

❖ CÁNCER DE RIÑÓN

Dra Natalia Gandur****

Dr. Mariano Brzezinski ***

Dr. Ricardo Nardone***

Dr Federico Ortiz ***

Dr. Chi Liang Tsou***

Prof. Dr. Héctor Malagrino**

**** Jefe División Urología. Área Quirúrgica**

***** Médico Departamento Urología. Área Quirúrgica**

****** Médica Departamento Clínica Oncológica. Área Médica**

El cáncer de riñón compromete aproximadamente el 3.8% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer, con una edad media de presentación de 64 años. En EEUU se estima 63920 diagnósticos de cáncer de riñón y morirán de la enfermedad 13860 personas en año 2014. La tasa de cáncer de riñón se ha incrementado en 1.6% por año desde los últimos 10 años (2002-2011). La razón de este incremento es desconocida. Aproximadamente el 90% de los tumores renales son canceres de células renales y el 80% tumores de células claras. Otras variantes menos comunes son el papilar, cromóforo, oncocitoma y tumores de tubos colectores. Estos últimos comprenden menos del 1% de los casos de cáncer de riñón. El hábito de fumar y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de riñón. Varios tipos hereditarios de cáncer renal también existen, siendo la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) la más común. Esta es causada por una mutación autosómica dominante en el gen de VHL que predispone al cáncer de riñón de células claras y otras lesiones vasculares proliferativas. Los análisis de la base de datos SEER indican que la tasa de supervivencia a cinco años para el cáncer de riñón se ha incrementado en el tiempo para la enfermedad localizada (desde 88,4% entre 1992-1995 a 91.8% entre 2004-2010) y para enfermedad avanzada (desde 7.3% de 1992-1995 a 12.3% entre 2004-2010). Los más importantes factores de pronóstico de supervivencia a 5 años son estadio tumoral, grado, extensión local del tumor, presencia de ganglios regionales metastáticos y evidencia de enfermedad metastática en la presentación. El cáncer de riñón metastatiza primariamente a pulmón, nódulos linfáticos, hueso, hígado, suprarrenal y cerebro.

- **EVALUACIÓN INICIAL Y ESTADIFICACIÓN**

Los pacientes con cáncer de riñón se presentan en forma típica con una masa sospechosa que compromete el riñón que ha sido encontrada en forma incidental por un estudio de imágenes, a menudo ecografía o tomografía computada. Muy pocos pacientes se presentan a la clínica con la triada típica de síntomas (hematuria, tumor palpable y dolor). La presentación de pacientes con signos o síntomas de enfermedad metastásica es menos frecuente, esto incluye dolor óseo, adenopatías y síntomas pulmonares atribuibles a compromiso pulmonar o metástasis mediastinales. Otra presentación incluye fiebre, pérdida de peso, anemia, o varicocele. El cáncer de riñón en pacientes jóvenes (<46 años) puede indicar un trastorno hereditario, y estos pacientes deben ser derivados para evaluación de cáncer hereditario. Un completo examen físico debe ser realizado a fin de obtener una completa historia clínica del paciente. Los exámenes de laboratorio deben incluir estudios de hemograma, coagulación función renal, función hepática, calcio, y orina. La tomografía computada de abdomen y pelvis sin y con contraste e imágenes de tórax (RX o TC) son los estudios esenciales. La resonancia magnética es utilizada si se sospecha compromiso de vena cava inferior, o puede ser utilizada en lugar de TC para detectar masas renales y estadificación cuando el material de contraste no puede administrarse por alergia o insuficiencia renal. Una masa central renal puede sugerir la presencia de carcinoma urotelial; por lo cual debe considerarse citología urinaria, ureteroscopía y biopsia. Las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas. Por lo tanto un centellograma óseo no debe ser solicitado en forma rutinaria a menos que el paciente tenga una fosfatasa alcalina elevada o dolor óseo. Si hay signos y síntomas de metástasis cerebrales debe realizarse TC o RM de cerebro. Los estudios por imágenes recomendados proveen una alta seguridad diagnóstica. Por esto, la biopsia con aguja no es necesaria antes de la cirugía. En individuos seleccionados, la biopsia con aguja puede ser indicada en lesiones pequeñas para establecer el diagnóstico de cáncer de riñón y guiar estrategias de vigilancia activa, criocirugía, y radiofrecuencia. La biopsia debe ser considerada si se encuentra una lesión central o infiltración homogénea del parénquima renal es observada para descartar carcinoma urotelial o linfoma, respectivamente.

