

MÓDULO CÁNCER RENAL

Beatriz Bernárdez Ferrán
beatriz.bernardez.ferran@sergas.es

Elena López Montero
elena.lopez.montero@sergas.es

Goretti Duran Piñeiro
goretti.duran.pineiro@sergas.es

Manuel Touris Lores
manuel.touris.lores@sergas.es

Pedro Suarez Artime
pedro.suarez.artime@sergas.es

Jose Manuel Caro Teller*
josemanuel.caro@salud.madrid.org

Alicia Mosquera Torre
alicia.mosquera.torre@sergas.es

Unidad de Farmacia Oncológica
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Travesía Choupana s/n 15705 Santiago de Compostela
Teléfono: 981 951 469
Fax: N/A
*= Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre.

INTRODUCCIÓN	4
EPIDEMIOLOGÍA	4
ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS	5
FACTORES DE RIESGO	7
FISIOPATOLOGÍA	10
PREVENCIÓN/SCREENING	13
SIGNOS Y SÍNTOMAS	13
DIAGNÓSTICO	19
ESTADIFICACIÓN	23
TRATAMIENTO DEL CCR LOCALIZADO	24
CIRUGIA	24
ADYUVANCIA	28
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA	29
INTRODUCCIÓN Y MODELOS PRONÓSTICO	29
INTERLEUKINA-2	33
POSICIONAMIENTO TERAPEUTICO	33
INDICACIÓN FINANCIADA	34
MECANISMO DE ACCIÓN	34
EFICACIA	35
SEGURIDAD	35
SUNITINIB	36
POSICIONAMIENTO TERAPEUTICO	36
INDICACIÓN FINANCIADA	37
MECANISMO DE ACCIÓN	37
EFICACIA	37
SEGURIDAD	38
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	38
PAZOPANIB	42
POSICIONAMIENTO	42
INDICACIÓN FINANCIADA	42
MECANISMO DE ACCIÓN	42
EFICACIA	42
SEGURIDAD	45
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	45
TEMSIROLIMUS	47
POSICIONAMIENTO	47
INDICACION FINANCIADA	47
MECANISMO DE ACCIÓN	48
EFICACIA	48
SEGURIDAD	50
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	50
BEVACIZUMAB + INTERFERON	52
POSICIONAMIENTO	52
INDICACIÓN FINANCIADA	53
MECANISMO DE ACCIÓN	53
EFICACIA	54
SEGURIDAD	55
EVEROLIMUS	61
POSICIONAMIENTO	61
INDICACIÓN FINANCIADA	61
MECANISMO DE ACCIÓN	62
EFICACIA	62
SEGURIDAD	63
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	63
SORAFENIB	66
POSICIONAMIENTO	66
INDICACIÓN FINANCIADA	66

MECANISMO DE ACCIÓN	66
EFICACIA.....	67
SEGURIDAD	67
ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	68
AXITINIB.....	70
POSICIONAMIENTO.....	70
INDICACIÓN FINANCIADA	71
MECANISMO DE ACCIÓN	71
EFICACIA.....	71
SEGURIDAD.....	72
ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	72
CABOZANTINIB.....	75
POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO	75
INDICACION FINANCIADA	75
MECANISMO DE ACCIÓN	75
EFICACIA.....	76
SEGURIDAD.....	77
ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	77
ALGORITMO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL METASTÁTICO	80
ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS.....	80
NUEVA INMUNOLOGÍA APLICADA A LA ENFERMEDAD Y DIANAS TERAPÉUTICAS	83
NIVOLUMAB.....	87
POSICIONAMIENTO.....	87
INDICACIÓN FINANCIADA	88
MECANISMO DE ACCIÓN	88
EFICACIA.....	88
SEGURIDAD	90
ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	94
CONSIDERACIONES SOBRE INMUNOTERAPIA:.....	97

INTRODUCCIÓN

Los riñones son estructuras retroperitoneales con una longitud aproximada de 10-12 cm que se localizan entre la 11ª costilla y la apófisis transversa de la vértebra L3. El riñón derecho se sitúa 1-2 cm más bajo que el izquierdo; ambos se desplazan caudalmente entre 1-4 cm debido al movimiento del diafragma con la respiración.

El carcinoma de células renales (CCR), que incluye los subtipos histológicos de cáncer renal y origen predominantemente epitelial que se originan en la corteza renal, es el responsable del 80-85% de las neoplasias de origen renal.

Otros tipos de tumores de origen renal son:

- El *carcinoma de células transicionales*, que representa entre el 15-20% de los tumores renales en el adulto, y que se origina en la pelvis renal y no en la corteza. Es un tipo histológico que sugiere enfermedad de las vías urinarias (desde la pelvis renal, pasando por los uréteres hasta vejiga y uretra).
- El *nefroblastoma o Tumor de Wilms*, se presenta típicamente en la infancia. El pico de incidencia se sitúa en torno a los 2 o 3 años y es muy rara su aparición después de los 6 años.
- El *angiomiolipoma* es un tumor benigno que tiene un aspecto característico en la tomografía computarizada (TAC). Tiende a crecer y no suele diseminarse, se puede manejar de forma conservadora o con cirugía.

En este módulo desarrollaremos exclusivamente el CCR.

EPIDEMIOLOGÍA

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, publicó en el segundo trimestre de 2014, el informe GLOBOCAN 2012, con datos de 184 países sobre incidencia y

prevalencia de los 28 tipos de cáncer más frecuente en 2012. En España el cáncer renal ocupa el séptimo lugar en incidencia, (3% estimada en el año 2012) con tendencia a aumentar. Es más frecuente en hombres que en mujeres (3,4% vs 2,4%, respectivamente). En las cifras del cáncer 2017 presentadas por la Sociedad Española de Oncología Médica, con motivo del Día Mundial del Cáncer, los últimos datos disponibles siguen siendo los del informe GLOBOCAN 2012.

Es también más frecuente en afroamericanos que en raza caucasiana.

La mayoría de los casos se diagnostican entre la 4ª y la 6ª década de la vida (a partir de los 50 años de edad), pero se puede presentar a cualquier edad.

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

El desarrollo del CCR puede ser esporádico o asociado a síndromes familiares o hereditarios.

La patogénesis del cáncer de células renales tiene su origen en estudios sobre la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)². Es un síndrome hereditario, autosómico dominante asociado a la mutación de un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 3p 25-26. Se caracteriza por el desarrollo de hemangioblastomas cerebrales y espinales, angiomas retinianos, feocromocitomas y quistes renales y tumores. Entre un 40-60% de los pacientes con este síndrome desarrollarán CCR, generalmente a edades más tempranas de las habituales, presentando a menudo tumores multicéntricos y bilaterales.

Hasta el 90% de los CCR esporádicos están asociados con la pérdida de funcionalidad del gen supresor de tumores VHL localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25)³.

En condiciones de normoxia la proteína codificada por el gen VHL (pVHL) permite la degradación del factor inducible por hipoxia (HIF). HIF-1 α , se encarga de inducir la expresión de genes que producen varios ligandos de receptores de membrana relacionados con angiogénesis y proliferación, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento tumoral (TGF- α). La inactivación del complejo pVHL por mutación o por pérdida de expresión del gen VHL provoca acumulación intracelular de HIF-1 α que estimula la transcripción de los genes reguladores de VEGF, PDGF y TGF- α . VEGF es probablemente el factor de crecimiento más importante que se relaciona con la angiogénesis y juega un papel relevante en el crecimiento y progresión de muchos tipos de cáncer incluido el CCR.

Otra vía implicada en la génesis del CCR es la mediada por el mTOR (mammalian target of rapamycin). En situación fisiológica, la vía metabólica intracelular de PI3K-AKT-mTOR regula el crecimiento celular, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular, así como los niveles de nutrientes y energía celulares, la síntesis proteica, la autofagia, la transcripción y el estatus redox. mTOR integra múltiples señales incluyendo factores de crecimiento (como EGF y IGF-1/2) y mitógenos. Destaca también por estar involucrada en el proceso de angiogénesis regulando la translación y la actividad de HIF-1 α , que controla la expresión VEGF y que se acumula, en situaciones de hipoxia, igual que cuando hay pérdida de actividad de VHL.

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo que pueden estar implicados en el desarrollo del cáncer de células renales. Se pueden clasificar en factores exógenos o adquiridos y endógenos.

1. **Exógenos** o adquiridos:

- Consumo tabáquico: es uno de los principales factores de riesgo identificados. Se considera que el tabaco está relacionado con un 30% de los casos de adenocarcinomas renales en varones y con el 24% en mujeres⁴. En un metaanálisis realizado sobre 24 estudios se determinó además que existe una relación dosis-dependiente entre el número de cigarrillos fumados y el riesgo de desarrollo de cáncer renal, grandes fumadores que consumían más de 21 cigarrillos /día aumentaban su riesgo de CCR por 2.03 y 1.58 en hombres y mujeres respectivamente⁵. Algunos estudios de este metaanálisis, ponen de manifiesto que el consumo de tabaco duplica el riesgo de desarrollar este tumor, siendo esta relación tiempo y dosis dependiente.
- Obesidad: ha sido objeto de diversos estudios observándose en prácticamente todos ellos una relación clara con el desarrollo de CCR cuando se trata de obesidad severa medida en índice de masa corporal (IMC), o cuando dicho índice está por encima del cuarto cuartil tanto en hombres como en mujeres. El riesgo relativo estimado es 1,07 (95% IC 1,05-1,09) por cada unidad de aumento en el IMC⁶.

- Hipertensión: a pesar de no conocerse los mecanismos exactos, diversos estudios^{7,8} sugieren que la hipertensión arterial podría inducir o facilitar el desarrollo del tumor mediante cambios metabólicos o funcionales, o predisponer a la célula renal a carcinogénesis.
- Analgésicos: el consumo crónico de analgésicos se ha relacionado de forma más o menos constante con el riesgo de desarrollar carcinoma de células renales, aunque los datos reflejados en la bibliografía muestran resultados contradictorios⁹.
- Exposiciones laborales y radiaciones: varios estudios relacionan la exposición a solventes industriales¹⁰, asbesto, amianto, cadmio, largos periodos de exposición a petróleo y derivados, así como la industria del metal, entre otros, al desarrollo de CCR. En la mayoría de estos estudios no se ha analizado el tiempo de exposición.
- Enfermedades renales previas: como la enfermedad quística renal adquirida, que ocurre en personas que tienen enfermedad renal crónica, especialmente si están en diálisis. Existen publicaciones que reflejan que aproximadamente un 30-50% de pacientes sometidos a diálisis durante un tiempo prolongado desarrollan una enfermedad quística adquirida y hasta un 6% de ellos tendrán un carcinoma de riñón¹¹.

2. **Endógenos** o genéticos: aunque la inmensa mayoría de los cánceres de células renales se presentan de forma esporádica, y tan sólo alrededor de un 3-5% forman parte de un síndrome hereditario, se han identificado

una serie de enfermedades renales hereditarias que aumentan la predisposición a desarrollar el tumor.¹²

- Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL): es la enfermedad hereditaria renal más estudiada, caracterizada por el desarrollo de múltiples tumores, como feocromocitomas, hemangiomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos y quistes hepáticos, renales y pancreáticos. Aproximadamente el 25-50% de pacientes desarrollarán carcinoma de células renales. Se transmite por herencia autosómica dominante¹³.
- Carcinoma papilar hereditario tipo I (HPRC): de herencia autosómica dominante, asociada a una mutación en el gen c-Met, localizado en el cromosoma 7. Predispone al desarrollo de tumores microscópicos renales, múltiples y bilaterales, de lento crecimiento, hipovasculares y que raramente metastatizan.
- Carcinoma papilar hereditario tipo II: síndrome autosómico dominante, dependiente de un gen localizado en el cromosoma 1. Se producen tumores renales generalmente únicos, pero extremadamente agresivos. Se asocia a la presencia de múltiples leiomiomas cutáneos y uterinos, así como a un riesgo incrementado de leiomiosarcoma¹⁴.
- Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD): trastorno autosómico dominante raro, caracterizado por el desarrollo de hamartomas en folículos pilosos de cara y cuello, quistes pulmonares, neumotórax espontáneo y riesgo incrementado de neoplasia. Alrededor del 15% de los pacientes presentan tumores renales múltiples, la

mayoría cromófobos o mezcla de cromofóbos y oncocitomas y que raramente metastatizan. El gen BHD está localizado en el cromosoma 17.

FISIOPATOLOGÍA

Los tumores de origen renal habitualmente son esféricos, de tamaño variable. El tamaño medio al diagnóstico es de 7 cm, pero pueden crecer desproporcionadamente llegando a ocupar gran parte del retroperitoneo. Los tumores renales menores de 3 cm tradicionalmente eran clasificados como adenomas benignos, mientras que los mayores se clasificaban como carcinomas malignos. Hoy en día esta distinción en función del tamaño no se usa de manera rutinaria y debemos conocer la histología para una correcta clasificación.

Podemos clasificar los tumores renales en varios tipos, en función de su morfología, su patrón de crecimiento, su origen celular, su histología y sus características moleculares¹⁵.

Tipos histológicos:

Se considera que los tumores malignos renales se originan en el epitelio de los túbulos proximales renales. La clasificación de Heidelberg/Rochester reconoce cuatro subtipos principales de CCR:

- Células claras (75-85% de los tumores)
- Papilar o cromofílico (10-15% de los tumores)
- Cromófobo (5-10% de los tumores)
- Conductos colectores (1-2%)

Los *oncocitomas* renales están formados por células eosinófilas dispuestas en nichos y se consideran tumores benignos.

De todos los subtipos histológicos, el más frecuente es el de *células claras*. Este tumor se origina a nivel del túbulo proximal y se caracteriza por poseer la delección del cromosoma 3p¹⁶. Macroscópicamente se caracteriza por ser un tumor sólido, lobulado y de color amarillento. Esta coloración se relaciona con el alto contenido lipídico de sus células. La célula que predomina en este tipo de tumor, y que da lugar a su nombre, es una célula que posee un citoplasma claro y una membrana citoplasmática bien definida, semejando una célula vegetal¹⁷. El tamaño del tumor varía entre 1 y 30 cm. Suele ser un tumor único, localizado en la corteza renal, bien delimitado y la mayoría de las veces está rodeado de una pseudocápsula fibrosa. En su crecimiento puede deformar la estructura del riñón y comprimir el parénquima renal. Es frecuente la aparición de fenómenos hemorrágicos y necróticos que dan lugar a la formación de quistes o calcificaciones. Además de aparecer de forma esporádica, el carcinoma de células claras está estrechamente relacionado con el síndrome VHL.

El segundo subtipo más frecuente de carcinomas renales es el *carcinoma papilar*. Se caracteriza por su estructura de tipo papilar o túbulo-papilar. Macroscópicamente están bien delimitados y localizados en la corteza renal. Con mayor frecuencia que los otros tipos de carcinomas renales, pueden ser bilaterales o múltiples. Es el subtipo más frecuente en enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis.

Se clasifican en dos subtipos morfológicos¹⁸:

- Tipo 1. Es el más frecuente. Suelen ser de bajo grado y tienen un mejor pronóstico. Microscópicamente se caracterizan por ser células de escaso citoplasma con núcleos pequeños bastante regulares.

- Tipo 2. Son de alto grado y suelen presentar peor pronóstico. En este caso microscópicamente se pueden observar citoplasmas eosinófilos y los núcleos suelen presentar algunos nucléolos.

Genéticamente estos tumores se caracterizan por presentar trisomías o tetrasomías en los cromosomas 7 y 17, y trisomías en los cromosomas 16, 20 y 12, y por la pérdida del cromosoma Y.

El tercer subtipo más frecuente es el *cromóforo*. Son tumores de mejor pronóstico. Macroscópicamente son tumores sólidos, poligonales con citoplasma reticular, bien delimitados, de color sonrosado o marrón, contrastando con la coloración más amarillenta de los carcinomas renales de células claras. Además suelen ser infrecuentes las zonas de necrosis o hemorragia. La característica genética más común es una combinación de pérdidas de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, y 17.

Grado nuclear

El grado nuclear es el factor pronóstico más importante después del estadio tumoral. El sistema de clasificación del grado nuclear más utilizado es el propuesto por Fuhrman en 1982¹⁹, que distingue cuatro grados según el tamaño, forma y contenido nuclear de las células tumorales: (Tabla 1)

- Grado 1. Núcleos redondos y uniformes (10 micras) con nucléolos no visibles a 400 aumentos.
- Grado 2. Núcleos intermedios (15 micras) con contornos irregulares. Nucléolos visibles a 400 aumentos.
- Grado 3. Núcleos grandes (20 micras) con contornos irregulares y nucléolos prominentes a 100 aumentos.

