sub-clasificación de pacientes dentro de ensayos clínicos.

Uno de los principales puntos de interés en el CRCC es el estudio de las diferentes vías moleculares implicadas en la carcinogénesis, la supervivencia y la progresión tumoral, hecho que ha permitido el uso de los fármacos denominados antiangiogénicos. Los diferentes estudios realizados con antiangiogénicos han ido dirigidos a dos grandes grupos de pacientes: pacientes con enfermedad diseminada donde se compara eficacia en relación a la supervivencia libre de progresión, supervivencia cáncer específica y supervivencia global, así como en pacientes con enfermedad localizada donde se analizan aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento sistémico antes de desarrollar una recidiva local o a distancia (18, 104-108). Sin embargo, los principales ensayos clínicos fase III publicados hasta el

momento: ASSURE (67), S-TRAC (68) y PROTECT (107), en los que se valora el beneficio del tratamiento adyuvante con terapia antiangiogénica tras cirugía con intención curativa, no han demostrado un aumento en supervivencia cáncer específica, por lo que actualmente no es posible recomendar su uso adyuvante en este tipo de pacientes (67-69, 104, 107, 108).

Actualmente los fármacos utilizados en el tratamiento del CRCC están indicados sólo en pacientes con debut metastásico o pacientes con recidiva local o metastásica, a los cuales no se puede realizar una cirugía de rescate que permita la resección completa de las metástasis (108). Con la reciente aprobación de la inmunoterapia como tratamiento en pacientes con CRCC, los fármacos pueden agruparse en dos grandes grupos según si actúan sobre la vía de la hipoxia celular o sobre el sistema inmune (108, 109):

1. Antiangiogénicos:
 - a. Inhibidores de la tirosinquinasa
 - b. Anticuerpos anti-VEGF
 - c. Inhibidores de la mTOR

2. Anticuerpos antiPD1 o antiPDL1.

En nuestro estudio hemos analizado una de las vías más conocidas en la carcinogénesis del CRCC: la vía de la hipoxia celular o vía de Von-Hippel-Lindau. La mayoría de los fármacos utilizados en el CRCC se desarrollaron con el objetivo de bloquear dicha vía (antiangiogénicos). La proteína pSTAT3 es un marcador molecular involucrado en esta vía, dado que se trata de un potente promotor a través de VEGF, HIF1 α e IL-6 (110). Se ha comprobado que las células tumorales de CRCC sobre expresan STAT3 en comparación a las

células normales del parénquima renal, sin embargo, los niveles totales de STAT3 citoplasmáticos en células de CRCC no han sido considerados útiles como factor pronóstico de la enfermedad (103). Para evaluar la verdadera actividad de esta proteína es necesario determinar la forma activada mediante fosforilación (pSTAT3) tras haberse traslocado al núcleo, lugar donde ejerce su papel durante la carcinogénesis y progresión de la enfermedad (103). Otro factor a tener en cuenta es el tipo de activación de STAT3. La activación de STAT3 puede producirse gracias a la fosforilación en 2 residuos diferentes, Serina 727 (Ser727) y Tirosina 705 (Tyr705), lo que nos indica que la actividad de pSTAT3 puede verse influenciada por la localización de la fosforilación, pudiendo influir en los resultados publicados (111).

Existen diversas publicaciones donde se describe a la proteína STAT3 como una nueva diana terapéutica para diferentes tipos de cáncer como el carcinoma pulmonar no célula pequeña, el melanoma, ovario, las neoplasias de cabeza y cuello y otros, demostrando así que podría actuar también como un mecanismo de resistencia a los fármacos empleados para su tratamiento (103, 111, 112). Existen ensayos clínicos dirigidos a bloquear STAT3, la mayoría en fase I y II. Las moléculas analizadas en los principales estudios son STA-21, pirimetamina, OPB-31121 y OPB-51602. Los ensayos sobre la actividad de OPB-31121 y OPB-51602 muestran que ambos compuestos tienen actividad antitumoral, siendo inhibidores de la fosforilación de STAT3 en pacientes con tumores sólidos avanzados, con un perfil de seguridad aceptable (113, 114).