- **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA**

La cirugía se mantiene como la terapia efectiva para el cáncer de riñón localizado, con opciones que incluyen la nefrectomía radical y la nefrectomía parcial. Cada una de estas modalidades está asociada con riesgos y beneficios, el balance de mantener una buena función renal y la sobrevivida libre de enfermedad.

- **Nefrectomía preservadora de nefronas y nefrectomía radical**

La nefrectomía radical incluye la resección perifascial del riñón, grasa perirrenal, ganglios regionales y glándula adrenal ipsilateral. Es el tratamiento preferido si el tumor invade la vena cava. Abierta, laparoscópica o robótica son las técnicas quirúrgicas utilizadas para realizarla. Los resultados a largo tiempo indican que la cirugía laparoscópica y abierta son equivalentes las tasa de sobrevida libre de enfermedad. Originalmente, la nefrectomía parcial fue indicada solo en casos en los cuales la nefrectomía radical dejaba a un paciente anéfrico, con requerimiento de diálisis. Estas situaciones incluyen cáncer en riñón solitario, cáncer de riñón con riñón contralateral no funcionante, y cáncer renal bilateral. La nefrectomía parcial ha obtenido resultados oncológicos comparables a la nefrectomía radical. La nefrectomía radical puede llevar a un incremento del riesgo de insuficiencia renal crónica y es asociada con el incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Cuando se la compara con la nefrectomía radical, la nefrectomía parcial puede lograr preservar la función renal, disminuir la mortalidad y reducir la frecuencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes con formas hereditarias de cáncer renal, deben ser también considerados para nefrectomía parcial. La nefrectomía parcial está siendo indicada en pacientes con tumores T1a y T1b y riñón contralateral normal, con resultados equivalentes a la nefrectomía radical. La nefrectomía radical no debe indicarse cuando la nefrectomía parcial puede ser realizada. Un reciente estudio entre los beneficiarios de Medicare con estadios tempranos de cáncer de riñón, los pacientes con nefrectomía parcial estaban asociados con mejoría en la sobrevida. Estudios con seguimiento limitado muestran que los resultados oncológicos entre la nefrectomía parcial abierta y laparoscópica son similares. Las metas de la cirugía de preservación de nefronas deben ser un óptimo control tumoral loco regional con mínima isquemia siendo el tiempo ideal menor a 30 minutos. Sin embargo, en algunos pacientes con cáncer de riñón localizado la nefrectomía parcial no puede ser realizada por el crecimiento local tumoral o la localización del mismo. Cualquiera de las vías de abordaje de la nefrectomía parcial ofrece resultados comparables en las manos de cirujanos expertos. En pacientes en buen estado de salud se debe indicar la resección quirúrgica en tumores estadio I a III.

- **Linfadenectomía**

La linfadenectomía no ha mostrado beneficios terapéuticos. El estudio en fase III de EORTC que comparo la nefrectomía radical con linfadenectomía vs la nefrectomía radical sola. Los resultados no mostraron diferencias significativas en sobrevida total, tiempo de progresión de la enfermedad, o sobrevida libre de progresión entre los dos

grupos. Sin embargo, datos del tumor primario tales como grado nuclear, componente sarcomatoide, tamaño tumoral, estadio, presencia de necrosis tumoral fueron todos factores que influenciaron la probabilidad de compromiso de nódulos linfáticos regionales al momento de la nefrectomía. La valoración de los ganglios linfáticos se realiza por las imágenes previas y/o valoración directa en el momento de la cirugía. Los estudios de imágenes pueden no detectar pequeñas metástasis en ganglios normales.

Se recomienda la linfadenectomía regional para pacientes con ganglios linfáticos palpables o aumentados de tamaño detectados en estudios preoperatorios.

- **Adrenalectomía**

La resección de la glándula adrenal ipsilateral debe ser realizada cuando un gran tumor compromete el polo superior del riñón o una apariencia anormal de la glándula en la TC. No debe ser indicada si las imágenes son normales o si el tumor no es de riesgo basado en su localización y tamaño.

- **Vigilancia activa y técnicas ablativas**

La vigilancia activa es definida como el monitoreo de los tumores por medio de estudios de imágenes, retrasando la intervención quirúrgica cuando ésta se encuentra indicada.