- Grado 4. Además de las características del grado 3, núcleos pleomórficos o multilobulados, con o sin células fusiformes (sarcomatoides).

PREVENCIÓN/SCREENING

Debido a la baja prevalencia del cáncer de células renales (CCR) en la población general, no hay guías establecidas que recomienden la prevención o *screening* en la población general.

Sin estar establecido, en los individuos que presenten un riesgo elevado de desarrollar CCR podría aconsejarse un seguimiento anual²⁰.

- Individuos con factores hereditarios asociados con una mayor incidencia de CCR u otros tumores renales.
- Pacientes con enfermedad renal grave en fase terminal, especialmente sujetos jóvenes sin comorbilidades graves, que han estado sometidos a diálisis al menos durante 3-5 años.
- Personas con antecedentes familiares de cáncer renal.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia renal previa.

En los pacientes con enfermedad renal quística adquirida (uno de los subgrupos con más alto riesgo) existe recomendación de la realización anual de TAC con contraste o resonancia magnética para detectar la posible aparición de un carcinoma renal²¹. Los pacientes con riesgo de síndrome VHL (historia familiar o que presentan signos o síntomas), deberían recibir consejo genético.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dentro de las neoplasias urológicas, es el tumor que mayor variedad de síntomas y otras alteraciones puede ocasionar al paciente²². En ocasiones, la sintomatología ni tan siquiera orienta hacia un proceso urológico. Los pacientes con carcinoma renal pueden permanecer asintomáticos hasta fases avanzadas

de la enfermedad. La clásica tríada de Guyon denominada por algunos autores como tríada de Virchow (dolor, hematuria y masa en el flanco) ocurre en una minoría de pacientes (10-20%), y suele asociarse a enfermedad avanzada.

Un 30% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico, el 25% tienen enfermedad localmente avanzada.

A partir de la década de los ochenta, con el uso generalizado de pruebas de imagen abdominal no invasiva, el número de tumores detectados en una fase presintomática de forma incidental ha aumentado considerablemente, pasando de un 10% aproximadamente en los años 70 a más de un 50% en la actualidad. Este tipo de tumores tienden a ser más pequeños, a presentar estadios y grados histológicos más bajos y a asociarse a una menor incidencia de metástasis y a una mayor supervivencia²³.

Las manifestaciones clínicas asociadas al CCR se pueden agrupar en dos categorías; manifestaciones locales y sistémicas, incluyendo en este grupo las secundarias a síndromes paraneoplásicos y a enfermedad metastásica diseminada.

Manifestaciones locales

Hematuria

Aparece como consecuencia de la infiltración neoplásica de la vía urinaria (sistema pielocalicilar) y suele ser un signo tardío. La frecuencia de aparición varía según los distintos autores entre el 30% y el 60%. Por lo tanto, podemos considerar que es un signo relativamente común, ya que la incidencia mínima descrita en las distintas series es de al menos el 30%. Habitualmente es macroscópica y asintomática, aunque puede simular un cólico nefrítico cuando

obstruye la vía urinaria por la formación de coágulos. Su curso es bastante aleatorio, ya que la intensidad y el momento de aparición son muy variables.

Dolor lumbar

Las características del dolor son variables dependiendo de su mecanismo causal. Habitualmente es un dolor continuo, sordo, no irradiado, secundario a una distensión crónica de la cápsula renal y de intensidad moderada. En ocasiones este dolor sordo se agrava o aparece de forma brusca una crisis aguda de dolor secundario a una distensión brusca de la cápsula renal por sangrado tumoral.

El síndrome de Wunderlich hace referencia a la tríada de dolor lumbar, masa palpable en flanco y hemorragia retroperitoneal. Esta tríada suele ser producida con más frecuencia por el carcinoma renal o por angiomiolipoma, aunque existen otras causas variadas de sangrado retroperitoneal.

La presencia de sangrado en la vía urinaria puede dar lugar a una crisis de dolor de tipo cólico agudo, por la presencia de coágulos obstructivos. La manifestación de dolor habitualmente es de aparición tardía.

Masa palpable en flanco

Depende del tamaño tumoral y de la constitución del paciente. Aparece en tumores de gran tamaño y se asocia a casos evolucionados y de mal pronóstico.

Signos de origen vascular

Secundarios a invasión del sistema venoso del paciente, por infiltración de la pared vascular o por crecimiento tumoral en la luz vascular que origina un trombo venoso. La aparición de estas manifestaciones depende de la velocidad de instauración con que se ocluye la luz vascular y del nivel de esta.

Edemas de extremidades inferiores y circulación colateral en la pared abdominal, secundarios a oclusión total de la vena cava en estadios muy avanzados.

Insuficiencia cardíaca o síndrome de Budd-Chiari, secundaria a una obstrucción de la vena cava superior.

Manifestaciones sistémicas

Síndromes paraneoplásicos

Se definen por el conjunto de signos o síntomas que afectan de forma sistémica a los pacientes que padecen un cáncer y que no pueden ser explicados por la afectación local o metastásica del tumor.

Aparecen independientemente del momento del diagnóstico del tumor y suelen desaparecer al erradicar la neoplasia, pudiendo reaparecer al recidivar esta localmente o a distancia. Pocos síndromes paraneoplásicos responden a la terapéutica médica, excepto la hipercalcemia. El tumor renal es la neoplasia urológica que con más frecuencia produce estas manifestaciones. El 10%-40% de los pacientes con CCR desarrollan un síndrome paraneoplásico a lo largo de su evolución.

La etiología es en general desconocida, aunque se han formulado varias hipótesis: la producción de sustancias biológicamente activas por parte de las células tumorales con acción hormonal, enzimática, acción pirógena o proteínas fetales; la producción de péptidos por parte de las células normales que responden al tumor; anticuerpos generados frente a la neoplasia y diversos mecanismos desconocidos.

Clasificamos estos síndromes en inespecíficos, no endocrinos y en específicos o de causa endocrina.

Síndromes paraneoplásicos inespecíficos, no endocrinos.

-Anemia: aparece en el 20%-40% de los casos, no justificable por sangrado o reemplazo de la médula ósea por metástasis. Generalmente con rasgos de cronicidad, microcitosis, descenso de la sideremia y de la transferrina, aumento del hierro localizado en los macrófagos del sistema retículo endotelial y disminución de la vida media eritrocitaria. El mecanismo causal podría ser debido a supresión medular secundaria a la secreción de citocinas inflamatorias por parte del carcinoma renal. También se han descrito anemias hemolíticas autoinmunes.

-Elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG): se encuentra elevada en un 55% de los carcinomas renales en el momento del diagnóstico. Es un dato totalmente inespecífico, no existe relación con el subtipo tumoral. Suele normalizarse tras la nefrectomía.

-Reacción leucemoide y eosinofilia: se desconoce cuál es el mecanismo causal exacto, aunque se considera como teoría más aceptada que el tumor renal libera factores estimulantes hematopoyéticos para las distintas series. La eosinofilia se ha considerado como factor de mal pronóstico en algunos estudios.

-Hipertensión arterial:

Esta asociación, descrita desde las primeras series históricas, oscila en frecuencia entre un 10% y 40%. El grado de hipertensión suele ser moderado y desaparece tras la nefrectomía. El mecanismo causal es desconocido.

-Disfunción hepática:

La disfunción hepática no metastásica o Síndrome de Stauffer aparece en el 3 al 20% de los carcinomas renales. Descrito en 1961 por Stauffer, se caracteriza

por la presencia de hepatomegalia con o sin esplenomegalia, elevación de las fosfatasas alcalinas, prolongación del tiempo de protrombina, aumento de alfa2 globulina, hipoalbuminemia, elevación de la bilirrubina y aumento de ALT. El mecanismo etiopatogénico aún no está aclarado y las biopsias hepáticas muestran hepatitis inespecífica. No suelen producirse manifestaciones clínicas y desaparece con la nefrectomía cuando esta elimina la enfermedad. La reaparición de la disfunción hepática pone de manifiesto la presencia de recidiva local o metástasis.

Fiebre:

Un 20 a 30% de los pacientes presentan fiebre no justificable por mecanismo infeccioso o inflamatorio, y en aproximadamente 2 a 12%, es el signo de presentación de la neoplasia. Se cree que la producción de algún tipo de pirógeno por las células tumorales sería el mecanismo causal. Desaparece con la nefrectomía y su persistencia o reaparición se asocia con recidiva.

Síndrome tóxico:

Aparece en una tercera parte de los carcinomas renales. La astenia, anorexia y pérdida de peso se cree que están producidas por metabolitos tumorales que deprimen el centro del apetito hipotalámico.

Amiloidosis:

Esta asociación descrita por primera vez por Hyman y Leiter en 1946, aparece en el 2-5% de los pacientes. Su etiología se desconoce. La presentación clínica no suele presentar rasgos específicos, aunque de manera casi constante produce hepatoesplenomegalia. La mayoría de los pacientes afectados de amiloidosis se encuentran asintomáticos y la presencia de ésta se descubre en la autopsia.

Neuromiopatías:

Se han descrito una diversidad de cuadros asociados a la presencia de carcinoma renal con afectación neurológica, muscular o mixta. Son muy poco frecuentes y su aparición puede preceder incluso en años al diagnóstico del tumor. La encefalitis límbica, la enfermedad de la neurona motora y la parálisis diafragmática bilateral son algunos de los cuadros clínicos descritos.

Síndromes paraneoplásicos específicos o de causa endocrina

El riñón produce de forma fisiológica diversas sustancias hormonales que le confieren la característica de órgano endocrino. Se ha atribuido al carcinoma renal la producción de diferentes hormonas y sustancias con efecto hormonal.

La secreción hormonal de las células tumorales se puede dividir en eutópica (aquellas producidas de forma fisiológica por el riñón sano) y ectópica (las no producidas de forma fisiológica por el riñón).

Uno de estos síndromes sería la hipercalcemia por hiperparatiroidismo ectópico.

DIAGNÓSTICO

La exploración física tiene un papel limitado en el diagnóstico del CCR. Los parámetros analíticos evaluados con más frecuencia son creatinina sérica, filtración glomerular, estudio de coagulación, recuento de células sanguíneas, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, calcemia corregida y análisis de orina.

En aquellos casos de sospecha de neoplasia renal, existen diversas estrategias para detectar y caracterizar las masas renales²⁴, tales como ecografía, tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM). La

ecografía resulta útil en casos concretos, por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal crónica con contraindicación relativa de la administración de medios de contraste yodados o de gadolinio, masas quísticas complejas, y diagnóstico diferencial de los trastornos vasculares periféricos, tales como el infarto y la necrosis cortical.

La gammagrafía renal debe utilizarse cuando la función renal está comprometida, (aumento de la concentración de la creatinina sérica o una significativa disminución de la tasa de filtración glomerular), cuando la función renal es clínicamente importante, por ejemplo, en pacientes con un único riñón o tumores múltiples/ bilaterales (como en las formas hereditarias de CCR). Es una opción adicional en aquellos pacientes con riesgo de insuficiencia renal futura debido a trastornos mórbidos como diabetes, hipertensión grave, pielonefritis cónica, cálculos urinarios, o enfermedad poliquística renal²⁵.

En los casos de predisposición familiar o hereditaria además del estudio radiológico debe incluirse un examen oftalmológico, cutáneo y neurológico, así como estudios endocrinos para descartar síndromes como el de Von Hippel-Lindau, síndrome cutáneo hereditario de Birt- Hogg-Dubé y leiomiomatosis hereditaria. En el caso de estas patologías debe realizarse una determinación de alteraciones genéticas como VHL, MET, fumarato hidratasa (FH) y BHD.

La TAC abdominal permite diagnosticar CCR y aporta información sobre la función y morfología del riñón contralateral, extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal, afectación venosa, adenopatías locorregionales y el estado de las glándulas suprarrenales y el hígado.

La angiografía por TAC abdominal con contraste es una herramienta útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre el riego sanguíneo renal²⁶. Cuando los resultados de la TAC son imprecisos, la RM²⁷ puede aportar información adicional con el fin de demostrar realce en masas renales, investigar una neoplasia maligna localmente avanzada, o determinar la presencia de afectación venosa cuando en la TAC se aprecia una extensión mal definida de un trombo tumoral en la vena cava inferior.

La RM también está indicada en los pacientes con alergia al contraste intravenoso y en el embarazo sin insuficiencia renal²⁸. La evaluación de un trombo tumoral también puede realizarse mediante ecografía Doppler.

Aún no se ha determinado la verdadera utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento del CCR, de modo que, actualmente, la PET no es una prueba habitual²⁹.

La TAC de tórax es la prueba complementaria más exacta con fines de estadificación torácica³⁰. La mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo que normalmente no está indicado efectuar una gammagrafía ósea o TAC cerebral de forma sistemática^{31, 32}. Sin embargo, puede estar justificado en caso de síntomas y/o signos sugestivos de metástasis a esos niveles.

En cuanto a la evaluación de masas renales quísticas, la clasificación de Bosniak³³ clasifica los quistes renales en cinco categorías en función del aspecto en la TAC en un intento de predecir el riesgo de malignidad³⁴.

Clasificación de Bosniak.

a) Categoría I: quistes simples benignos. Masa de densidad cercana al agua.

Bien definida, raramente causa dudas diagnósticas. No requiere más exploraciones.

b) Categoría II: quistes mínimamente complicados. Quistes septados, mínimamente calcificados o con morfología irregular, quistes infectados y quistes hiperdensos. Lesiones benignas de las que en ningún caso se pone en duda la benignidad. No requieren más exploraciones.

c) Categoría II F: Quistes mínimamente complicados, que requieren seguimiento (F de *follow-up*). Aquellos quistes definidos en la categoría anterior pero con mayor cantidad de calcio y septos más gruesos. No requieren tratamiento pero sí seguimiento de su evolución, habitualmente mediante TAC. El seguimiento se realizará para comprobar que las lesiones no cambian ni crecen.

d) Categoría III: quistes moderadamente complicados. Presentan alguna característica en ecografía o TAC sugestiva de malignidad. Suelen ser lesiones indeterminadas que requieren exploración quirúrgica. El tipo de exploración quirúrgica dependerá del tamaño de la lesión y su posición en el riñón.

e) Categoría IV: carcinomas quísticos. Lesiones claramente malignas. Presentan una parte sólida y un componente quístico. Se incluyen los carcinomas renales que asientan sobre la pared de un quiste.

Esta clasificación radiológica ha demostrado ser útil para realizar una correcta aproximación diagnóstica y una buena orientación terapéutica. Con su uso ha aumentado de forma importante el número de pacientes que se benefician de una actitud conservadora ante una lesión quística renal que no sugiere

radiológicamente malignidad.

A pesar de esto, las biopsias de tumores renales se utilizan cada vez más en el diagnóstico, el seguimiento, para obtener la histología antes de las técnicas de ablación y para seleccionar el tratamiento farmacológico en la enfermedad metastásica. En la mayor parte de las series, una biopsia con aguja gruesa depara una especificidad y sensibilidad elevadas respecto a la presencia de una neoplasia maligna, aunque ha de señalarse que el 10%-20% de las biopsias no son concluyentes³⁵.

La biopsia con aguja gruesa o fina tiene la finalidad de determinar la presencia de malignidad, así como el tipo y el grado de la masa renal evaluada. El valor predictivo positivo de los datos de imagen es tan elevado que un resultado negativo de la biopsia no altera la actitud diagnóstico-terapéutica. La biopsia también está indicada en los pacientes con metástasis antes de iniciar el tratamiento sistémico³⁶.

En el CCR, el diagnóstico histológico se establece tras la extirpación quirúrgica de los tumores renales o después del examen de las muestras de biopsia³⁷.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación utilizada con más frecuencia hace años era la propuesta por Robson, que clasificó los tumores en 4 categorías³⁸:

- 1) Estadio I. Tumor confinado al riñón.
- 2) Estadio II. Tumor que se extiende más allá de la cápsula renal pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

3) Estadio III. Tumor que afecta a la vena renal o la vena cava inferior (IIIA) o a los ganglios linfáticos hiliares (IIIB).

4) Estadio IV. Tumor que se extiende a otros órganos vecinos (exceptuando la glándula suprarrenal ipsilateral) o a distancia.

El inconveniente de la clasificación de Robson es que combina en un mismo estadio tumores que pueden tener diferencias de supervivencia importantes. Actualmente la clasificación más utilizada es la de la TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁹ (Tabla 2).