En el CRCC también se ha estudiado el valor de la actividad de STAT3 como mecanismo de resistencia al tratamiento de unos de los fármacos antiangiogénicos más usados en primera línea, el sunitinib, debido a que la

actividad de STAT3 es crucial para los efectos del tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa sobre las células tumorales de CRCC (115).

En nuestro estudio, investigamos los niveles nucleares de pSTAT3 en CRCC mediante la realización de un TMA, correlacionando éstos con la evolución clínica de los pacientes y con factores pronósticos conocidos. En pacientes de alto riesgo, los niveles de pSTAT3 elevados, representaron un factor pronóstico independiente de recurrencia local, progresión sistémica y supervivencia cáncer específica. Estos resultados son lógicos si correlacionamos la actividad de la proteína pSTAT3 con la agresividad tumoral. Sin embargo, el hallazgo de unos niveles elevados de pSTAT3 podría deberse a una característica existente en este tipo de tumores que les confiera una agresividad desde “a priori”, o también podría deberse a una “selección natural” de las clonas celulares más agresivas dentro del tumor primario, y por lo tanto dotándolas de un mecanismo de adaptación para poder convertirse en células más resistente a los fármacos existentes en la actualidad. Ésta teoría de adaptación tumoral sería una explicación plausible en el estudio publicado por Brown et al, donde los autores analizaron la expresión de pSTAT3 en muestras de tejido tumoral primario y metastásico en una serie de 9 pacientes metastásicos, detectando una mayor actividad de pSTAT3 en las muestras de tejido metastásico en relación al tumor primario (110).

Aún así el estudio realizado tiene limitaciones ya que se trata de un estudio retrospectivo realizado en un único centro. La serie de pacientes incluidos no nos permite demostrar todos los objetivos, especialmente el de demostrar si la medición de los niveles de pSTAT3 es un predictor de respuesta al tratamiento sistémico. En nuestra cohorte no hemos podido

identificar qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento según los niveles de pSTAT3 debido al número limitado de pacientes (28 de 166) tratados. La variabilidad en los tratamientos utilizados (interferón, IL2 y antiangiogénicos) ha sido otro factor importante a tener en cuenta, debido a que el tratamiento estándar de los pacientes metastásicos cambió durante los años 2007-2008 con la aparición de los antiangiogénicos. Durante los años de seguimiento de nuestra cohorte (2010-2017) han aparecido nuevas moléculas, hecho que ha aumentado aún más la variabilidad de los tratamientos empleados.

Sería razonable pensar que la sensibilidad a los antiangiogénicos podría ser mayor en las células de CRCC con niveles más bajos de pSTAT3. La expresión pSTAT3 podría definir la respuesta temporal a éstos fármacos como un predictor de resistencia. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

En el futuro sería obligado plantear la validación de los resultados en estudios multicéntricos. Es especialmente importante realizar una estimación adecuada del número de pacientes con enfermedad diseminada necesario para demostrar la eficacia de pSTAT3 como predictor de respuesta a tratamiento sistémico en pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos.

7. Conclusiones

1. Los factores pronósticos más relevantes en el CCR son: el subtipo histológico, el performance status, las alteraciones bioquímicas de calcio, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas; la clasificación TNM, la diferenciación sarcomatoide, la presencia de necrosis y la clasificación según el grado nuclear. La evidencia científica sugiere que en algunas de las vías moleculares estudiadas se pueden identificar nuevos factores pronósticos.
2. La proteína pSTAT3 puede ser un factor pronóstico y predictor de respuesta a tratamiento sistémico en pacientes con CRCC.
3. La expresión de pSTAT3 no se relaciona con los factores pronósticos conocidos, a excepción de la presencia de necrosis y con la extensión microscópica de la grasa renal.
4. La expresión de pSTAT3 no puede considerarse un factor pronóstico global en pacientes con CRCC.
5. La expresión de pSTAT3 ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el subgrupo de pacientes de alto riesgo según la clasificación de la UISS.
6. En pacientes de alto riesgo, según la clasificación de la UISS, la expresión de pSTAT3 es un factor pronóstico de recurrencia, progresión y supervivencia cáncer específica. En pacientes con progresión local y metastásica, la expresión de pSTAT3 también es un factor pronóstico de supervivencia cáncer específica.