Los pacientes ancianos y aquellos con masas renales pequeñas y otras comorbilidades a menudo tienen una baja mortalidad específica por cáncer. La vigilancia activa y las técnicas ablativas, como la criocirugía y la radiofrecuencia, son estrategias alternativas

para pacientes seleccionados. Un estudio randomizado en fase III comparando las técnicas ablativas versus la cirugía no ha sido realizado.

Estadio I (pT1a)

Se recomienda la resección quirúrgica por nefrectomía parcial para masas renales estadio I (pT1a). La experiencia y la cuidadosa selección de pacientes son importantes.

La nefrectomía parcial es apropiada en pacientes con tumores unilaterales pequeños o en aquellos en los cuales la preservación de la función renal es el principal problema, como es el caso de pacientes con riñón solitario o aquellos con insuficiencia renal, masas renales bilaterales o cáncer de riñón familiar. Las vías de abordaje abierta o laparoscópica pueden ser utilizadas.

Algunos tumores renales pueden no ser susceptibles de nefrectomía parcial, en estos casos se recomienda la nefrectomía radical.

Otras opciones en pacientes seleccionados incluyen la vigilancia activa y la ablación térmica. La vigilancia activa debe estar reservada para pacientes con masas renales localizadas con disminución de la expectativa de vida o severas comorbilidades que impidan un tratamiento quirúrgico.

Aunque las técnicas ablativas tienen una tasa de supervivencia libre de recurrencia comparable con las técnicas quirúrgicas, las técnicas ablativas tienen un incremento del riesgo de recurrencia local.

Estadio I (pT1b)

La nefrectomía parcial para cáncer de riñón localizado tiene los mismos resultados oncológicos que la cirugía radical para los tumores T1b. La nefrectomía parcial, siempre que sea posible, o la nefrectomía radical, son los tratamientos adecuados para los tumores T1b.

Estadios II y III

En estos casos el tratamiento quirúrgico es la nefrectomía radical. La nefrectomía radical es el tratamiento para tumores que se extienden a la vena cava inferior. La resección de la vena cava o de trombos a nivel auricular puede requerir asistencia de cirugía cardiovascular, pudiendo utilizar técnicas de bypass cardiopulmonar, con o sin circulación extracorpórea.

• SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Luego de la cirugía, 20-30% de los pacientes con tumores localizados presentan recaída.

La metástasis pulmonar es el sitio más común de recurrencia a distancia: un 50-60% de pacientes. El tiempo medio a la recaída después de cirugía es de 1 a 2 años, siendo la mayor parte de las recaídas dentro de los 3 años.

No hay un plan de seguimiento apropiado para todos y el seguimiento debe ser modificado para pacientes individuales utilizando el juicio clínico.

✓ Seguimiento vigilancia activa para pT1a

Historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio cada 6 meses por 2 años y luego anual. Estudios por imágenes abdominales (TC o RM) cada 6 meses por 2 años; luego anual. Los tres modos de imágenes (TC, RM, US) pueden ser utilizadas luego para el seguimiento. Para pacientes con biopsia positiva para cáncer de riñón, la recomendación es la valoración anual de tórax.

✓ **Seguimiento de técnicas ablativas pT1a**

El seguimiento es similar a la de vigilancia activa.

✓ **Seguimiento luego de nefrectomía en Estadios I a Estadio III**

El tratamiento adyuvante después de la nefrectomía no tiene un lugar establecido actualmente en pacientes en los cuales se realizó una completa resección del tumor. La terapia sistémica no ha demostrado aun reducir la probabilidad de recaída. Estudios randomizados comparando interferón alfa o altas dosis de interleuquina 2 o combinación de citoquinas con observación en pacientes con enfermedad localmente avanzada, resecados en forma completa, mostraron no retrasar el tiempo de recaída o mejoría en la supervivencia con terapia adyuvante. La observación se mantiene como el cuidado standard después de nefrectomía, y pueden elegirse pacientes para reclutarlos en estudios clínicos randomizados. Hay varios estudios en marcha y otros

estudios completados recientemente que exploran las terapias dirigidas a blancos en forma adyuvante. La terapia radiante adyuvante no ha mostrado beneficios, aun en pacientes con compromiso ganglionar o resección tumoral incompleta.