En la Figura 1 describimos la extensión anatómica del tumor, estadio y supervivencia a los 5 años en función del estadio.

TRATAMIENTO DEL CCR LOCALIZADO

CIRUGÍA

Hasta hace poco, el tratamiento curativo de elección era la nefrectomía radical con extirpación completa del riñón junto con la grasa perirrenal y la fascia de Gerota. Actualmente la nefrectomía radical se recomienda en pacientes con crecimiento tumoral localmente avanzado, cuando la resección parcial no es técnicamente viable porque el tumor se encuentra en una ubicación desfavorable, o en pacientes con mal estado funcional. La evidencia actual sugiere que los cánceres renales localizados se manejan mejor por nefrectomía parcial.

Tumores T1 (≤ 7 cm)

En los tumores T1a (≤ 4 cm) ha de practicarse una nefrectomía parcial siempre que sea posible. En los T1b (> 4 cm y ≤ 7 cm), debe elegirse entre nefrectomía

parcial o radical. La linfadenectomía ampliada no mejora la supervivencia y queda limitada a fines de estadificación. La suprarrenalectomía (junto con nefrectomía) no es necesaria en la mayoría de los pacientes, salvo que exista un tumor grande en el polo superior y sea probable la invasión directa de la glándula suprarrenal o cuando no pueda descartarse una glándula suprarrenal normal.

La nefrectomía parcial se puede realizar mediante cirugía abierta o laparoscópica. En pacientes con función renal comprometida, monorrenos o con tumores bilaterales, la nefrectomía parcial es el tratamiento estándar independientemente del tamaño tumoral. La nefrectomía radical laparoscópica se recomienda si la nefrectomía parcial no es técnicamente viable^{40,41,42}. La nefrectomía radical y parcial, producen resultados similares en este estadio en términos de índice de recidiva local, metástasis locorregionales o a distancia y supervivencia.

La radiofrecuencia y la crioablación son opciones en los pacientes con pequeños tumores corticales (≤ 3 cm), especialmente para los pacientes frágiles, que presentan un alto riesgo quirúrgico, y los que tienen un sólo riñón, función renal comprometida, CCR hereditario o múltiples tumores bilaterales, obteniendo bajas tasas de recurrencia⁴³.

La vigilancia activa es una opción en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades significativas, o los que tienen una corta esperanza de vida⁴⁴.

Tumores T2 (> 7 cm)

La nefrectomía radical laparoscópica es el tratamiento de referencia de los pacientes con tumores T2 y masas renales pequeñas no tratables mediante nefrectomía parcial⁴⁵.

Diversos estudios indican que la nefrectomía radical laparoscópica tiene una supervivencia y tasa de recidiva equivalentes a la nefrectomía radical abierta, una morbilidad menor que la cirugía abierta y un resultado de tasa de filtración glomerular superior^{46,47}.

Tumores T3 (se extiende a las venas principales o los tejidos perirrenales pero no sobrepasa la fascia de Gerota) y T4 (invade más allá de la fascia de Gerota).

La nefrectomía radical abierta sigue siendo el estándar a pesar de que el abordaje laparoscópico también puede ser considerado. La adrenalectomía o una disección amplia de los ganglios linfáticos no se recomiendan cuando la TAC abdominal no muestra evidencia de invasión suprarrenal o ganglios linfáticos de apariencia patológica.

En los estudios de calidad de vida y seguridad, la nefrectomía radical y la nefrectomía parcial abierta, presentan un porcentaje de complicaciones y costes hospitalarios similares. Tampoco existen diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, transfusiones o pérdidas significativas de sangre^{48,49}. Varios estudios informan que la función renal es peor después de la nefrectomía radical^{50,51}. Los pacientes que se sometieron a nefrectomía parcial obtuvieron mejores resultados en muchos aspectos de la calidad de vida⁵².

Ganglios linfáticos

El papel de la disección de los ganglios linfáticos sigue siendo controvertido⁵³. La evaluación clínica de los ganglios linfáticos se basa en el estudio de extensión mediante TAC/RMN o palpación intraoperatoria. Menos del 20% de los ganglios positivos clínicos (cN+) son confirmados de forma patológica (pN+). Series retrospectivas apoyan la hipótesis de que la linfadenectomía puede ser beneficiosa en pacientes de alto riesgo (tamaño del tumor >10 cm, categoría clínica T3-T4, alto grado de Fuhrman, presencia de características sarcomatoides, o necrosis coagulativa tumoral)^{54,55}. Se ha desarrollado un nomograma preoperatorio para predecir el estado de los ganglios linfáticos⁵⁶ que sirve como apoyo en la toma de decisión sobre la linfadenectomía.

Otros abordajes terapéuticos como alternativa a la cirugía

Embolización.

La embolización puede ser una estrategia paliativa beneficiosa en los pacientes que no son candidatos a cirugía, o que presentan enfermedad no resecable y que manifiestan hematuria masiva o dolor en el flanco. En pacientes seleccionados con dolor óseo o metástasis paravertebral, la embolización puede ayudar a aliviar los síntomas⁵⁷.

Técnicas percutáneas.

Son mínimamente invasoras y están guiadas por imagen, como la ablación por radiofrecuencia percutánea, crioablación, ablación con microondas, ablación con láser y ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad. Las posibles ventajas de estas técnicas es que presentan una menor morbilidad, el tratamiento es ambulatorio y permiten tratar a candidatos quirúrgicos de alto riesgo.

ADYUVANCIA

En el estudio ASSURE⁵⁸ (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib in Unfavorable Renal Cell Carcinoma), se comparó la administración de sorafenib, sunitinib o placebo como tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con carcinoma renal no metastásico. En un análisis intermedio no se demostraron diferencias en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global. Estos resultados provocaron el cierre precoz del estudio.

El estudio S-TRAC (Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer), con sunitinib⁵⁹ en pacientes de alto riesgo mostró un aumento significativo de supervivencia libre de progresión (SLP) respecto a placebo (6.8 años vs. 5.6 años, hazard ratio [HR] 0.761; p=0.03). Sin datos de supervivencia global maduros actualmente.

En ASCO 2017 se han presentado datos del estudio PROTECT (Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma)⁶⁰, en población de riesgo, con un 31% de reducción de reducción de riesgo de recurrencia (objetivo secundario) para el grupo de pacientes tratados con 800 mg de pazopanib y sin haber alcanzado el objetivo primario de SLP para la dosis de 600 mg. Sin datos maduros de supervivencia global, el pazopanib no se recomienda en el contexto adyuvante.

Además hay en marcha otros estudios en adyuvancia, con sorafenib el estudio SORCE (Sorafenib with Placebo in Patients with Resected Primary Renal Cell Carcinoma), con everolimus el EVEREST (EVERolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy) y con axitinib el ATLAS (Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients).

No existe un tratamiento quimioterápico adyuvante recomendado a fecha de hoy en guías, aunque ya existe una opción, el sunitinib en alto riesgo, basada en resultados positivos, Todavía no disponemos de datos maduros de supervivencia global.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

INTRODUCCIÓN Y MODELOS PRONÓSTICO

El papel de la cirugía (nefrectomía citorreductora) antes del tratamiento sistémico se reserva a pacientes con metástasis pulmonares únicas, riesgo favorable y buen estado general.

En caso de posibilidad de resección de una metástasis única, está indicada también la nefrectomía.

El tratamiento del cáncer renal se ha basado durante más de 15 años en inmunoterapia clásica basada en interleukina e interferón.

La hormonoterapia ocupó un lugar importante en el tratamiento del CCR en la década de 1970-80, aunque con grados de respuesta muy bajos. Posteriormente, con la aparición de la inmunoterapia que conseguía mejores resultados dejó de utilizarse.

El papel de la quimioterapia en CCR es marginal, posiblemente se justifique en pocas ocasiones o en el contexto de ensayos clínicos. Los fármacos más estudiados son 5-fluorouracilo, capecitabina con o sin gemcitabina y adriamicina.

Desde la introducción de los inhibidores de tirosin quinasa y de anticuerpos monoclonales como el bevacizumab, se ha limitado el uso de la inmunoterapia clásica a algunos grupos de pacientes. La selección de los pacientes que

pueden beneficiarse más de este tipo de tratamiento, se realiza en base a su mejor pronóstico.

Por otro lado, la incorporación de la inmunoterapia basada en inhibidores de *checkpoints*, es ya una realidad en el tratamiento del CCR.

En cáncer renal se usan modelos pronósticos para definir distintos grupos de riesgo en los pacientes con CCR metastásico (CCRm), estando la elección de tratamiento determinada por el grupo pronóstico al que pertenece el paciente. Estos modelos combinan factores pronósticos independientes de supervivencia en el CCRm.

Se utilizan fundamentalmente dos modelos pronóstico: MSKCC y Heng.

Modelo pronóstico de Motzer o del Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC):

Este modelo se construyó en la época de los tratamientos con inmunoterapia clásica. Deriva de la determinación de factores pronósticos en pacientes incluidos en ensayos de tratamiento con interferón (n=463). El grupo de la Cleveland Clinic validó posteriormente estos datos con un grupo de 353 pacientes.

En las categorías de MSKCC, los pacientes de mejor pronóstico se benefician más de la inmunoterapia.

Es el más ampliamente utilizado. Los factores pronósticos en el análisis multivariante son cinco:

- Intervalo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año.
- Karnofsky < 80 ó PS > 1.
- LDH sérica > 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Calcio corregido sérico > del LSN.
- Hemoglobina < del límite inferior de la normalidad (LIN).

Considerando la presencia de uno o varios factores de riesgo, se establecen los siguientes grupos:

-Grupo de riesgo favorable: ningún factor de riesgo. Mediana de SG 30 meses.

-Grupo de riesgo intermedio: 1 ó 2 factores de riesgo. Mediana de SG 14 meses.

-Grupo de mal pronóstico: 3 ó más factores de riesgo. Mediana de SG 5 meses.

.

Modelo pronóstico de Heng o International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMRDC):

Corresponde a una validación y actualización del modelo pronóstico anterior, para adecuarlo a la era de las terapias dirigidas.

No está limitado a pacientes provenientes de ensayos clínicos y se incluyen pacientes de varias procedencias de todo el mundo. Esto hace los resultados más generalizables. En 2009 publican su modelo pronóstico con 645 pacientes con CCRm tratados con inhibidores de tirosin quinasa.

Se mantienen cuatro de las variables del modelo del MSKCC como predictores independientes de supervivencia:

- Hemoglobina < LIN.
- Concentración sérica de calcio corregido > LSN.
- Karnofsky < 80
- Intervalo de diagnóstico a tratamiento < 1 año.

Se incluyen otros dos factores predictores independientes de supervivencia:

- Neutrófilos > LSN.

- Plaquetas > LSN

Se establecen los siguientes grupos:

- - Grupo de riesgo favorable: ningún factor de riesgo. Supervivencia global a 2 años del 75%.
- - Grupo de riesgo intermedio: 1 ó 2 factores de riesgo. Supervivencia global a 2 años del 53%.
- - Grupo de mal pronóstico: 3 a 6 factores de riesgo. Supervivencia global a 2 años del 7%.
- Se publicó en 2013 la validación de este modelo con 859 pacientes.⁶¹

En trabajos recientes también se ha correlacionado la expresión elevada de la anhidrasa carbónica IX (CAIX) en el tejido tumoral con mejor pronóstico⁶² y quizá con mayor posibilidad de respuesta a inmunoterapia con interleukina 2.

La revisión de fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica, comenzará por describir la posición del fármaco en el arsenal terapéutico, la indicación financiada en España correspondiente a CCR (se advertirá explícitamente de aquellos fármacos que se mencionen y que no tengan indicación financiada en nuestro país), el mecanismo de acción, la evidencia disponible que sustenta la indicación, la seguridad y un apartado de atención farmacéutica.

Los mecanismos de acción de los principales tratamientos dirigidos, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin quinasa se describen en la Figura 2.

La indicación es textual y las fuentes son la AEMPs⁶³ y la EMA⁶⁴.

El posicionamiento está basado en las guías de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de ESMO (European Society of Medical Oncology) publicadas en septiembre de 2016 y aparecen resumidas en la Figura 3.

Hay que destacar la incorporación en las guías ESMO de una escala de valoración de la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS)⁶⁵. Esta escala tiene dos aplicaciones distintas, una para fármacos con intención curativa que se clasifican en niveles A, B y C y otra para fármacos no curativos que se clasifican en valores numéricos del 1 al 5, siendo el valor 5 el correspondiente al que aporta mayor magnitud de beneficio clínico. Sin embargo, aunque hay una herramienta que permite el cálculo de MCBS, en las guías de cáncer renal todavía no aparece publicado el MCBS de los fármacos por indicación, exclusivamente para el inhibidor de *checkpoint*, nivolumab.

Sí aparecen todos categorizados, por nivel de evidencia y grado de recomendación.

INTERLEUKINA-2 Ó ALDESLEUKINA

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

Histología células claras.

- Primera línea de tratamiento, grupo pronóstico bueno o intermedio (III, C).

Actualmente su uso se reserva para un muy seleccionado grupo de pacientes de pronóstico favorable, debido a su gran toxicidad y a la necesidad de ingresar al paciente para administrar el tratamiento.

INDICACIÓN AEMPS

Indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales.

Los factores de riesgo asociados con la disminución de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia son:

- Estado funcional ECOG1 o mayor
- Más de un órgano con metástasis
- Un período < 24 meses entre la fecha del diagnóstico inicial del tumor primario y la fecha en que el paciente es evaluado para el tratamiento con aldesleukina.

Las tasas de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia disminuyen según el número de factores de riesgo presentes.

Los pacientes que presenten los tres factores de riesgo no deberían ser tratados con aldesleukina.

MECANISMO DE ACCIÓN

La aldesleukina se obtiene por tecnología DNA recombinante de una cepa de *Escherichia coli* que posee una modificación obtenida por ingeniería genética del gen de la Interleukina-2 (IL-2) humana

Aldesleukina actúa como regulador de la respuesta inmune de modo dosis-dependiente. Son comparables las actividades biológicas de la aldesleukina y de la interleukina-2 humana.

La administración de aldesleukina en modelos de tumores murinos ha demostrado que reduce tanto el crecimiento como la propagación del tumor. El mecanismo exacto mediante el cual la inmunoestimulación mediada por aldesleukina conduce a la actividad antitumoral aún no se conoce.

EFICACIA

Fyfe G et al publicaron una revisión de 255 pacientes incluidos en siete ensayos diferentes fase II en los que se utilizaban altas dosis en bolo de IL-2 en carcinoma de células renales metastásico. La dosis evaluada de IL-2 fue de 600.000 – 720.000 UI / kg IV cada 8 horas x 14 dosis. Después de 5- 9 días de descanso, se administraba un segundo curso y luego podía repetirse cada 6-12 semanas en pacientes estables o que respondieran. 85% de los pacientes había sufrido una nefrectomía⁶⁶ Los resultados mostraron una tasa de respuesta global del 15% (respuestas completas (RC)= 7%)⁶⁷. La duración media de la respuesta para todos los que respondieron fue de 54 meses, con una duración media de respuesta para respondedores completos no alcanzada (rango 3-107 meses). La mediana de supervivencia fue de 16,3 meses, con un 10-20% de los pacientes que se prevé que estén vivos a 10,5 años después del tratamiento demostrando remisiones duraderas en un subgrupo de pacientes. El único factor predictivo de respuesta a la IL-2 fue un buen estado funcional (ECOG 0-1).

En el ensayo clínico del NCI referenciado se observó un mayor porcentaje de respuestas en el grupo tratado con IL-2 a dosis altas que en el grupo tratado con IL-2 a dosis bajas, pero no se encontraron diferencias significativas en supervivencia global.⁶⁸

SEGURIDAD

Con las altas dosis de IL-2 en bolus IV aparecen toxicidades importantes⁶⁹ (Tabla 3). Las toxicidades más comunes grado III-IV son hipotensión (74%), oliguria (46%), alteración del estado mental (28%), náuseas/vómitos (25%),

diarrea (22%), y disnea (17%). Además las dosis altas de IL-2 por vía IV se relacionaron con cardiotoxicidad elevada.⁷⁰

Reacciones adversas graves asociadas a aldesleukina son: leucoencefalopatía, síndrome de extravasación capilar, eosinofilia, vasculitis cerebral, infección bacteriana.

Es característico de este fármaco el síndrome de extravasación capilar (SEV) que se caracteriza por pérdida de tono vascular y extravasación de proteínas y líquido plasmático en el espacio extravascular. El SEV concluye en hipotensión, taquicardia y perfusión orgánica reducida. Se ha informado de muerte debida a SEV grave. La frecuencia y la gravedad son más bajas después de la administración vía subcutánea que con la infusión intravenosa.