8. Bibliografía

1. Creighton C, Morgan M, Gunaratne P, Wheeler D, Gibbs R, Gordon Robertson a, et al. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43-9
2. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101:949-58
3. Ljunberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615-21
4. Coole P, Dreyer NA, Satterfield MH, Levin L, Rothman KJ. Kidney Cancer and Hydrocarbon Exposures Among Petroleum Refinery Workers. *Environ Health Perspect* 1993;101:53-62
5. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245-57
6. Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke B V, Snyder ME, Russo P. Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;175:46-52
7. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:203-5
8. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13:1460-8
9. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002;41:190-8

10. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, dal Bianco N, et al. Incidental Detection beyond Pathological Factors as Prognostic Predictor of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2003;43:663-9
11. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol* 2018;36:1927-42
12. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)—update 2008. *J Radiol* 2009;90:123-38
13. Israel GM, Bosniak MA. *How I do it: evaluating renal masses*. *Radiology* 2005;236:441-50
14. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008;28:985-1003
15. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MA, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol* 2013;62:491–504
16. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Whashington MK, et al. *AJCC cancer staging manual 8th ed.* NY. Springer-Verlag 2017: 747-56
17. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-89
18. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding Pathologic Variants of Renal Cell Carcinoma: Distilling Therapeutic Opportunities from Biologic Complexity. *Eur Urol* 2015;67:85–97
19. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* 2010;456:355-65

20. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B, Grignon DJ, Samaratunga H, Martignoni G, et al. Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. *Am J Surg Pathol* 2010;34:620-6
21. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876-82
22. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012;80:140-6
23. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathol & Genetics* 2004;7:9-87
24. Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res* 1991;51:1544-52
25. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:2530-40
26. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:435-41
27. Kyriakopoulos CE, Chittoria N, Choueiri TK, Kroeger N, Lee JL, Srinivas S, et al. Outcome of patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:79-85

28. Davis CJ, Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1-11
29. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, Blitman NM, Li M, Hucec V, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology* 2007;70:878-82
30. Hora M, Urge T, Eret V, Stránský P, Klečka J, Kreuzberg B, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. *World J Urol* 2011;29:349-54
31. Suzigan S, López-Beltrán A, Montironi R, Drut R, Romero A, Hayashi T et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006;125:217-22
32. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011;60:366-73
33. López-Maguey RP, Trujillo-Ortiz L, Morales-Montor G, Pérez-Becerra R, Josette Staufert-Gutiérrez J, Pacheco-Gahbler C, et al. Carcinoma de células renales con translocación del cromosoma Xp11.2: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Mex Urol* 2018;78:389-96
34. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742-6
35. Sufrin G, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158-71
36. Robson CJ. Radical Nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963;89:37-42
37. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301
38. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:1181-84

39. Hoang-Bohm J, Martinez Portillo FJ, Roth G, Alken P. Adrenalectomy within the scope of tumor nephrectomy? *Urologe A*. 2001;40:46-51
40. Blom JHM, vanPoppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schröder FH, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *Eur Urol* 1999;36:570-5
41. Pantuck A, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han K, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: Role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076-83
42. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:465-9
43. Rossette JM, Sternberg C, van Poppel H. *Renal Cell Cancer: Diagnosis and Therapy*. Springer Science 2008.
44. Samuel ML, Tony K, Timothy K, Devanand M, Paul A A, Angel E A, et al. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. *BJUI* 2012;110:926-39
45. Czerny HE. Cited by Herczele: Ueber Nierenexstirpation. *Beiträge zur Kenntnis der Flora von China*. 1890;6:484–6
46. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol* 1950;64:200–8
47. Novick AC. The role of renal-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Semin Urol* 1992;10:12-5
48. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, Shippee ND, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188:51-7

49. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991;146:278-82
50. Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Yamada S, Nishiyama N, Mizutani K, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a five-year experience. *Urology* 1999;53:280-6
51. Gill IS, Meraney AM, Schweizer DK, Savage SS, Hobart MG, Sung GT, et al. Laparoscopic Radical Nephrectomy in 100 Patients. *Cancer* 2001;92:1843-55
52. Jeong W, Rha KH, Kim HH, Byun SS, Kwon TG, Seo IY, et al. Comparison of laparoscopic radical nephrectomy and open radical nephrectomy for pathologic stage T1 and T2 renal cell carcinoma with clear cell histologic features: a multi-institutional study. *Urology* 2011;77:819-24
53. Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2013;111:611-21
54. Springer C, Hoda MR, Fajkovic H, Pini G, Mohammed N, Fornara P, et al. Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours: evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients. *BJU Int* 2013;111:281-8
55. Zhang X, Shen Z, Zhong S, Zhu Z, Wang X, Xu T. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU Int* 2013;112:1133-42
56. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67:891-901
57. Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature in cancer. *The Lancet* 1850;56:257-9

58. Dominguez-Escrig JL1, Sahadevan K, Johnson P. Cryoablation for Small Renal Masses. *Adv Urol* 2008;479-95
59. Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol* 2014;191:1209-17
60. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, et al. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol* 1997;11:251-8
61. McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term follow up of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol* 2005;174:61-3
62. Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM, Perini M, Hayasaka S, Clark PE. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:429-36
63. Tracy CR, Raman JD, Donnally C, Trimmer CK, Cadeddu JA. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation: experience from treating 243 small renal masses over 7.5 years. *Cancer* 2010;116:3135-42
64. Lindstrom PA. Prefrontal ultrasonic irradiation: a substitute for lobotomy. *Arch Neurol Psych* 1954;72:399-425
65. Caballero JA, Borrat P, Paraira M, Martí M, Ristol J. Ultrasonidos extracorpóreos de alta intensidad: alternativa terapéutica del tumor renal. *Actas Urol Esp* 2010;34:403-11
66. Schramm W, Yang D, Wood BJ, Rattayt F, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. *Open Biomed Eng J* 2007;1:47-52

67. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-16
68. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS , George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246-54
69. Motzer RJ, Ravaud A , Patard JJ, Pandha HS , George DJ et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol* 2018;73:62-68
70. Waters JS, Moss C, Pyle L, James M, Hackett S, A'hern R et al. Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma. *Br J Cancer* 2004;91:1763-68
71. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-96
72. Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, Gutterman JU. Renal Cell Carcinoma: Antitumor Effects of Leukocyte Interferon. *Cancer res* 1983;43:940-7
73. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;12:CD001425.
74. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. 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;24:16-24
75. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90

76. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280-9
77. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-34
78. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287-96
79. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31
80. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results for a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-62
81. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27
82. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double blind phase II trial. *Lancet* 2007;370:2103-11
83. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in

- patients with metastatic renal cell carcinoma.CALGB 90206. J Clin Oncol 2008;26:5422-30
84. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24
85. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;48:333-9
86. Weinstock M, McDermott D. Targeting PD-1/PD-L1 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Ther Adv Urol 2015;7:365-77.
87. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13
88. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. J Clin Oncol 2017;35:3851-8
89. Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, Lewis LD, Bauer TM, McDermott DF, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. J Immunother Cancer. 2018;6:109
90. Lee KM, Chuang E, Griffin M, Khattri R, Hong DK, Zhang W, et al. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4. Science 1998;282:2263–6
91. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277–90
92. Quiroga W, Fernandez F, Citarella D, Rangeld J, Estrada A, Patiño I. Guía de manejo del carcinoma de células renales. Rev Urol Col 2016;25:169-89