Para pacientes pT1a o pT1b después de nefrectomía parcial o radical se recomienda historia clínica, examen físico, laboratorio cada 6 meses por 2 años y luego anual hasta 5 años de la nefrectomía. Los estudios de imágenes (TC, RM; US) luego de nefrectomía parcial o radical dentro de los 3 a 12 meses de la cirugía. Si la imagen postoperatoria es negativa, las imágenes abdominales más allá de 12 meses para pacientes a los cuales se les practico una nefrectomía radical deben ser realizada a discreción del médico y para pacientes que se les realizo una nefrectomía parcial, los estudios por imágenes (TC, RM, US) deben ser realizados en forma anual por 3 años basados en los factores de riesgos individuales. Las tasas de recurrencia para tumores pequeños luego de nefrectomía parcial son del 1,4 al 2 % versus 10% en tumores grandes.

Se recomienda imagen de tórax en forma anual por 3 años y otros estudios de imágenes según el cuadro clínico del paciente.

Para pacientes con estadios II-III luego de nefrectomía radical: grandes tumores tienen un mayor riesgo de recurrencia local y metástasis, un incremento de la frecuencia de exámenes es recomendado. Interrogatorio y examen físico cada 3 a 6 meses por 3 años, luego anualmente hasta los 5 años de la nefrectomía. Este seguimiento puede ser mayor a los 5 años a discreción del médico tratante. Exámenes de laboratorio cada 6 meses por dos años luego anuales por 5 años después de la nefrectomía y más allá si la clínica lo indica.

Los estudios de imágenes TC tórax, abdomen y pelvis, dentro de los 3 a 6 meses luego de la cirugía, continuando cada 6 meses al menos por 3 años y luego anual hasta 5 años de la nefrectomía. Otros estudios por imágenes deben ser solicitados cuando están clínicamente indicados.

❖ ENFERMEDAD ESTADIO IV O AVANZADA

Los pacientes con enfermedad en estadio IV también pueden beneficiarse con la cirugía.

Por ejemplo, ganglios sospechosos en TC pueden ser hiperplásicos y no metastásicos; la presencia de adenopatías regionales mínimas no excluye la cirugía. Un pequeño subgrupo de pacientes con cáncer de riñón potencialmente resecable y una metástasis solitaria es candidato a nefrectomía y metastasectomía. Los candidatos serían pacientes que: 1) presentan cáncer de riñón primario y un sitio de metástasis solitario; o 2) desarrollan una recurrencia solitaria después de un prolongado intervalo libre de enfermedad. Los sitios de metástasis tratables incluyen pulmón, hueso, y cerebro. El tumor primario y la metástasis pueden ser resecados en la misma operación o en diferentes etapas. Muchos pacientes a los que se les realizó la resección de una metástasis solitaria tienen recurrencia. Pero una larga supervivencia libre de progresión ha sido observada en estos pacientes.

❖ CÁNCER RENAL ESTADIO IV O AVANZADO. TRATAMIENTO SISTEMICO

INTRODUCCIÓN

ESTADIFICACIÓN (AJCC)

DEFINICIÓN

TX = tumor primario no evaluable. T0 = sin indicios de tumor primario.

T1 = tumor que mide ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón. (T1a = tumor que mide ≤ 4 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón. T1b = tumor que mide > 4 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón).

T2 = tumor que mide > 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón. (T2a = tumor que mide > 7 cm, pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón. T2b = tumor que mide > 10 cm y se limita al riñón).

T3 = tumor que se extiende hasta las venas principales o los tejidos perirenales, pero no llega a la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota. (T3a =

tumor que se extiende hasta la vena renal o sus ramas segmentarias, o que invade el sistema pielocalicial; o invade la grasa perirrenal o del seno renal, pero no sobrepasa la fascia de Gerota. T3b = tumor que se extiende hasta la vena cava por debajo del diafragma. T3c = tumor que se extiende hasta la vena cava por encima del diafragma, o invade la pared de la vena cava).

T4 = tumor con invasión que se extiende más allá de la fascia de Gerota (incluso extensión contigua hasta la glándula suprarrenal ipsilateral).

NX = ganglios linfáticos regionales no evaluables. N0 = sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales. N1 = metástasis en uno o más ganglios linfáticos regionales.

M1 = metástasis a distancia.