El perfil de toxicidad de la IL-2 obliga a ingresar al paciente para monitorizar su toxicidad.

SUNITINIB

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

a) Histología células claras.

- Primera línea de tratamiento, grupo pronóstico bueno o intermedio (I, A).
- Primera línea de tratamiento, grupo mal pronóstico (II, B).
- Segunda línea de tratamiento, tras citoquinas (III, A).

b) Histología no células claras.

- Primera línea de tratamiento (II, B).

INDICACIÓN AEMPS

Indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibidor de múltiples receptores tirosina quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión a metástasis del cáncer (Fig. 2).

EFICACIA

El estudio de registro fue un ensayo aleatorizado fase III, multicéntrico, internacional para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con IFN- α en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) metastásico en primera línea⁷¹, en el que 750 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir sunitinib 50 mg vía oral una vez al día durante 4 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso o IFN- α 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda semana y 9 MU la tercera semana por vía subcutánea y de ahí en adelante tres veces por semana. La duración media del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4-46,1) para el tratamiento con sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1-45,5) para el tratamiento con IFN- α . La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). El resto de variables de eficacia fueron tasa de respuesta objetiva (TRO), supervivencia global (SG) y seguridad.

La mediana de SLP para el grupo tratado con sunitinib fue de 11 meses en comparación con 5 meses para el grupo tratado con IFN- α ; el riesgo relativo fue de 0,415 (IC95%: 0,320-0,539, $p < 0,001$). La TRO fue del 46% (IC95%: 41-51) para el grupo sunitinib y del 12% (IC95%: 9-16) para el brazo de IFN- α

($P < 0,001$). El tratamiento con sunitinib se asoció a una SG más larga comparado con IFN- α , los datos finales de supervivencia se publicaron⁷² en el año 2009, la mediana de SG fue de 26,4 meses para el grupo sunitinib (IC95%: 100,1-142,9 semanas) y de 21,8 meses para el grupo de IFN- α , (razón de riesgo instantáneo [RRI] = 0,821; IC95%, 0,673-1,001), $p=0,051$, no significativo, por un rango logarítmico no estratificado (Tabla 4).

SEGURIDAD

Efectos adversos (de todos los grados) actualizados en UPTODATE a fecha marzo de 2018, Topic 10305 Version 177.0: fatiga 62%, diarrea 59-68%, náuseas 54%, rash 29% reacción mano-pie 23%-29%, hipertensión 27-34%, descoloración piel: piel amarillenta 25%-30%, cambios de color del cabello 20%-29%

Hipofosfatemia grado 36%. Neutropenia: grado III (11%) y grado IV (1%).

El hipotiroidismo es un efecto adverso relacionado con el tratamiento con sunitinib. El 16% de los pacientes experimentan hipotiroidismo de cualquier grado y hasta un 2% de grado 3. Se recomienda el control sistemático de la función tiroidea y terapia de sustitución según proceda.

El descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un acontecimiento adverso conocido asociado a sunitinib. En el estudio pivotal, el 13% de los pacientes presentó un acontecimiento adverso de disminución de la fracción de eyección relacionado con el tratamiento con sunitinib incluyendo un 3% con severidad grado 3.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

Pauta habitual: 1 cápsula de 50 mg una vez al día, con comida o con el estómago vacío. El tratamiento consta de ciclos de 6 semanas: 4 semanas tomando sunitinib cada 24 horas seguido de 2 semanas sin tratamiento.

Contraindicación:

Contraindicado en caso de disfunción ventricular izquierda.

Interacciones relevantes:

- Inhibidores o inductores del CYP3A4
- Fármacos que prolongan el intervalo QT.
- Los AINES en pautas continuas como ácido acetil salicílico o el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de sangrado.
- Con alimentos:
 - Zumo de pomelo y Hierba de San Juan o Hipérico por interacciones a través del CYP3A4.
 - Té verde porque su principal componente la epigallocatequina-3-galato (EGCG) reduce las concentraciones plasmáticas del sunitinib. Se debe evitar su uso, o al menos, separar 4 horas de la administración de sunitinib.

Efecto en la fertilidad:

No se conoce si sunitinib causa esterilidad en hombres o menopausia en mujeres.

Su utilización durante el embarazo puede dañar al feto, se recomienda usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

Reacciones adversas con recomendaciones de manejo para el paciente:

- Cansancio: instruir al paciente acerca de que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un protocolo para el tratamiento de la diarrea). La diarrea, frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento. No hace falta prevenirla, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación ante su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.
- Reacción cutánea mano-pie: para paliarlo el paciente debe evitar el uso de joyas, zapatos, que ejerzan presión en manos y pies. También se debe evitar el agua caliente y el calor. Se recomienda una adecuada hidratación y protección solar. Actualmente las cremas más indicadas son las que contienen lanolina.
- Hipertensión: se recomienda realizar controles semanales de la tensión arterial durante las primeras 6 semanas de tratamiento y después cada 2 semanas. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial se debe hacer control semanal domiciliario continuo. En caso que TAS>9 o/y TAD>14 mm Hg el paciente debe acudir a su médico de atención primaria u oncólogo. Para el tratamiento de la HTA se pueden emplear inhibidores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos e IECA, solos o en combinación.

- Mucositis: recomendar al paciente el uso de cepillos dentales muy suaves después de cada comida y la realización de enjuagues con agua templada mezclada con una cucharadita de sal o bicarbonato. Evitar el uso de alimentos ácidos, muy condimentados, muy calientes o muy fríos y bebidas alcohólicas.
- Epistaxis: es el efecto adverso hemorrágico más frecuente. Si aparece, el paciente debe evitar actividades físicas intensas y aquellas que aumentan riesgo de sangrado. En caso de que el sangrado sea importante debe acudir a urgencias.
- Otras:
 - Se debe informar al paciente de cambios de color de la piel y del cabello: La coloración amarilla de la piel se origina por el color amarillo del fármaco activo y su metabolito. Igualmente se ha observado en la orina. Puede aparecer despigmentación del cabello.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Cansancio acompañado de sequedad de piel, ganancia de peso, intolerancia al frío, excesiva somnolencia.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

- Fiebre > 38°C.
- Sangrado.

- Sensación de ahogo, falta de aire u opresión en el pecho.

PAZOPANIB

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

a) Histología células claras.

- Primera línea de tratamiento, grupo pronóstico bueno o intermedio (I, A).
- Primera línea de tratamiento, grupo mal pronóstico (II, B).
- Segunda línea de tratamiento, tras citoquinas (II, A).

b) Histología no células claras.

- Primera línea de tratamiento (III, B).

INDICACIÓN AEMPS

Indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado (CCR) en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Potente inhibidor de tirosin quinasa (ITK) que inhibe múltiples receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)1, 2 y 3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT) (Fig. 2).

EFICACIA

El ensayo pivotal (VEG105192)⁷³, consistió en un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 435 pacientes con carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico que habían progresado a una terapia sistémica previa con citoquinas o que no habían recibido tratamiento previo. Se aleatorizaron en proporción 2:1 (290 en el grupo

pazopanib 800 mg/día, 145 en el grupo control). Se continuó el tratamiento hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. A los pacientes en tratamiento con placebo que progresaron, se les dio la oportunidad de recibir pazopanib en el estudio abierto VEG107769.

La variable principal para la evaluación de la eficacia fue la SLP y como variables secundarias se estudiaron la SG, tasa de respuesta, duración de la respuesta, calidad de vida y seguridad.

La mediana de SLP de pazopanib comparada con placebo fue de 9,2 versus 4,2 meses con un HR=0.46; (IC95%, 0.34 a 0.62; $p < .0001$)

. En el análisis por subgrupos, se observó que en los pacientes *naive* está aumentada la SLP 11,1 versus 2,8 meses HR=0.40 (IC95%, 0.27 a 0.60; $p < .0001$). En la SG no hay diferencias estadísticamente significativas a favor de pazopanib HR: 0.73 $p=0,02$. 70 pacientes del grupo placebo recibieron posteriormente pazopanib en el estudio de extensión. (Tabla 5).

Se ha comparado con sunitinib en primera línea (estudio COMPARZ)⁷⁴. Se randomizaron 1110 pacientes a recibir pazopanib 800 mg diarios versus sunitinib 50 mg diarios durante 4 semanas y 2 semanas de descanso. Se trata de un estudio de no inferioridad cuyo objetivo primario era determinar la SLP por evaluación de revisión independiente. Los objetivos secundarios eran SG, seguridad y un análisis de calidad de vida. Pazopanib resultó no ser inferior a sunitinib con respecto a la SLP (HR: 1.05, IC95%, 0.90 a 1.22). La mediana de SLP fue de 8,4 meses con pazopanib (IC95%, 8,03-10,09) y 9,5 meses con sunitinib (IC95%, 8,3-11,1). Las TRO fueron mayores con pazopanib que con sunitinib (31% vs. 25%, $p = 0,03$). La mediana de SG fue de 28,4 meses en el grupo de pazopanib (IC95%, 26,2-35,6) y 29,3 meses en el grupo de sunitinib

(IC95%, 25,3-32,5). La SG fue similar en ambos grupos (HR de muerte con pazopanib vs sunitinib: 0.91; IC95%, 0.76-1.08; $p=0.28$, sin diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 6)

Resultados del estudio PISCES, de preferencia de los pacientes⁷⁵: es un estudio donde los pacientes recibieron sunitinib y pazopanib en todos los casos, un total de 168 pacientes con CCR metastásico fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento como primera línea durante 10 semanas con pazopanib 800 mg/día, seguidos de 2 semanas de lavado y después 10 semanas con sunitinib (50mg/ día durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso con placebo y 50 mg/día durante 4 semanas más) o viceversa. Los pacientes fueron estratificados según el estado funcional ECOG (0 vs 1) y el número de sitios metastásicos (0/1 vs 2+). Su objetivo principal fue evaluar si las diferencias en tolerabilidad y seguridad entre pazopanib y sunitinib eran lo suficientemente importantes como para dar lugar a preferencia por parte de los pacientes de un determinado tratamiento. Los objetivos secundarios del estudio eran la eficacia y seguridad, y la preferencia de los médicos.

La preferencia del paciente evaluada a las 22 semanas, se comparó mediante el test de Prescott ($\alpha = 0,10$). De 168 pacientes aleatorizados, 126 completaron el cuestionario que se les proporcionó para indicar sus preferencias. El 70% de los pacientes preferían continuar su tratamiento con pazopanib, un 22% con sunitinib y 8% no tenían preferencia. Respecto a la eficacia, la tasa de respuesta objetiva (TRO) en el grupo sunitinib fue del 21% vs 19% pazopanib, mientras que la tasa de progresiones con sunitinib fue del 11% vs 20% pazopanib Después de ajustar para un efecto modesto de secuencia, la diferencia en preferencia era del 49% (IC90% 37,0-61,5%; $p<0.001$) a favor de

pazopanib. Las razones más comunes para ello eran mejor calidad de vida y menos fatiga. 60% de los médicos prefieren pazopanib vs 21% para sunitinib vs 19% ninguna preferencia. Los autores concluyeron que este ensayo de diseño innovador demuestra claramente la mejor tolerabilidad de pazopanib en comparación con sunitinib (Tabla 7).

SEGURIDAD

Los efectos adversos más comunes son: diarrea (52%), hipertensión (40%), cambios de color en el pelo, náuseas (26%), anorexia (22%), vómitos 21%, fatiga 19%, debilidad 14%, dolor abdominal y cefalea 23%.

Las reacciones adversas grado 3 incluyen el incremento en los niveles de transaminasas y de bilirrubina.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

Pauta habitual: 2 comprimidos de 400 mg una vez al día con estómago vacío (1 hora antes ó 2 horas después de las comidas)

Interacciones relevantes:

- Inhibidores o inductores del CYP3A4.
- Con alimentos:
 - Zumo de pomelo y Hierba de San Juan o Hipérico por interacciones a través del CYP3A4.

Efecto en la fertilidad:

Puede dañar el esperma. Deben adoptarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta 8 semanas después. Puede dañar al feto.

Reacciones adversas con recomendaciones de manejo para el paciente:.

- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un

protocolo de diarrea). La diarrea frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento. No hace falta prevenir la diarrea, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación a su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.

- Hipertensión: se recomienda realizar controles semanales de la tensión arterial. En caso que TAS > 9 o/y TAD > 14 mm Hg el paciente debe acudir a su médico de atención primaria u oncólogo. Se pueden usar inhibidores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos e IECA, todos ellos solos o en combinación.
- Reacción cutánea mano-pie: para paliarlo el paciente debe evitar el uso de joyas, zapatos que ejerzan presión en manos y pies. También se debe evitar el agua caliente y el calor. Se recomienda una adecuada hidratación y protección solar. Actualmente las cremas más indicadas son las que contienen lanolina.
- Cansancio: instruir al paciente acerca de que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Otras:
 - Puede aparecer despigmentación del cabello. Puede presentarse alternancia de pelo despigmentado y pigmentado, efecto “cebra”.
 - Dolor de cabeza: en caso necesario pautar analgésicos.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

- Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.
- Cansancio acompañado de sequedad de piel.
- Pequeños sangrados.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

- Alteraciones en el ritmo cardíaco o palpitaciones.
- Orina, heces o esputo con sangre.
- Fiebre > 38°C.

TEMSIROLIMUS

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

a) Histología células claras.

- Primera línea de tratamiento, grupo mal pronóstico (II, A).

b) Histología no células claras.

- Primera línea de tratamiento (III, B).

INDICACION AEMPS

Tratamiento de primera línea de pacientes adultos que presentan carcinoma de células renales (CCR) avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

Los factores pronósticos a los se que hace referencia son propios de los criterios de inclusión del ensayo:

Elevación de LDH >1,5 LSN

Hemoglobina < LIN

Calcio corregido >10 mg/dL

Tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización < 1 año

Karnofsky 60-70 (PS~2)

Metástasis en múltiples órganos

MECANISMO DE ACCIÓN

El temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR. El temsirolimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína/temsirolimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular. Produce la detención del crecimiento (división celular) de las células tumorales tratadas, como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. mTOR también regula la traducción de los factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 alfa, que regulan la capacidad de los tumores de adaptarse a microentornos hipóxicos y de producir el factor angiogénico VEGF. Por tanto, temsirolimus podría reducir el desarrollo de vasos sanguíneos. (Fig. 2).

EFICACIA

El estudio de registro ARCC⁷⁶ (Global Advanced Renal Cell Carcinoma), publicado por Hudes, fue un ensayo fase III en el que se randomizaron 626 pacientes no tratados previamente y con CCR metastásico de mal pronóstico. Se requería que cumplieran al menos tres de los siguientes seis criterios: elevación de LDH, anemia, hipercalcemia, tiempo desde el diagnóstico inferior a un año, Karnofsky de 60-70 y metástasis en múltiples órganos (la mayoría

tenía en común los dos últimos). La comparación se estableció entre interferón, temsirolimus y la combinación de ambos, siendo las dosis de 3 a 18 MU tres veces por semana para el interferón y 25 mg por semana para el temsirolimus. En los dos brazos de tratamiento con monoterapia se mantuvieron bien las intensidades de dosis, pero el brazo de tratamiento combinado resultó muy tóxico y obligó a reducciones sustanciales en las dosis de ambos fármacos. El objetivo principal fue la SG. Temsirolimus comparado con interferón, se asoció con una disminución del riesgo de muerte HR=0.73 con IC del 95% (0.58-0.92; p=0.0008), sin embargo comparado con la combinación no fue significativo del descenso del riesgo, HR=0.96 con IC del 95% (0.76-1.20; p=0.70), La mediana de SG fue de 10,9 meses frente a 7,3 meses con interferón ($p < 0,05$) y 8,4 meses con la combinación interferón-temsirolimus. Las medianas de SLP fueron respectivamente, 5,5, 3,1 y 4,7 meses ($p < 0,05$). La TRO fue del 8.6% con temsirolimus. (Tabla 8). La combinación no mejoró la SG y produjo más efectos adversos tales como, erupción cutánea, estomatitis, infección, edema, citopenia, hiperlipidemia e hiperglucemia.