93. Medina López RA, Conde Sánchez JM, Congregado Ruiz CB, González Resina R, Mármol Navarro S, Torrubia Romero FJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp* 2009;33:575-83
94. Lopez-Beltran A, Delahunt B, Srigleyc JR, Egevadd L, Montironie R. The International Society of Urological Pathology Consensus Conference regarding the classification, prognostic factors, staging, and immunohistochemical and molecular assessment of adult renal tumors. *Rev Esp Patol* 2015;48:90-6
95. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal Tumors Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1518-31
96. Al Zaid Siddiquee K, Turkson J. STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and hematological tumors. *Cell Res* 2008;18:254–67
97. Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2010;10:658-64
98. Jung JE, Lee HG, Cho IH, Chung DH, Yoon SH, Yang YM, et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J* 2005;10:1296-8
99. Kluger HM, Siddiqui SF, Angeletti C, Sznol M, Kelly WK, Molinaro AM, et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. *Lab Invest* 2008;88:962-72
100. Shodeinde AL, Barton BE. Potential use of STAT3 inhibitors in targeted prostate cancer therapy: Future prospects. *Onco Targets Ther* 2012;5:119-25
101. Bourguignon LYW, Earle C, Wong G, Spevak CC, Krueger K. Stem cell marker (Nanog) and Stat-3 signaling promote MicroRNA-21 expression and chemoresistance in hyaluronan/CD44-activated head and neck squamous cell carcinoma cells. *Oncogene* 2012;31:149-60

102. Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, Turkson J, Levitzki A, Savino R, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 1999;10:105-15
103. Horiguchi A, Oya M, Shimada T, Uchida A, Marumo K, Murai M. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 in renal cell carcinoma: A study of incidence and its association with pathological features and clinical outcome. *J Urol.* 2002;168:762-5
104. Lee RJ. Molecular Determinants of Metastasis in Renal Cell Cancer: Tracking Down the Real Killer. *J Urol* 2015;194:278-9
105. Brannon AR, Reddy A, Seiler M, Arreola A, Moore DT, Pruthi RS, et al. Molecular Stratification of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Consensus Clustering Reveals Distinct Subtypes and Survival Patterns. *Genes Cancer* 2010;1:152-63
106. Vanharanta S, Shu W, Brenet F, Hakimi AA, Heguy A, Viale A, Reuter VE, et al. Epigenetic expansion of VHL-HIF signal output drives multiorgan metastasis in renal cancer. *Nat Med* 2013;19:50-6
107. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3916-23
108. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75:799-810
109. Angulo JC, Shapiro O. The Changing Therapeutic Landscape of Metastatic Renal Cancer. *Cancers* 2019;11:1-13
110. Brown R, Buryanek J, Tammisetti V, Mcguire MF, Csencsits-Smith K. Morphoproteomics and biomedical analytics confirm the mTORC2/Akt pathway as a resistance signature and activated ERK and STAT3 as concomitant

prosurvival/antiapoptotic pathways in metastatic renal cell carcinoma (RCC) progressing on rapalogs: Pathogenesis and therapeutic options. *Oncotarget* 2016;7:41612-21

111. Cuadros T, Trilla E, Sarró E, Vilà MR, Vilardell J, de Torres I, et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res* 2014;74:1416–28
112. Zhao C, Li H, Lin HJ, Yang S, Lin J, Liang G. Feedback activation of STAT3 as a cancer drug-resistance mechanism. *Trends Pharmacol Sci* 2016;37:47-61
113. Wake MS, Watson CJ. STAT3 the oncogene—still eluding therapy? *FEBS J* 2015;282:2600–11
114. Wong AL, Soo RA, Tan DS, Lee SC, Lim JS, Marban PC, et al: Phase I and biomarker study of OPB-51602, a novel signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 inhibitor, in patients with refractory solid malignancies. *Ann Oncol* 2015;26:998-1005
115. Brambilla L, Genini D, Laurini E, Merulla J, Perez L, Fermeglia M, et al. Hitting the right spot: mechanism of action of OPB-31121, a novel and potent inhibitor of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3). *Mol Oncol* 2015;9:1194-206
116. Xin H, Zhang C, Herrmann A, Du Y, Figlin R, Yu H. Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells. *Cancer Res* 2009;69:2506–13