- **PRONÓSTICO**

El pronóstico de los pacientes con cáncer renal estadio IV o Avanzado es precario, independientemente del tipo histológico. Casi todos incurables. La estrategia de instaurar tratamiento sistémico depende de diferentes factores como la selección de pacientes según estratificación de riesgo, también del tratamiento previo, así como de las comorbilidades individuales del paciente.

Los pacientes que se seleccionan de forma cuidadosa se benefician de la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica localizada, en particular si han gozado de un intervalo prolongado de tiempo sin enfermedad desde su diagnóstico y primer tratamiento.

Tasas de supervivencia según estadio. (TNM)

Estadio I: T1N0M0, supervivencia a 5 años -90%-.

Estadio II: T2N0M0, supervivencia a 5 años -75%-.

Estadio III: T1-2N1M0; T3a-cN0-1M0, supervivencia a 5 años -65%-.

Estadio IV: T4N0-1M0; qqTN2M0, qqTqqNM1, supervivencia a 5 años -20%-.

El cáncer de células renales estadio IV se define según el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer: [1]

- T4, cualquier N, M0
- Cualquier T, cualquier N, M1

- Es aquel tumor que se diseminó a: a) más allá de la capa de tejido adiposo que rodea el riñón y tal vez a la glándula suprarrenal; o b) a distancia a otras partes del cuerpo, como el pulmón, la glándula suprarrenal, el hueso, el encéfalo, o ganglios linfáticos lejanos.

- **ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO:** *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).*

Factores de riesgo pronóstico: **(1)** intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento menor a 1 año, **(2)** Karnofsky menor del 80%, **(3)** LDH mayor a 1.5 veces del límite superior, **(4)** calcio sérico mayor al límite superior normal y **(5)** anemia [2].

Riesgo bajo: Ningún factor presente. Mediana de Supervivencia global (SG) de 30 meses.

Riesgo intermedio: uno o dos factores presentes. SG de 14 meses.

Riesgo alto: tres o más factores presentes. SG de 5 meses.

Nota: Un análisis de un estudio de fase III con **sunitinib versus interferón alfa** validó este sistema de estratificación de riesgo en los individuos tratados con **sunitinib** [3]. Otro estudio retrospectivo dirigido por el Dr. Heng, evaluó criterios pronósticos en pacientes tratados con terapias anti-VEGF y validó cuatro de los cinco criterios del MSKCC (intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento menor a 1 año, Karnofsky menor del 80%, calcio sérico elevado y anemia) y añadió dos más (neutrofilia y trombocitosis). La distribución entre los grupos pronósticos permanece semejante: ningún factor, uno o dos factores de riesgo y tres a seis factores de riesgo, respectivamente para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto [4].

- **ESTADIFICACIÓN**

- **CÁNCER RENAL AVANZADO**

Solicitar: 1) TC de tórax, abdomen y pelvis y gammagrafía ósea

2) Ante síntomas o signos de compromiso neurológico: TC o RMN cerebral.

3) Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) en pacientes con sitios dudosos de metástasis o en lesión de sitio único candidato a la metastasectomía.

Pacientes con metástasis en sitio único: 1) Se recomienda la resección de metástasis a distancia cuando son únicas o solamente pulmonares y limitadas. 2) Se

debe considerar la realización de nefrectomía y 3) No existe indicación de tratamiento adyuvante.

Los pacientes seleccionados con una metástasis solitaria o un número limitado de metástasis a distancia pueden obtener una supervivencia prolongada con nefrectomía y resección quirúrgica de las metástasis.[5, 6] Incluso los pacientes con metástasis encefálicas.[7] La probabilidad parece ser mejor en aquellos pacientes con un intervalo libre de enfermedad prolongado entre la nefrectomía inicial y la aparición de la enfermedad metastásica.

- **TRATAMIENTO LOCAL**

La embolización del tumor y la nefrectomía pueden ayudar en la paliación de los síntomas ocasionados por el tumor primario. Dos estudios aleatorizados para pacientes con enfermedad metastásica demostraron beneficio de la SG en pacientes nefrectomizados antes de la administración de interferón α . [8, 9] No se ha evaluado el beneficio de esta estrategia con tratamientos antiangiogénicos u otras terapias dirigidas.