En el año 2014 se publicaron los resultados del ensayo clínico internacional, abierto, multicéntrico, de fase III, INTORSECT⁷⁷ que compara temsirolimus vs sorafenib en segunda línea, tras sunitinib. Se aleatorizaron 512 pacientes 1:1 para recibir temsirolimus 25 mg iv una vez por semana (n= 259) o sorafenib 400 mg dos veces al día (n=253), con estratificación según la duración del tratamiento previo con sunitinib (\leq o $>$ 180 días), el riesgo pronóstico, histología (células claras o no claras), y si nefrectomía previa o no. El objetivo primario era la SLP. Los objetivos secundarios eran la seguridad, la TRO, y SG.

En el análisis primario no se detectaron diferencias clínicamente significativas entre los dos brazos de tratamiento para SLP ni TRO. Se detectaron diferencias significativas en la SG a favor de sorafenib. (Tabla 9). Estos resultados suponen que en la actualidad el temsirolimus debe desestimarse en segunda línea de tratamiento del cáncer renal metastásico.

SEGURIDAD

El perfil de toxicidad del temsirolimus es parecido al de los inhibidores de tirosín quinasa, es decir, astenia (51%), anemia (45%), exantema (47%) y diarrea (27%). Temsirolimus puede dar lugar a hiperglucemia (26%) e hipercolesterolemia (24%), que son excepcionales con sunitinib, pazopanib o sorafenib. El 35-45 % de los pacientes presentan hipofostatemia por lo que se recomienda analítica basal. Otras reacciones son rash (42%), fatiga (40%), tos (35%), náuseas (33%), anorexia (31%), mucositis (30%), disnea (29%), prurito (26%), estreñimiento (23%), edema periférico (23%), vómitos (22%), pirexia (22%) y estomatitis (22%).

La neumonitis intersticial es uno de los efectos más importantes del temsirolimus, se produce en cualquier grado en un 4% de pacientes. Los síntomas principales son la tos y la disnea. Sin embargo, la manifestación más habitual son los hallazgos radiológicos, patrón de vidrio deslustrado (71% de los casos) y consolidaciones (62%).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

Pauta habitual: Administración vía intravenosa. Dosis fija de 25 mg, semanalmente.

Los pacientes deberán recibir de 25 mg a 50 mg de difenhidramina intravenosa (o un antihistamínico similar) aproximadamente 30 minutos antes del comienzo de cada dosis de temsirolimus.

Interacciones relevantes:

Con inhibidores o inductores del CYP3A4.

Ramipril, lisinopril y perindopril. Las interacciones con los IECA, son del tipo edema angioneurótico, incluyen reacciones retrasadas producidas hasta dos meses después del inicio del tratamiento.

Evitar el zumo de pomelo en las 48 horas previas y en el día de la administración.

Efecto en la fertilidad:

Puede causar esterilidad en hombres y menopausia en mujeres. Además puede dañar el espermatozoides y causar daños en el feto.

Se recomienda usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante tres meses después de su finalización.

Reacciones adversas frecuentes con recomendaciones de manejo:

- Mucositis: recomendar al paciente el uso de cepillos muy suaves después de cada comida y la realización de enjuagues con agua templada mezclada con una cucharadita de sal o bicarbonato.
- Alteración de la glucemia: en caso de pacientes diabéticos realizar controles más frecuentes.
- Aumento del colesterol o triglicéridos: controlar los niveles en analíticas.
- Diarrea: instruir al paciente en recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un protocolo de diarrea), es importante. La diarrea, frecuentemente

es de poca importancia, sobre todo con un manejo precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento con temsirolimus. El paciente que a la primera señal de diarrea, comienza con dieta estricta e hidratación, normalmente es capaz de controlarla rápidamente. No hace falta prevenir la diarrea, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Aumento de la frecuencia de micción e ingesta de líquidos.

Tos o disnea.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

Fiebre > 38°C.

Síntomas respiratorios como tos intensa, dolor en el pecho, inicio repentino de dificultad para respirar o tos con sangre.

BEVACIZUMAB + INTERFERÓN

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

Histología células claras.

- Primera línea de tratamiento, grupo pronóstico bueno o intermedio (I, A; si se usan dosis bajas de INF III, B).

INDICACIÓN AEMPS

Indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer renal avanzado y/o metastásico (CCRm), en combinación con interferón alfa-2a (INF- α).

En la práctica asistencial, se considera que bevacizumab más interferón es una opción aceptable de primera línea, como alternativa al sunitinib o pazopanib. El bevacizumab podría ser preferible en personas que tienen una fracción de eyección ventricular disminuida o que, por cuestiones profesionales, no aceptarían sufrir una reacción mano-pie. Por el contrario, bevacizumab debería valorarse con mucha precaución si hubiera hemoptisis secundaria a afectación pulmonar o antecedentes de diverticulitis, tromboembolismo pulmonar o accidente cerebral vascular.

MECANISMO DE ACCIÓN

Interferón- α : los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas producidas y segregadas por células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Una vez unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de

los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana.

Bevacizumab: anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión de éste a sus receptores y neutralizando su actividad biológica, con lo que se reduce la vascularización de los tumores y se inhibe el crecimiento del tumor (Fig. 2).

EFICACIA

Dos estudios fase III aleatorizados (AVOREN⁷⁸ en Europa y CALGB90206⁷⁹ en EE.UU.) demostraron el beneficio de la combinación de bevacizumab más interferón- α (INF- α) vs INF- α sólo, en pacientes con CCR metastásico previamente no tratado.

En el ensayo clínico AVOREN (BO17705), fase III aleatorizado, doble ciego, se evaluó la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con INF- α frente a INF- α en monoterapia como tratamiento de primera línea del CCR metastásico. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional Karnofsky ≥ 70 , no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Se administraron 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad y/o INF- α 2a durante 52 semanas o hasta progresión a una dosis inicial de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. El objetivo principal fue la SG, y dentro de los objetivos secundarios del ensayo se incluía la SLP. La adición de bevacizumab al INF- α aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. El aumento de 2 meses de la SG (objetivo principal) no fue significativo (HR: 0.91).

Posteriormente, se publicaron los resultados de análisis final de supervivencia global, con un valor con INF- α + Bevacizumab⁸⁰ de 23,3 meses comparado con INF- α 21,3 meses; aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa HR= 0.91; con IC al 95% 0.76-1.10; p=0.336. (Tabla 10)

Los resultados del ensayo clínico CALGB90206, fase III, multicéntrico, abierto, con 732 pacientes (85% con nefrectomía previa), que fueron randomizados a recibir INF- α (9 MUI sc 3 veces a la semana) + bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) o INF- α en monoterapia, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. La mediana de SLP fue de 8,5 meses con bevacizumab frente a 5,2 meses con INF- α en monoterapia (HR: 0.71 IC95%, 0.61 a 0.83; $P < .0001$), diferencias que se mantenían cuando se analizaban los subgrupos de pronóstico bueno o intermedio. La supervivencia en el subgrupo de mal pronóstico fue muy corta y había pocos pacientes como para detectar diferencias.

Posteriormente se publicaron los resultados del análisis final, con un aumento de la supervivencia global en el grupo INF- α + Bevacizumab comparado con INF- α sin significación estadística⁸¹ (Tabla 11).

SEGURIDAD

El 29% de los enfermos tratados con bevacizumab + INF- α sufrieron alguna reacción adversa grave versus el 16% de los que recibieron INF- α + placebo. Abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas un 28% de pacientes en el grupo de tratamiento combinado versus 12% en el grupo de INF- α .

El bevacizumab contribuyó a potenciar la toxicidad del INF- α en un 10%, aunque los pacientes a los que hubo que reducir la dosis de INF- α , por mala

tolerancia, en el grupo de bevacizumab, obtuvieron unos buenos resultados de eficacia.

El mayor número de reacciones adversas en el grupo de bevacizumab+ INF- α también puede estar relacionado con una mayor duración del tratamiento (hasta progresión) (Tabla 12).

Es necesario monitorizar durante el tratamiento la tensión arterial y la proteinuria.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

INF- α (9 MUI sc 3 veces a la semana) + bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas).

Bevacizumab: infundir la dosis inicial intravenosa durante 90 minutos. La segunda infusión se puede acortar a 60 minutos si la infusión inicial es bien tolerada. La tercera y posteriores infusiones pueden acortarse a 30 minutos si la infusión de 60 minutos es bien tolerada. Controlar de cerca durante la infusión los signos/síntomas de una reacción a la infusión. No administrar con soluciones de dextrosa. Interrumpir temporalmente bevacizumab durante 4 semanas antes de una cirugía electiva y durante al menos 4 semanas (y hasta que la incisión quirúrgica esté completamente cicatrizada) después de la cirugía.

INF- α : atemperar antes de administrar. Rotar el sitio de inyección subcutánea; Los sitios preferidos para la inyección son el abdomen (excepto alrededor del ombligo), la parte anterior del muslo y la parte superior externa del brazo.

Parámetros a monitorizar:

- Controlar durante la infusión los signos/síntomas de una reacción a la infusión. Monitorizar signos/síntomas de perforación gastrointestinal,

fístula o absceso (incluido dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre); signos/síntomas de hemorragia, incluyendo hemoptisis, hemorragia gastrointestinal y/o del sistema nervioso central, y/o epistaxis.

- Controlar la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante el tratamiento. Continúe controlando la presión arterial después de suspenderlo debido a la hipertensión inducida por bevacizumab.
- Controlar la presencia de proteinuria/síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura ≥ 2 +.
- Monitorizar los signos/síntomas de tromboembolismo (arterial y venoso).

Interacciones relevantes bevacizumab:

- Antraciclinas: bevacizumab puede potenciar el efecto cardiotoxico de las antraciclinas.
- Con algunos mielosupresores puede aumentar su efecto: dipirona, promazina, clozapina.
- BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical).
- Derivados de bisfosfonatos: los inhibidores de la angiogénesis (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los derivados de bisfosfonatos. Específicamente, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar.

- Sunitinib: puede aumentar el riesgo de la anemia hemolítica microangiopática. Bevacizumab puede potenciar el efecto hipertensivo de sunitinib.

Interacciones relevantes interferón:

- Aldesleukin: INF- α puede aumentar el efecto adverso/tóxico de aldesleukin. En particular, los riesgos de toxicidad renal y miocárdica pueden aumentar con esta combinación.
- Metadona: INF- α puede aumentar la concentración sérica de metadona.
- Telbivudina: el interferón Alfa-2b puede aumentar el efecto adverso / tóxico de la telbivudina. Específicamente, el riesgo de neuropatía periférica puede aumentar. Riesgo X: evitar combinación
- Derivados de teofilina: INF- α puede disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina.
- Zidovudina: INF- α puede aumentar el efecto adverso/tóxico de Zidovudina, puede disminuir el metabolismo de Zidovudina.

Efecto en la fertilidad:

Bevacizumab podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis (debido a la larga vida media de bevacizumab). El tratamiento con bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

INF- α : Los estudios de reproducción animal han demostrado efectos abortivos. La interrupción del ciclo menstrual normal también se observó en estudios con animales; por lo tanto, se debe usar anticoncepción confiable en mujeres en edad fértil.

Lactancia materna: no se sabe si bevacizumab está presente en la leche materna. Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, y se supone que bevacizumab puede aparecer en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con bevacizumab. La vida media de bevacizumab es de hasta 50 días (promedio de 20 días), y esto debe tenerse en cuenta cuando se toman decisiones sobre la reanudación de la lactancia.

El INF- α está presente en la leche materna, la administración del medicamento no afecta significativamente los niveles endógenos.

Reacciones adversas con recomendaciones de manejo para el paciente:

- Síntoma similar a la gripe (fiebre, escalofríos, taquicardia, malestar, mialgia, dolor de cabeza) ocurre dentro de las primeras 1-2 horas de la administración de INF- α ; puede durar hasta 24 horas. Instrucciones de uso de paracetamol cada 4-6 horas hasta un máximo de 4 gramos al día, siempre que no haya otras contraindicaciones.
- Cansancio: instruir al paciente acerca de que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un

protocolo para el tratamiento de la diarrea). La diarrea, frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz. No hace falta prevenirla, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación ante su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.

- Cambios en el ánimo: hay que instruir al paciente para que en caso de notar cambios de ánimo o síntomas depresivos, los comunique al médico.
- Hipertensión: se recomienda realizar controles cada 2-3 semanas de la tensión arterial. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial se debe hacer control semanal domiciliario continuo. En caso que TAS>9 o/y TAD>14 mm Hg el paciente debe acudir a su médico de atención primaria u oncólogo. Para el tratamiento de la HTA se pueden emplear inhibidores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos e IECA, solos o en combinación.
- Mucositis: recomendar al paciente el uso de cepillos dentales muy suaves después de cada comida y la realización de enjuagues con agua templada mezclada con una cucharadita de sal o bicarbonato. Evitar el uso de alimentos ácidos, muy condimentados, muy calientes o muy fríos y bebidas alcohólicas.
- Epistaxis: es el efecto adverso hemorrágico más frecuente. Si aparece, el paciente debe evitar actividades físicas intensas y aquellas que aumentan riesgo de sangrado. En caso de que el sangrado sea importante debe acudir a urgencias.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

- Fiebre > 38°C.
- Sangrado.
- Sensación de ahogo, falta de aire u opresión en el pecho.

EVEROLIMUS

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado en guías ESMO:

a) Histología células claras.

- Segunda línea de tratamiento, tras ITKs (II, B).
- Tercera línea de tratamiento, tras 2 ITKs (II, B).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs/Nivolumab (IV,C).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs/Cabozantinib (V, B).

b) Histología no células claras.

- Primera línea de tratamiento (III, B).

INDICACIÓN AEMPS

Indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

MECANISMO DE ACCIÓN

Es un inhibidor oral selectivo de mTOR, que se une a la proteína intracelular FKBP-12, y forma un complejo que inhibe la actividad de mTOR 1 (mTORC1). Esta inhibición interfiere con la traducción y síntesis de proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Reduce los niveles del VEGF, inhibe el crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y reduce la glucólisis (Fig. 2).

EFICACIA

El estudio RECORD-1⁸² es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico, internacional, con 416 pacientes. Se compararon dos grupos, uno con tratamiento activo, everolimus 10 mg diarios (n=277) , y otro con tratamiento control, placebo (n=139) en pacientes con cáncer de células renales avanzado (células claras), con progresión de enfermedad en los últimos 6 meses tras tratamiento o durante tratamiento con sunitinib, sorafenib, o ambos, tratamiento previo con citoquinas (IL2 o IFN alfa) o bevacizumab, enfermedad medible por criterios RECIST, Karnofsky>70. El análisis se hizo por intención de tratar. La evaluación de la SLP fue el objetivo principal del ensayo. Everolimus mostró una SLP de 4,9 meses, frente a 1,9 meses del placebo, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$). El ensayo se interrumpió prematuramente debido a esas diferencias. El análisis final no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG, sin embargo, se permitía el entrecruzamiento y un 80% de pacientes de la rama de placebo recibió everolimus (Tabla 13).

SEGURIDAD

El perfil de seguridad se basa en datos agrupados de 2.406 pacientes tratados con everolimus en ocho ensayos clínicos, (cuatro ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y cuatro ensayos fase II).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$) fueron estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, disminución de peso, edema periférico, astenia, prurito, epistaxis, hiperglucemia, hipercolesterolemia, cefalea y vómitos.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con everolimus fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hipofosfatemia, erupción e hipertensión.

La neumonitis intersticial es uno de los efectos más importantes del everolimus, se produce en cualquier grado en un 13% de pacientes. Se desarrolla entre la tercera semana y la 36 tras inicio de tratamiento con una mediana en la semana 15,4. Los síntomas principales son la tos y la disnea, aunque el hallazgo más habitual es por medios radiológicos.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

Pauta habitual: Se presenta en comprimidos. La pauta posológica es 10 mg una vez al día a la misma hora todos los días y preferiblemente por la mañana. Puede tomarse con el estómago vacío o después de una comida ligera libre de grasas.

Interacciones relevantes:

- Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4/Pgp.
- Inductores potentes CYP3A4/Pgp.
- Con alimentos:
 - Zumo de pomelo y Hierba de San Juan o Hipérico por interacciones a través del CYP3A4.

Efecto en la fertilidad:

Puede dañar el esperma.

Debe evitarse durante el embarazo ya que puede dañar al feto y deben adoptarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento y al menos 8 semanas después.

Reacciones adversas con recomendaciones de manejo para el paciente:

- Mucositis: recomendar al paciente el uso de cepillos muy suaves después de cada comida y la realización de enjuagues con agua templada mezclada con una cucharadita de sal o bicarbonato. Evitar el uso de alimentos ácidos, muy condimentados, muy calientes o muy fríos y bebidas alcohólicas.