- **TRATAMIENTO SISTÉMICO**

Opciones de tratamiento

Tratamiento de Primera Línea:

1. Nefrectomía radical (para las lesiones T4, M0).
2. Nefrectomía citorreductora (para cualquiera de las lesiones T, M1).
3. Sunitinib.
4. Pazopanib.
5. Temsirolimus.
6. Bevacizumab, con interferón α o sin este.

Tratamiento de segunda línea:

1. Nivolumab (para pacientes que fueron tratados previamente con sunitinib, pazopanib, sorafenib, o axitinib).
2. Axitinib.

3. Everolimus (para pacientes que se trataron con anterioridad con sunitinib o sorafenib).
4. Sorafenib.
5. Ensayos clínicos en curso

- **TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO Y OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS.**

El mayor y mejor entendimiento bases biológicas del carcinoma de células renales, condujo a la formulación de diferentes fármacos dirigidos contra que vías específicas del crecimiento tumoral.

SUNITINIB: Inhibidor multiquinasa oral (VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, c-Kit). En un ensayo de fase III que comparó sunitinib con interferón α en pacientes con cáncer de células claras del riñón sin tratamiento previo.[10] El sunitinib se relacionó con una mediana de SLP de 11 meses en comparación con 5 meses para el interferón α . El análisis de la SG mostró una tendencia fuerte, pero no fue estadísticamente significativa (26,4 vs. 21,8 meses, CRI 0,82, IC 95 %, 0,669–1,001; P = 0,051).

BEVACIZUMAB: Anticuerpo monoclonal que se une y neutraliza al Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) circulante. La combinación de bevacizumab con interferón α como tratamiento de primera línea aumentó la SLP pero no la SG en comparación con interferón α solo en dos ensayos aleatorizados.[11, 12].

PAZOPANIB: Inhibidor multiquinasa oral (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR y c-KIT). En un ensayo controlado aleatorizado se comparó pazopanib con sunitinib.[13] El estudio evaluó la no inferioridad del pazopanib. La mediana de SLP fue de 8,4 meses para los que recibieron pazopanib y de 9,5 meses para aquellos que recibieron sunitinib. No hubo diferencia en la SG.

CABOZANTINIB: Inhibidor de tirosina Kinasa oral (MET, AXL y VEGF). En un ensayo fase III se asignó al azar a pacientes a recibir cabozantinib o everolimus.[14] . La SLP fue mayor para cabozantinib (mediana, 7,4 meses vs. 3,8 meses; IC 95 %, 0,45–0,75, P < 0,001). Al momento de la elaboración de estas pautas esta droga no se encuentra aprobada por la entidad regulatoria local.

AXITINIB: El axitinib mostró prolongar la SLP cuando se usó como tratamiento sistémico de segunda línea. Se evaluó contra sorafenib en pacientes que presentaron progresión durante o después del tratamiento con sunitinib, citoquinas, bevacizumab con interferón o temsirolimus. [15]. La mediana de SLP fue de 8,3 meses con el

axitinib y 5,7 meses para el sorafenib (IC 95 %, 0,552–0,779, $P < 0,0001$). El mayor beneficio se observó en pacientes que recibieron citocinas como tratamiento de primera línea ($P < 0,0001$). En los pacientes que recibieron previamente sunitinib, el axitinib se relacionó con un aumento de 2,1 meses en la SLP en comparación con sorafenib (6,5 meses vs 4,4 meses $P = 0,002$).[15].

SORAFENIB: Inhibidor multiquinasa oral (CRAF, BRAF, KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). En un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado se estudió sorafenib vs interferón en pacientes previamente tratados con citoquinas. La mediana de SLP de los pacientes con sorafenib fue de 167 días, en comparación con 84 días para los pacientes con placebo ($P < 0,001$). No hubo diferencia significativa en cuanto a la SG. Un estudio subsiguiente en fase II no informó diferencia alguna (5,7 meses contra 5,6 meses) en cuanto a la SLP, pero el sorafenib estuvo relacionado con una mejor calidad de vida que el interferón α . [16]

- **INHIBIDORES DE MTOR**

TEMSIROLIMUS: Inhibidor mTOR de administración intravenosa, mostró una SG prolongada en comparación con interferón α en un ensayo de fase III aleatorizado y controlado en pacientes de intermedio y pobre riesgo. El ensayo incluyó diferentes subtipos histológicos. Es el único tratamiento para el carcinoma de células renales que mostró resultados claros en cuanto a SG más prolongada que interferón α . [17]