- Recientemente se ha publicado un estudio, fase II, estudio SWISH⁸³ que incluyó 92 pacientes que fueron instruidos para usar un enjuague de corticoide (10 mL que contienen dexametasona 0.1 mg/mL) para enjuagar durante 2 minutos, luego escupir, cuatro veces por día durante 8 semanas. Tras finalizar el ciclo 2 (el día 56), los pacientes podían seguir el régimen de enjuague durante los 56 días adicionales.

En los pacientes que usaron el enjuague, la incidencia de mucositis grado = 2 antes de 8 semanas era el 2.4 %, comparado con el 27.4 % en el BOLERO 2 (P <.001) .Ningún paciente que usó el enjuague desarrolló grado 3 o 4 de estomatitis, mientras que en el BOLERO 2, el grado 3 estomatitis ocurrió en el 7.3 %. El BOLERO 2 es el estudio fase 3 de aprobación de everolimus en mujeres con cáncer de mama

avanzado RE+ que han experimentado progresión tras un tratamiento previo basado en un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

- Cansancio: instruir al paciente en que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Alteración de la glucemia: en caso de pacientes diabéticos se deben realizar controles más frecuentes.
- Aumento de colesterol y triglicéridos
- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un protocolo de tratamiento de diarrea). La diarrea frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento. No hace falta prevenir la diarrea, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación a su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.
- Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Entumecimiento u hormigueo en pies y manos.

Tos o disnea

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

- Fiebre > 38°C.
- Otros signos de infección: mucositis que impida ingesta, dolor al orinar, tos productiva, etc.

- Síntomas respiratorios como tos intensa, dolor en el pecho, inicio repentino de dificultad para respirar o tos con sangre.

SORAFENIB

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

a) Histología células claras.

- Primera línea de tratamiento, grupo pronóstico bueno o intermedio (II, B).
- Primera línea de tratamiento, grupo mal pronóstico (III, B).
- Segunda línea de tratamiento, tras citoquinas (I, A).
- Segunda línea de tratamiento, tras ITKs (III, B).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs y mTOR (I, B).

b) Histología no células claras.

- Primera línea de tratamiento (III, B).

INDICACIÓN AEMPS

Indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2, o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en

la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 Y PDGFR- β). Las RAF quinasa son quinasas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa (Fig. 2).

EFICACIA

Fue aprobado en CCR metastásico en pacientes previamente tratados con inmunoterapia en base a un estudio fase III (TARGET) en el que se randomizaron 903 pacientes a recibir sorafenib 400 mg cada 12 horas versus placebo. Este estudio demostró un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de sorafenib (5,5 meses versus 2,8 meses; HR: 0.44, IC95%, 0.35 a 0.55; $p < 0.01$).

Posteriormente, en el año 2009, se publicaron los resultados finales de eficacia y seguridad de este estudio. A pesar de que no se observó un beneficio en supervivencia global (SG) en un análisis primario por intención de tratar, el resultado de un análisis secundario censurando los pacientes con placebo demostró ventajas en SG para aquellos que recibían sorafenib⁸⁴ (Tabla 14).

Sorafenib sigue apareciendo en los árboles de decisión de tratamiento como opción de primera línea para pacientes seleccionados. Las guías NCCN clasifican esta indicación con una categoría II A. El estudio fase II, que comparó sorafenib con interferón alfa-2a en 189 pacientes con CCR de células claras que no habían recibido tratamiento previo, no encontró diferencias significativas en la SLP, que era el objetivo primario

SEGURIDAD

Las reacciones adversas digestivas más frecuentes son: diarrea (38%), náuseas (16%), vómitos (10%) y estreñimiento (6%). Las reacciones

cardiovasculares: hipertensión arterial (12%), ruborización (6%). Habitualmente la hipertensión es leve-moderada, se produce al principio del tratamiento y se controla con un tratamiento antihipertensivo estándar. Las reacciones dermatológicas/alérgicas: erupciones exantemáticas (28%), alopecia (25%), reacción mano-pie (19%), prurito (17%), eritema (15%), ictiosis (11%). La eritrodisestesia palmo-plantar y las erupciones exantemáticas suelen ser de grado 1-2 según Criterios de Terminología Comunes para Reacciones Adversas ó *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, versión 3.0, y en general, suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento. Por último citar las reacciones adversas psicológicas/neurológicas: cefalea (6%), las músculo-esqueléticas: artralgia (6%) y las de tipo general: astenia (15%).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

Pauta habitual: 2 comprimidos de 400 mg cada 12 horas, con estómago vacío, 1 hora antes de comida o 2 horas después.

Interacciones relevantes:

Combinación con otros agentes antineoplásicos: incremento AUC de doxorubicina, docetaxel e irinotecan.

Con sustratos de CYP2B6 y CYP2C8: Sorafenib puede aumentar las concentraciones de estos fármacos.

Con sustratos del CYP2C9 como anticoagulantes orales (Sintrom®).

Con sustratos de la Glicoproteína P: puede aumentar las concentraciones de fármacos sustratos de Pg P, como digoxina.

Inhibidores o inductores del CYP3A4.

Con alimentos:

Zumo de pomelo y la Hierba de San Juan o Hipérico por interacciones a través del CYP3A4.

Efecto en la fertilidad:

No se conoce si causa esterilidad en hombres o menopausia en mujeres.

Puede dañar al feto, por ello es mejor usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

Reacciones adversas frecuentes con recomendaciones de manejo:

- Cansancio: instruir al paciente en que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Anorexia: recomendado comidas frecuentes, aprovechar impulsos para comer, aún cuando no sea la hora adecuada. Puede requerir la pauta por parte de su médico de dexametasona o acetato de megestrol.
- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un protocolo de diarrea). La diarrea, frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento. No hace falta prevenir la diarrea, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación a su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.
- Reacción cutánea mano-pie: para paliarlo el paciente debe evitar el uso de joyas, zapatos.. que ejerzan presión en manos y pies. También se debe evitar el agua caliente y el calor. Se recomienda una adecuada hidratación y protección solar. Actualmente las cremas más indicadas son las que contienen lanolina.

- Rash cutáneo: a menudo es agudo y se caracteriza por eritema facial y en cuero cabelludo y erupción máculo papular, descamación y en ocasiones prurito. Se puede prevenir con el uso de emulsiones con óxido de zinc o cremas con lanolina. Es recomendable uso de jabones suaves sin detergentes como el jabón de avena y uso de protector solar.
- Hipertensión: se recomienda controles semanales de la tensión arterial durante las primeras 6 semanas de tratamiento y después cada 2 semanas. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial de debe hacer control semanal domiciliario continuo. En caso que TAS>9 o/y TAD>14 mmHg el paciente debe acudir a su médico de atención primaria u oncólogo. Se pueden usar inhibidores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos e IECA, todos ellos solos o en combinación.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

- Fiebre > 38°C
- Sangrado
- Sensación de ahogo, falta de aire u opresión en el pecho

AXITINIB

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Histología células claras.

- Segunda línea de tratamiento, tras citoquinas (II, A).
- Segunda línea de tratamiento, tras ITKs (II, B).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs/Nivolumab (IV, C).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs/Cabozantinib (V, B).

INDICACIÓN AEMPS

Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Es un potente y selectivo inhibidor de la tirosín quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib inhibe la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF. Axitinib inhibió *in vivo* la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban la diana y produjo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer (Fig 2).

EFICACIA

En el estudio fase III AXIS⁸⁵, se incluyeron 723 pacientes con CCR de células claras y enfermedad medible, que progresaron a algún tratamiento de primera línea (sunitinib, bevacizumab + IFN alfa, temsirolimus o citoquinas). Los pacientes fueron estratificados según ECOG y tipo de tratamiento previo y aleatorizados 1:1 para recibir axitinib 5 mg dos veces al día o sorafenib 400 mg dos veces al día. La dosis de axitinib podía ser escalada para pacientes sin hipertensión u otra reacción grado 2.

La SLP se incrementó de forma significativa en los pacientes tratados con axitinib. Este aumento fue mayor en el grupo de pacientes con citoquinas previas (IL-2) que en el grupo de pacientes que habían recibido sunitinib, ambos comparados con sorafenib (mediana de ganancia, 5.6 meses versus 1.4 meses).

En la actualización de los datos de este ensayo recientemente publicados no se observaron diferencias significativas en la SG⁸² (Tabla 15).

SEGURIDAD

En el estudio AXIS las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (55%), hipertensión (40%), fatiga (39%), anorexia (34%), disfonía (31%), eritrodisestesia palmo-plantar (27%), pérdida de peso (25%), vómitos (24%), astenia (21%), estreñimiento (20%), hipotiroidismo (19%), anemia (35%), elevación de hemoglobina (10%), hipocalcemia (39%), elevación de creatinina (55%), elevación de lipasa (27%), linfopenia (27%), trombocitopenia (15%).

Las reacciones adversas graves más importantes notificadas en pacientes en tratamiento con axitinib fueron acontecimientos de insuficiencia cardiaca, acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales, acontecimientos embólicos y trombóticos venosos, hemorragia (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral y hemoptisis), perforación gastrointestinal y formación de fístula, crisis hipertensiva y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración

Se presenta en comprimidos de 1 y 5 mg. Pauta de inicio 5 mg cada 12 horas con posibilidad de escalada de dosis.

Puede tomarse con el estómago lleno o vacío, siempre y cuando se realicen del mismo modo todas las administraciones.

Interacciones relevantes:

- Inhibidores o inductores del CYP3A4
- Fármacos que prolongan los intervalos QT
- Los AINES en pautas continuas como ácido acetil salicílico o el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de sangrado
- Con alimentos:
 - Zumo de pomelo y la Hierba de San Juan o Hipérico por interacciones a través del CYP3A4.

Efecto en la fertilidad:

Puede causar esterilidad en hombres y mujeres y dañar el esperma.

Su uso durante el embarazo puede dañar al feto, por ello es mejor usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

Reacciones adversas con recomendaciones de manejo para el paciente:

- Cansancio: instruir al paciente en que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un protocolo de diarrea). La diarrea frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento. No hace falta prevenir la diarrea, ni modificar los hábitos dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación a su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.
- Reacción cutánea mano-pie: para paliarlo el paciente debe evitar el uso de joyas, zapatos... que ejerzan presión en manos y pies. También se debe evitar

el agua caliente y el calor. Se recomienda una adecuada hidratación y protección solar. Actualmente las cremas más indicadas son las que contienen lanolina.

- Hipertensión: se recomienda controles semanales de la tensión arterial durante las primeras 6 semanas de tratamiento y después cada 2 semanas. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial se debe hacer control semanal domiciliario continuo. En caso que TAS>9 o/y TAD>14 mmHg el paciente debe acudir a su médico de atención primaria u oncólogo. Se pueden usar inhibidores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos e IECA, todos ellos solos o en combinación.
- Mucositis: recomendar al paciente el uso de cepillos muy suaves después de cada comida y la realización de enjuagues con agua templada mezclada con una cucharadita de sal o bicarbonato. Evitar el uso de alimentos ácidos, muy condimentados, muy calientes o muy fríos, bebidas alcohólicas.
- Epistaxis: es el efecto adverso hemorrágico más frecuente. Si aparece, el paciente debe evitar actividades físicas intensas y aquellas que aumentan riesgo de sangrado. En caso de que el sangrado sea importante debe acudir a urgencias.
- Otras:
 - Se debe informar al paciente de cambios de color de la piel y del cabello: La coloración amarilla de la piel se origina por el color amarillo del fármaco activo y su metabolito. Igualmente se ha observado en la orina. Puede aparecer despigmentación del cabello.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente

comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Cansancio acompañado de sequedad de piel, ganancia de peso, intolerancia al frío, excesiva somnolencia.

Orina, heces o esputo con sangre.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

Sangrado.

Sensación de ahogo, falta de aire u opresión en el pecho.

Fiebre > 38°C.

CABOZANTINIB

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Histología células claras.

- Segunda línea de tratamiento, tras ITKs (I, A).
- Tercera línea de tratamiento, tras 2 ITKs (II, A).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs/mTOR (V, A).
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs/Nivolumab (V, A).

INDICACION AEMPS

Indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

MECANISMO DE ACCIÓN

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosín quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib

sobre una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF. Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosín quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosín quinasa 3 tipo FMS (FLT3), y TIE-2.

El aumento de expresión de MET y AXL, se ha relacionado con el mecanismo de resistencia de los inhibidores VEGF.

EFICACIA

En un estudio fase III (METEOR), se comparó cabozantinib versus everolimus en pacientes que habían progresado a antiangiogénicos⁸⁶.

Los pacientes (N=658) con CCR avanzado con un componente de células claras que habían recibido anteriormente al menos un inhibidor del receptor tirosín quinasa del VEGF (ITK VEGFR) fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir cabozantinib (N=330) o everolimus (N=328). Los pacientes podían haber recibido otros tratamientos previos, incluidas citocinas, y anticuerpos con acción selectiva sobre VEGF, el receptor de muerte programada 1 (PD-1), o sus ligandos. Se permitieron en el estudio pacientes con metástasis cerebrales tratadas.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para cabozantinib en comparación con everolimus. En el punto del análisis de la SLP, se realizó un análisis intermedio planeado de SG y no alcanzó el límite intermedio de significación estadística (HR =0.68 [0.51-0.90], p=0.006). En un análisis intermedio no planeado posterior de SG, se demostró una mejora estadísticamente significativa para los pacientes

asignados aleatoriamente a cabozantinib en comparación con everolimus (mediana de 21,4 meses frente a 16,5 meses; HR=0.66 [0.53-0.83], p=0.0003). El cabozantinib en primera línea se ha comparado con sunitinib⁸⁷ en un estudio fase II, CABOSUN, que incluyó a 157 pacientes. Ha demostrado aumento de SLP (8,2 vs 5,6 meses) y se ha asociado con un 34% de reducción de tasa de muerte (HR= 0.66 IC 95%, 0.46 a 0.95; p = .012). No disponemos de datos maduros de supervivencia global y a fecha de hoy no tiene aprobada esta indicación en la EMA, aunque es muy posible que próximamente represente una opción de primera línea en intermedio y mal pronóstico.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas graves más frecuentes asociadas con cabozantinib son: dolor abdominal (3 %), derrame pleural (3 %), diarrea (2 %) y náuseas (2 %). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes incluidos en los ensayos clínicos) incluyen: diarrea (74%), fatiga (56 %), náuseas (50%), disminución del apetito (46%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (42%), hipertensión (37%), vómitos (32%), disminución de peso (31%) y estreñimiento (25%).

Las reducciones de dosis fueron mayores para el grupo de pacientes tratados con cabozantinib, pero las interrupciones de dosis fueron similares en ambos grupos.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración

Se presenta en comprimidos de 20, 40 y 60 mg. La posología habitual es 60 mg cada 24 horas.

Debe tomarse con el estómago vacío, cumpliéndose las dos condiciones, no haber ingerido alimento 2 horas antes de la toma del fármaco y no tomar alimento hasta después de 1 hora de la toma.

Interacciones relevantes:

- Inhibidores o inductores del CYP3A4, cabozantinib es sustrato.
- Fármacos sustratos de la glicoproteína P, cabozantinib es inhibidor.
- La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).
- Con alimentos: se ha demostrado que una comida grasa aumenta moderadamente la concentración máxima de cabozantinib, por eso se recomienda la administración en ayunas.
- Zumo de pomelo y la Hierba de San Juan o Hipérico por interacciones a través del CYP3A4.

Efecto en la fertilidad:

El tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos. Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Reacciones adversas con recomendaciones de manejo para el paciente:

- Diarrea: recomendaciones de hidratación y dietéticas adecuadas, y uso de loperamida en caso necesario (normalmente con la entrega de un protocolo de diarrea). La diarrea frecuentemente es de poca importancia, sobre todo si el manejo es precoz, puede aparecer y desaparecer en múltiples ocasiones a lo largo del tratamiento. No hace falta prevenir la diarrea, ni modificar los hábitos

dietéticos de forma continua. El inicio precoz de dieta e hidratación a su aparición, permite habitualmente un control rápido y eficaz de la misma.

- Cansancio: instruir al paciente en que el cansancio o fatiga puede ser causada por el fármaco y que un programa de ejercicio físico regular disminuye este cansancio.
- Reacción cutánea mano-pie: para paliarlo el paciente debe evitar el uso de joyas, zapatos.. que ejerzan presión en manos y pies. También se debe evitar el agua caliente y el calor. Se recomienda una adecuada hidratación y protección solar. Actualmente las cremas más indicadas son las que contienen lanolina.
- Hipertensión: se recomienda controles semanales de la tensión arterial. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial de debe hacer control semanal domiciliario continuo. En caso que TAS>9 o/y TAD>14 mmHg el paciente debe acudir a su médico de atención primaria u oncólogo.
- Epistaxis: es el efecto adverso hemorrágico más frecuente. Si aparece, el paciente debe evitar actividades físicas intensas y aquellas que aumentan riesgo de sangrado. En caso de que el sangrado sea importante debe acudir a urgencias.

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Cualquier toxicidad de las previas que por su gravedad o duración causen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias del paciente comparándolas con las que venía realizando antes del inicio del tratamiento.

Cansancio acompañado de sequedad de piel, ganancia de peso, intolerancia al frío, excesiva somnolencia.

Orina, heces o esputo con sangre.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

Sangrado.

Sensación de ahogo, falta de aire u opresión en el pecho.

Fiebre > 38°C.

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL METASTÁTICO

Es universalmente aceptado que en el manejo del cáncer renal todavía desconocemos los biomarcadores predictores de respuesta a fármacos que posiblemente puedan favorecer la selección de la mejor alternativa para un paciente determinado. Existen distintos algoritmos de tratamiento publicados por diferentes organismos y grupos de consenso, como el algoritmo de tratamiento de ESMO (Fig.3).

Los resultados de la eficacia de los distintos tratamientos de CCR se agrupan en la Tabla 16.

En ocasiones, la elección del tratamiento de un paciente se basa en escoger un fármaco que se prevea pueda tolerarse mejor o no ser especialmente desaconsejable en ese paciente por sus comorbilidades. Fundamentalmente, nos encontramos dos perfiles de toxicidad en estos fármacos derivados de su mecanismo de acción, los efectos de los inhibidores de m-TOR y los ITKs antiangiogénicos. Dentro de cada grupo, el perfil de efectos adversos se asemeja. Por tanto, la frecuencia de aparición de un efecto puede guiar la decisión (Tabla 17).

ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS

No existen estudios farmacoeconómicos actualizados con comparadores directos de todas las opciones terapéuticas en primera, segunda o tercera línea.

El grupo GENESIS de la SEFH, en su informe sobre el último fármaco incorporado a la primera línea, el pazopanib⁸⁸, en el año 2011, realiza una evaluación farmacoeconómica completa de coste tratamiento / día, coste del tratamiento completo, coste incremental, coste incremental de estudios publicados y estimación de número de pacientes año, con coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Los costes actualizados en marzo de 2018, se incorporan en la tabla 18.

Además en primera línea destacan dos estudios españoles, uno publicado en 2011 por Calvo Aller⁸⁹ et al., que compara sunitinib vs sorafenib y bevacizumab más interferón y otro publicado en 2013 por Villa⁹⁰ et al. que estudia el impacto en el sistema español de salud de la incorporación de pazopanib versus sunitinib.

El estudio de Calvo concluye a través de un análisis de Markov a un horizonte de 10 años que el sunitinib es más efectivo y menos costoso que las otras alternativas, sorafenib y bevacizumab/interferon.

Dos años después, Villa et al. utilizan un análisis de Markov para hacer el análisis de impacto presupuestario de la incorporación del pazopanib al tratamiento de la primera línea de cáncer renal, comparando con sunitinib y teniendo en cuenta criterios de eficacia y seguridad. Concluyen que pazopanib genera ahorro al sistema sanitario español. (Fig. 4).

Otros estudios recientes, apoyan que pazopanib genera menos coste en primera línea de tratamiento de CCR que sunitinib⁹¹.

Respecto a la segunda línea de tratamiento:

En comparación con BSC (mejor cuidado de soporte), el tratamiento con sorafenib generó un coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado de £ 75.398, sobre la base de una ganancia media estimada de 0,27 AVAC por paciente, a un costo adicional promedio de £ 20.063 (adecuado a 2007/2008). La probabilidad de que sorafenib fuera rentable en relación a BSC en una voluntad de pago umbral de 30.000 € por AVAC es de 0,0 %. En el análisis de sensibilidad, las estimaciones de coste por AVAC fueron sensibles a los cambios en los parámetros de eficacia clínica, y para los servicios públicos estatales de salud y los costos de los medicamentos. Conclusiones: sorafenib ha demostrado ser clínicamente eficaz versus BSC, ofrece beneficios adicionales para la salud, sin embargo, con un coste por AVAC de más de £ 70.000, que no puede ser considerado como un uso eficiente⁹².

Se incluye el coste incremental de los fármacos respecto a su comparador en primera y segunda línea (Tabla 19 y 20).

En el *Final Appraisal Document* del NICE sobre nivolumab⁹³, se describe el estudio farmacoeconómico en el que se compara nivolumab con axitinib, everolimus y la mejor terapia de soporte y se concluye que la mayoría de los Ratios de Coste Eficacia Incremental (ICER) del nivolumab frente a sus comparadores es menor a 50.000 libras ajustado por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (QALY). El comité reconoció que los escenarios que suponían un mayor beneficio de supervivencia a largo plazo, no incluíos en el seguimiento, reducirían los ICER y concluyó que al aplicar la ponderación máxima a la QALY que es posible con arreglo a los criterios *end of life*, la ICER para el nivolumab entraría dentro del rango de un tratamiento coste efectivo.

INMUNOLOGÍA APLICADA A LA ENFERMEDAD Y DIANAS TERAPÉUTICAS

El sistema inmunitario juega un papel importante en la regulación del cáncer renal. Posiblemente esto justifique las regresiones espontáneas observadas.

Además de la interleukina y el interferón que se llevan utilizando en el tratamiento del cáncer renal desde hace 25 años, actualmente se han abierto nuevas vías de tratamiento a nivel inmunológico⁹⁴. Fundamentalmente se agrupan en: inhibidores de puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*) y vacunas.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario, son moléculas que han hecho posible desentrañar una importante vía de señalización celular que frena la respuesta inmunitaria contra las células malignas.

Se están evaluando en estudios clínicos vacunas, que están diseñadas para ayudar a tratar el CCR. Existen distintos tipos de **vacunas**:

1. Las células tumorales (extraídas durante la cirugía) son modificadas en el laboratorio para hacerlas más propensas a causar una respuesta inmunológica y luego se reintroducen en el mismo paciente. En ocasiones, un virus especial es alterado para que deje de ser infeccioso, pero que actúe como portador de un gen que codifique una proteína encontrada en las células tumorales. Una vez que el virus es inyectado en el cuerpo, se espera que la proteína cause que el sistema inmunológico reaccione contra las células tumorales en cualquier lugar del cuerpo.
2. Otras vacunas se generan a partir de péptidos asociados a antígenos

del tumor, seleccionando una serie de proteínas que se expresan solamente en el tumor, nunca en células sanas, y creando una vacuna específica contra estas moléculas. La vacuna IMA901 se desarrolló en base a péptidos tumores asociados HLA clase I y un HLA clase II. Los resultados del ensayo fase III (IMPRINT)⁹⁵ que compara la vacuna combinada con sunitinib versus sunitinib en primera línea fueron negativos. El objetivo principal fue supervivencia global.

3. En otro método, las células del sistema inmunológico se extraen de la sangre (aféresis). Las células son tratadas con citocinas y luego son expuestas para atacar a las células tumorales para producir lo que se conoce como *células dendríticas*. Estas células son inyectadas en el cuerpo para estimular al sistema inmunológico para combatir el cáncer. Los resultados prematuros han sido alentadores, pero se requieren más estudios. Un ejemplo es la vacuna AGS-003, ensayada en primera línea en combinación con sunitinib⁹⁶.
4. También hay algún estudio preliminar publicado sobre el uso de células CAR-T en cáncer renal⁹⁷.

Existen distintos fármacos actualmente en desarrollo, que actúan fundamentalmente en dos puntos de control:

1. Anti CTLA-4

La interacción de la célula presentadora de antígeno con el linfocito T, precisa de señales coestimuladoras B7 con función estimuladora y **CTLA-4** con función inhibidora (Fig.5). Esta proteína que tienen nuestros linfocitos (antígeno 4 del

linfocito T citotóxico o **CTLA-4**) es responsable de la “tolerancia” que nuestros linfocitos presentan contra algunas células tumorales. Ipilimumab al bloquear esta proteína, reactiva la actividad antitumoral de los linfocitos. Los resultados del ensayo clínico fase II⁹⁸ son: 5 de 40 pacientes (12,5%) que recibieron Ipilimumab 3mg/kg cada 3 semanas alcanzaron respuestas parciales con una duración de la misma de 7 a 21 meses. En cuanto a seguridad, 17 de 40 pacientes mostraron eventos adversos inmunológicos grado III y IV, la mayoría enteritis. Existió una correlación alta entre este tipo de eventos adversos y regresión tumoral. La tasa de respuesta en aquellos pacientes que no tuvieron ningún evento autoinmune es de 0% y la tasa de respuesta entre los pacientes que presentaron eventos autoinmunes fue de 30 %.

2. Anti PD-1/PDL-1

Las células T en la proximidad del tumor expresan un receptor designado como **PD-1** (**PD**, de *Programmed Death*) así como de su ligando fisiológico (**PD-L1**). La activación del receptor **PD-1** por su ligando “desactiva” la capacidad de respuesta de la célula T frente a la célula tumoral. Se han aislado dos moléculas ligando con capacidad de unirse al receptor **PD-1**, a las que se designa como **PD-L1** y **PD-L2**. Se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales que se unen, y bloquean, el receptor PD-1 nivolumab y pembrolizumab. Existen también anticuerpos monoclonales contra el ligando **PD-L1**, no contra el receptor. En cualquier caso el resultado es la no-activación del receptor **PD-1** y, en consecuencia, la no-inhibición de la acción citotóxica de las células T portadoras de este tipo de receptores. (Fig.5).

Con pembrolizumab hay numerosos estudios en marcha, con diversas combinaciones. En ESMO se ha presentado el diseño del fase I-II KEYNOTE-029, pembrolizumab en combinación con Peg-INF alfa 2B vs la

combinación con Ipilimumab en melanoma o cáncer renal y en ASCO el estudio fase I-II de tres brazos, sólo en renal, con pazopanib en primera línea.

Se han presentado resultados del IMmotion150, estudio diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Atezolizumab (anti PD-L1) en combinación con bevacizumab, versus atezolizumab en monoterapia o sunitinib, en 305 pacientes con cáncer de células renales localmente avanzado o metastásico no tratados previamente. El 77% de los pacientes en el brazo de sunitinib y el 75% de los tratados con atezolizumab pasaron a recibir atezolizumab más bevacizumab cuando progresaron.

Se observó actividad clínica de atezolizumab más bevacizumab en los estudios cruzados de pacientes, independientemente de que el tratamiento de primera línea fuera con atezolizumab o sunitinib o del nivel de respuesta obtenido con el primer tratamiento, avalando dicha combinación como una potencial opción terapéutica. Los resultados del ensayo fase III IMmotion151⁹⁹ con atezolizumab y bevacizumab, como tratamiento de primera línea para cáncer de células renales avanzado o metastásico (CCRm) se han presentado en febrero en ASCO GU 2018. Se incluyeron 915 pacientes, que no habían recibido tratamiento previo, independientemente del grupo de riesgo MSKCC, con atezolizumab 1200 mg IV q 3 semanas + bevacizumab 15 mg / kg IV cada 3 semanas o sunitinib 50 mg PO cada 4 semanas con / 2 semanas de descanso. Los pacientes fueron estratificados por PD-L1 estado (<1% vs > 1%).

El estudio ha alcanzado su objetivo primario de mejoría en la SLP, evaluada por investigador, en pacientes con expresión de PD-L1. Los

pacientes que recibieron dicha combinación redujeron en un 26% el riesgo de empeoramiento por la enfermedad o muerte (SLP) comparado con aquellos pacientes tratados con sunitinib (mediana de SLP [mSLP]: 11.2 vs. 7.7 meses; HR=0.74; 95% CI 0.57, 0.96; p=0.02). Aunque las observaciones iniciales del objetivo primario sobre Supervivencia Global (SG) en la población total del estudio (con Intención de Tratar, ITT) son positivas, aún se consideran inmaduras.

Nivolumab es el único fármaco financiado en España con indicación en CCR, en este momento.

NIVOLUMAB

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Posicionado por las guías ESMO en:

a) Histología células claras.

- Segunda línea de tratamiento, tras ITKs (I,A; MCBS=5).
- Tercera línea de tratamiento, tras 2 ITKs (II,A)
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs y cabozantinib (V,A)
- Tercera línea de tratamiento, tras ITKs y mTOR (V, A).

Posicionamiento según Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado por la AEMPS, el 8 de junio de 2017, (IPT, 15/2017. V2):

“El uso de nivolumab se puede considerar como una alternativa a cabozantinib en la misma línea de tratamiento, siendo ambas opciones preferentes frente a everolimus o axitinib. Actualmente no están claramente definidas las situaciones en las que sería preferente usar nivolumab o cabozantinib. *La elección entre cabozantinib y su alternativa (nivolumab), se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*“

INDICACIÓN AEMPS

En monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

EFICACIA

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado con componente de células claras se evaluaron en un ensayo de fase III, aleatorizado, y abierto CheckMate 025¹⁰⁰. El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de 1 ó 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Los pacientes tenían que tener una puntuación de $\geq 70\%$ del *Karnofsky Performance Score* (KPS). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratados previamente con un inhibidor de mTOR, cualquier enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriera tratamiento sistémico de inmunosupresión fueron excluidos del ensayo.

Un total de 821 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n=410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una posología de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n=411) 10 mg al día, administrado por vía oral. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 8 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 8 semanas durante el primer año, y después cada 12 semanas hasta progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. Las evaluaciones del tumor se continuaron después de la suspensión de tratamiento en pacientes que lo habían discontinuado por razones que no fueran progresión. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. La variable principal de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron TRO y SLP.

El ensayo demostró mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo de nivolumab 25 meses comparado con el de everolimus 19,6 meses, en el análisis intermedio preespecificado cuando se observaron 398 eventos (70% de los eventos planificados para el análisis final). HR (*hazard ratio*) =0.73 [0.57, 0.93] p=0.0018). Se observó beneficio en la SG independientemente del nivel de expresión de PD-L1 en el tumor. El estudio se detuvo de forma anticipada, tras la decisión del comité internacional de monitorización, a la vista de estos resultados intermedios en SG.

Se demostró una mejora significativa y consistente de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes tratados con nivolumab vs. everolimus (cuestionarios FKSI-DRS y EQ-5D)¹⁰¹.

Se han producido actualizaciones de datos a largo plazo de este estudio, a 2 y 3 años. Los resultados actualizados, tras un mínimo de 38 meses de seguimiento, confirman los beneficios en términos de supervivencia de nivolumab, con una mediana de SG de 25,8 meses (IC 95%: 22,2–29,8) y 19,7 meses (IC 95%: 17,6–22,1) con nivolumab y everolimus, respectivamente. La tasa de SG a 3 años es del 39% con nivolumab y 30% con everolimus¹⁰².

Existen también estudios, que ya han aportado resultados de nivolumab en combinación, es el caso de la combinación con ipilimumab en primera línea de CCR. En ESMO 2017, se comunicó el cierre precoz del estudio CheckMate 214¹⁰³, por haber alcanzado significación estadística en la consecución de uno de sus objetivos coprimarios. Después de 17,5 meses de seguimiento la TRO (tasa de respuesta objetiva) en pacientes con riesgo intermedio y alto fue 41,6% para la combinación vs 26,5% para el grupo de sunitinib ($p < 0.0001$) con 9,4% de respuestas completas en el brazo de la combinación nivolumab/ipilimumab comparadas con 1,2% en los pacientes que recibieron sunitinib.

SEGURIDAD

Respecto a las reacciones adversas en CCR, la frecuencia global de reacciones adversas de cualquier grado relacionadas con el medicamento fue de 78,6% en el brazo de nivolumab frente a 87,9% en el brazo de everolimus y de grado 3-4 (18,7% vs 36,5%) respectivamente. Las reacciones adversas graves de cualquier grado relacionadas con el medicamento fueron del 11,6% en los pacientes del grupo de nivolumab vs el 13,4% del grupo de everolimus. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento que obligaron a interrumpir el tratamiento sucedieron en el 7,6% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 13,1% de los pacientes tratados con everolimus.

Las reacciones inmunorrelacionadas que merecen especial atención son:

Neumonitis inmunorrelacionada: Incidencia de 3,1% (62/1991). Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo casos mortales, con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab. Los pacientes se deben vigilar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Colitis inmunorrelacionada: Incidencia de 13,3% (264/1991). Se ha observado diarrea o colitis grave asociada a nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab. Los pacientes se deben vigilar en relación a su diarrea y a otros síntomas relacionados con la colitis, como dolor abdominal y presencia de moco o sangre en las heces. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Hepatitis inmunorrelacionada: La incidencia en las pruebas de función hepática es 6,9% (137/1991). Se ha observado hepatitis grave con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab. Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal: La incidencia es de 3,0% (59/1991). Se han observado nefritis grave e insuficiencia renal, con el tratamiento con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab. Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de nefritis o insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas: La incidencia en pruebas de función tiroidea incluyendo hiper o hipotiroidismo fue de 8,7% (173/1991). Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo,

insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética asociadas a nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab. Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías e hiperglucemias y para evaluar los cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se ha indicado en base a su evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que pueden parecerse a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que otra etiología alternativa se haya identificado, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmunorrelacionados.

En caso de hipotiroidismo sintomático, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe suspender e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento con medicación antitiroidea si fuese necesario. También podría considerarse el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona, si se sospechase inflamación aguda del tiroides. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. La monitorización de la función tiroidea debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por hipertiroidismo o hipotiroidismo que puedan resultar potencialmente mortales.

Para insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado 2, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento fisiológico de sustitución con corticosteroides si fuese necesario. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente en caso de insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o por

insuficiencia suprarrenal que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función suprarrenal y los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución con corticosteroides adecuado.

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 ó 3, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución hormonal si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por hipofisitis que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para diabetes sintomática, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con insulina si fuese necesario. La monitorización de la glucosa en sangre debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas: Se ha observado erupción cutánea grave con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab y con menor frecuencia con nivolumab en monoterapia. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender si se producen erupciones cutáneas de Grado 3 y suspenderse definitivamente con erupciones cutáneas de Grado 4. Las erupciones cutáneas graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides equivalentes a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Se debe actuar con precaución cuando se considere el uso de nivolumab en un paciente que haya experimentado previamente reacciones adversas cutáneas graves o que puedan resultar potencialmente mortales en un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas: Las siguientes reacciones adversas inmunorrelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia en ensayos clínicos en diversos tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo y síndrome miasténico.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Posología y forma de administración:

Dosis intravenosa de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

La dosis de nivolumab debe diluirse con suero fisiológico o glucosado hasta una concentración final de 1-10 mg/mL.

Administrar nivolumab por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos. No se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Usar un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

Interacciones relevantes:

Las interacciones de nivolumab con otros fármacos se relacionan con el efecto farmacodinámico que los fármacos inmunosupresores pueden ejercer sobre su efecto con una posible disminución de la eficacia.

La controversia sobre el uso de corticoides, primera elección en el tratamiento de los efectos inmunorrelacionados, se va amortiguando con resultados de estudios retrospectivos¹⁰⁴ en los que no se muestra diferencia de eficacia de los anti-PD1 entre los pacientes que han recibido y los que no han recibido corticosteroides.

Efecto en la fertilidad:

Embarazo

No hay datos relativos al uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

Lactancia

Se desconoce si nivolumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos, incluidos sus metabolitos, se excretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Recomendaciones de manejo¹⁰⁵:

Es importante que el paciente conozca el manejo de las toxicidades más frecuentes, como fatiga y náuseas o vómitos.

También debe conocer las posibles reacciones inmunorrelacionadas para poder informar al médico en la consulta o acudir a urgencias en caso necesario.

La British Columbia Cancer Agency aconseja informar al paciente de cómo debe reaccionar ante los síntomas según la clasificación que se comenta a continuación:

Reacciones adversas que implican consulta médica:

Signos de anemia, como cansancio inusual o debilidad.

Signos de problemas de hígado, como piel u ojos amarillentos o heces claras.

Síntomas tiroideos como ganancia o pérdida de peso inusual o sensación térmica de frío o calor, sin fiebre.

Reacciones adversas graves que implican derivación al hospital:

Los signos de una reacción alérgica (rara) poco después de un tratamiento, incluyendo mareos, latido rápido del corazón, hinchazón de la cara, o problemas respiratorios.

Síntomas de una infección, tal como fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), temblores, dolor de garganta fuerte, tos productiva (tos con esputo espeso o verde), orina turbia o maloliente, heridas o llagas rojas dolorosas.

Cambios en los hábitos intestinales, diarrea, heces negras, alquitranadas..

Sangre o mucosa en las heces, dolor abdominal fuerte.

Signos de problemas pulmonares tales como tos nueva o que empeora, dolor en el pecho, tos con sangre, falta de aliento o dificultad para respirar.

Signos de problemas renales tales como dolor en la parte baja de la espalda o lateral, sangre en la orina, hinchazón de pies o piernas, o cambio en la cantidad o color de la orina.

Síntomas de problemas de azúcar en la sangre como la sed y la necesidad frecuente de orinar.

CONSIDERACIONES SOBRE INMUNOTERAPIA:

1. Inconvenientes de medir la respuesta por criterios convencionales.

La inmunoterapia produce efectos antitumorales induciendo respuesta inmune específica o modificando la respuesta inmune. Esto implica que puede haber respuesta después de una aparente progresión tumoral valorada por los criterios RECIST. En 2009 se publicaron los criterios de respuesta relacionados con inmunoterapia¹⁰⁶ iRC (no basados en RECIST) y en el 2013 otros que simplifican las medidas bidimensionales tenidas en cuenta en los previos¹⁰⁷, los irRECIST (basados en RECIST 1.0). Actualmente se están intentando validar los iRECIST¹⁰⁸, criterios publicados en 2017 basados en el RECIST 1.1. (Tabla 21).

2. Con inmunoterapia se alcanzan en un grupo pequeño de pacientes largas supervivencias. Sería muy interesante que se conociesen biomarcadores predictores de respuesta. Por ahora, los esfuerzos se centran en la carga de mutación tumoral, la inestabilidad de microsatélites, la molécula de superficie expresada en linfocitos T activados: LAG-3 (CD223) infiltración por linfocitos T y perfiles de células inmunitarias, entre otros, que pueden ayudar a orientar mejor los tratamientos¹⁰⁹.
3. Los resultados preliminares indican que la inmunoterapia puede combinarse entre sí y también con otros tratamientos como moléculas

dirigidas y citotóxicos (Tabla 22). Es posible que en el cáncer renal esta estrategia marque en un corto periodo de tiempo, la terapéutica.

¹ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.

ARCI: MS; [último acceso el 04/02/17]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

² Dutcher JP. Recent developments in the treatment of renal cell carcinoma. *Ther. Adv. Urol.* 2013;5(6):338- 353

³ Pecuchet N, Fournier LS, Oudard S. New insights into the management of renal cell cancer. *Oncology.* 2013;84(1):22-31

⁴ Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96 (2): 99-106.

⁵ Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114(1):101-108.

⁶ Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer: a quantitative review. *Br J Cancer.* 2001; 85 (7): 984-90.

⁷ Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.* 1999;149:521–30.

⁸ Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in man. *N Engl J Med.* 2000;343:1305–11.

⁹ Dhôte R, Pellicert- Coeuret M, Thiounn N, Debré B, Vidal- Trecañ G. Risk factor for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU International.* 2000, 86: 20-27.

¹⁰ Pesch B, Haerting J, Ranft U et al. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol,* 2000; 29: 1014–1024.

-
- ¹¹ Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T, et al. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol.* 2005; 174: 1749-1753.
- ¹² Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628-31.
- ¹³ Linehan WM, Schmidt LS. Cancers of the genitourinary system. In de Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 1315-24.
- ¹⁴ Esteban Gonzalez E, Muriel López C, Sanmamed M, Ferros Fombella JP, Crespo Herrero G. Carcinoma de riñón: epidemiología y prevención. Editado por Ergon. *Tratado de tumores genitourinarios*. Madrid, 2011, pp 36-41.
- ¹⁵ Störkel S, van den Berg E. Morphological classification of renal cancer. *World J Urol* 1995; 13: 153-158.
- ¹⁶ Lane BR; Li J, Zhou M, et all: Differential expression in clear cell renal cell carcinoma identified by gene expression profiling. *J Urol.* 2009; 181: 849-860.
- ¹⁷ Medina Villaamil V, Blanco Clavo M, Aparicio Gallego G, et all: Etiopatogenia, histología y biología molecular del cáncer renal. Editado por Arranz Arrija JA. *Tratado de tumores genitourinarios*, Madrid, 2011, pp 45-91
- ¹⁸ Leroy X, Zini L, et all: Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. *Mod Pathol.* 2002; 15: 1126-1130
- ¹⁹ Fuhrman SA et al., Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655-63, 1982
- ²⁰ Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet.* 1998;352(9141).
- ²¹ Marple JT, MacDougall M, Chonko AM. Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4:1951–1956.

²² Conde Santos G. Valor pronóstico del tamaño nucleolar en el carcinoma de células renales - estudio mediante morfometría ultraestructural. Departament de cirurgia facultat de medicina universitat autònoma de barcelona 2006.

²³ Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernionn JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol. 2000;163:426-30

²⁴ Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. Radiology 2005 Aug;236(2):441-50.

²⁵ Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001 Jul;66(1):6-18.

²⁶ Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol 2007 May;62(2):295-301two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol 2007 May;62(2):295-301.

²⁷ Sun MR, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. Semin Ultrasound CT MR. 2009 Aug;30(4):326-51

²⁸ Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. Urology 2009 Sep;74(3):535-9.

²⁹ Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. BJU Int 2009 Mar;103(5):615-9.

³⁰ Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. Radiographics 2001;21 Spec No:S237-54.

³¹ Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol 1991;64(764):683-9.

³² Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. Urol Int 2004;72(2):129-34.

³³ Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urologic Clinics of North America. 1993; 20:217-230.

-
- ³⁴Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May;95(7):939-42.
- ³⁵Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006 Jul;240(1):6-22.
- ³⁶Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom and how? *Eur Urol* 2009 Feb;55: 359-67.
- ³⁷Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-63.
- ³⁸Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101(3):297-301.
- ³⁹Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.
- ⁴⁰MacLeannan S, Imamura M, Lapitan MC et al. UCAN systematic review reference group: EAU renal cancer guideline panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localized renal cancer. *Eur Urol* 2012;61:972-993.
- ⁴¹Lee JH, You CH, Min GE et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2007;48:671-676.
- ⁴²Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):543-52.
- ⁴³Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;63:486-492.
- ⁴⁴Jewett MA, Mattar K, Basiuk J et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39-44.
- ⁴⁵Peng B, Zheng J-H, Xu D-F, Ren J-Z. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2006;27:1167-9.

-
- ⁴⁶ Gettman MT, Napper C, Corwin TS, Cadeddu JA. Laparoscopic radical nephrectomy: prospective assessment of impact of intact versus fragmental removal on postoperative quality of life. *J Endourol* 2002 Feb;(1)16:23-6.
- ⁴⁷ Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical vs. partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82.
- ⁴⁸ Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology* 2002 Feb; 59(2):211-15
- ⁴⁹ Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003 Nov;62(5):814-20
- ⁵⁰ Lee JH, You CH, Min GE et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2007;48:671-676.
- ⁵¹ Medina-Polo J, Romero-Otero J, Rodríguez-Antolín A, et al. Can partial nephrectomy preserve renal function and modify survival in comparison with radical nephrectomy? *Scand J Urol Nephrol*. 2011 Mar;45(2):143-50
- ⁵² Clark PE, Schover LR, Uzzo RG, Hafez KS, Rybicki LA, Novick AC. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: impact of the amount of remaining renal tissue. *Urology* 2001;57:252-6.
- ⁵³ Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013 Nov;64(5):799-810.
- ⁵⁴ Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1212-20.
- ⁵⁵ Kim S, Thompson HR, Weight C, et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol* 2012;187(4S):e233.

-
- ⁵⁶ Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007 Dec;121(11):2556-61
- ⁵⁷ Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
- ⁵⁸ Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Atkins MB, Wilding G y Pins M. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 403).
- ⁵⁹ Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016; 375:2246-2254
- ⁶⁰ Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl; abstr 4507).
- ⁶¹ Heng et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study *The Lancet Oncology* - 1 February 2013 (Vol. 14, Issue 2, Pages 141-148) DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
- ⁶² Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, Fu Y, Wang Y, Argani P, Grisanzio C, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:873–879.
- ⁶³ Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Último acceso 04/02/2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- ⁶⁴ European public assessment reports (EPAR) for human medicines published by the European Medicines Agency (EMA). Fecha de última consulta 04/02/2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ⁶⁵ Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify

the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547–1573

⁶⁶ Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. 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.

⁶⁷ Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am*. 1997; 3:s70-2.

⁶⁸ Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3127.

⁶⁹ Poust JE, Woolery JE, Green MR. Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2013; 24:1-13.

⁷⁰ Beldegrun A, Webb DE, Austin HA 3rd, et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:817.

⁷¹ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007

⁷² Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak ME 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.

⁷³ Sterberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28;1061-8

⁷⁴ Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:722-31.

⁷⁵ Bernard J. Escudier, Camillo Porta et al Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)-PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr CRA4502)

⁷⁶ Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:2271-81.

⁷⁷Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760-767.

⁷⁸ Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007; 370:2103-11.

⁷⁹ Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008; 26:5422-8.

⁸⁰ Escudier B, Bellmunt J, Negrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2144-50.

⁸¹ Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2137-43.

⁸² Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116: 4256-65.

⁸³ Rugo H, Seneviratne L, Beck J, et al: Prevention of everolimus/exemestane stomatitis in postmenopausal women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer using a dexamethasone-based mouthwash: Results of the SWISH trial. MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer. Abstract MASCC-0638. Presented June 23, 2016.

⁸⁴Escudier B, Eisen T, Stadler WN et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3274-76.

⁸⁵Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus Sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931.

⁸⁶ Choueiri TK, Escudier B et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-27.

⁸⁷ Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2016 November 14 (Epub ahead of print).

⁸⁸ http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

⁸⁹ Calvo Aller E., Maroto P. et al. Cost- effectiveness evaluation of sunitinib as first- line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Trans Oncol.* 2011 Dec; 13(12): 869-77.

⁹⁰ Villa G., Hernández-Pastor LJ. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer* 2013,13:399

⁹¹ Hansen RN, Hackshaw MD, Nagar Sp et al. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Spec Pharm* 2015 Jan; 21(1): 37-44

⁹² Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health.* 2010 Jan-Feb;13(1):55-60.

⁹³ NICE. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA417] Published date: 23 November 2016 Last updated: 07 November 2017

<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10037/documents/appraisal-consultation-document>.

Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness>

⁹⁴ Escudier B. Emerging immunotherapies for renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23 Suppl 8:viii35-40.

⁹⁵ Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, et al: IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma

(IMPRINT): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1599-1611, 2016.

⁹⁶ Amin A, Dudek AZ, Logan TF, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): phase 2 study results. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 14

⁹⁷ Lamers CHJ, Klaver Y, Gratama JW, Sleijfe S, Debets R. Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with CAIX CAR-engineered T-cells- a completed study overview. *Biochem Soc Trans* 2016;44:951–959.

⁹⁸ Yang JC¹, Hughes M, Kammula U, Royal R, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother*. 2007 Nov-Dec;30(8):825-30.

⁹⁹ Motzer RJ, Powles T, Atkins MB et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 6S; abstr 578)

¹⁰⁰ Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803–13

¹⁰¹ Cella D, Grunwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in Mate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (7): 994–1003.

¹⁰² Sharma P, Tykodi SS, Escudier B, et al. Three-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Poster presented at at the 16th International Kidney Cancer Symposium; November 3–4, 2017; Miami, FL, USA.

¹⁰³ Escudier B, Tannir N, McDermott DF, et al: CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab v sunitinib for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. [ESMO 2017 Congress. Abstract LBA5](#). Presented September 10, 2017.

¹⁰⁴ Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *BJC* (2017) 116, 1558–1563. doi:10.1038/bjc.2017.142 Published online 18 May 2017.

¹⁰⁵ British Cancer Columbia Agency. Fecha de última consulta 11/06/2017.
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nivolumab_handout_1Mar2017.pdf

¹⁰⁶ Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;**15**:7412–20.

¹⁰⁷ Mizuki N. et al. Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-Related Response Criteria Using Unidimensional Measurements. *Clin Cancer Res* July 15, 2013 **19**; 3936.

¹⁰⁸ Seymour, Lesley et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* , Volume 18 , Issue 3 , e143 - e152

¹⁰⁹ Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. Cancer immunology. The “cancer immunogram”. *Science* (2016) 352(6286):658–60.10.1126/science.aaf2834