EVEROLIMUS: Inhibidor mTOR oral. Se evaluó en un ensayo fase III aleatorizado, en pacientes progresados a sunitinib, sorafenib o ambos fármacos controlado con placebo.. La mediana de SLP fue de 4 meses con everolimus en comparación con 1,9 meses con placebo. [18]

- **INMUNOTERAPIA**

NIVOLUMAB: Anticuerpo totalmente humano que impide la activación del ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-1) al impedir la interacción entre los ligandos 1 y 2 de PD-1 y PD-2, el nivolumab obstruye la vía que inhibe la respuesta celular inmunitaria y restaura la inmunidad celular. Es el único tratamiento que ha mostrado prolongar la SG en pacientes que previamente recibieron tratamiento antiangiogénico.

En un ensayo fase III controlado aleatorizado se comparó el nivolumab en dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas con everolimus en dosis de 10 mg diarios en pacientes con carcinoma de células renales metastásico que habían recibido previamente uno o dos regímenes antiangiogénicos. La tasa de respuesta objetiva fue 25 % vs. 5 % ($P <$

0,001). No se observó una diferencia significativa en la SLP. La SG fue significativamente mayor con nivolumab (mediana de SG, 25,0 meses vs. 19,6 meses; IC 98,5 %, 0,57–0,93).[19]

A. Pacientes con Carcinoma Renal de Células Claras (CRcc), de pronóstico favorable o intermedio sin comorbilidades y sin metástasis cerebral.

Opciones de Tratamiento: 1) **Sunitinib**, 50 mg VO/día por 4 semanas, cada 6 semanas.

2) **Pazopanib**, 800 mg VO/día continuo.

3) **IFN**, 3 a 9 MU SC, trisemanal, asociado a **bevacizumab**, 10 mg/kg IV, cada 2 semanas.

Esquemas a realizar hasta progresión de enfermedad o intolerancia.

Seguridad y Manejo de Eventos Adversos

Inhibidores e Tirosina Kinasa

En relación a la calidad de vida, en los pacientes tratados con **pazopanib** se observó mayor probabilidad de elevación de transaminasas/bilirrubinas e hipopigmentación capilar, mientras que los que recibieron **sunitinib** presentaron mayor probabilidad de fatiga, síndrome mano-pie, alteración del paladar, citopenias, hipoalbuminemia, elevación de creatinina e hipofosfatemia.

Cutáneos: Coloración amarilla de la piel, hipopigmentación de la piel y el cabello.

Tiroideos: Hipotiroidismo, fatiga.

Cardiovasculares: Eventos cardíacos serios incluyendo ICC, hipertensión arterial y arritmia sintomática poco frecuente. Riesgo de sangrado, enfermedad arterial trombotica, ICC y muerte.

Gastrointestinales: Diarrea

Disfunción Renal: En estos pacientes se pueden administrar inhibidores de VEGF, pero, el monitoreo debe ser estricto debido a la mayor posibilidad de presentar otros eventos adversos. En estos pacientes la reducción de dosis o interrupción del tratamiento es mayor. Enfatizar sobre el control de la HTA.

Interacciones Medicamentosas: **Sunitinib, sorafenib y pazopanib** son metabolizados por la enzima del citocromo P450, CYP3A4.

- **Inductores** de la enzima CYP3A4: **rifampicina, hierba de San Juan** (antidepresivo), **fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona**. Disminuyen la exposición a estos medicamentos.
- **Inhibidores** de la enzima CYP3A4: inhibidores de proteasa (ej. **ritonavir, indinavir, saquinavir y nelfinavir**), antibióticos macrólidos (ej. **claritromicina**), **cloranfenicol**, antifúngicos azólicos (ej. **ketoconazol e itraconazol**). Aumentan la exposición a estos medicamentos.

B. Pacientes con Carcinoma Renal de Células Claras de mal pronóstico o alto riesgo.

Opciones de Tratamiento: 1) **Temsirolimús**, 25 mg IV, semanalmente.

2) **Sunitinib**, 50 mg VO/día por 4 semanas, cada 6 semanas. Para histologías no células claras. Demostró actividad antitumoral en segunda línea luego de progresión a citoquinas.[20, 21]

Seguridad y Manejo de Eventos Adversos

Inhibidores de mTOR.

Metabólicos: **Hiperglicemia y anemia** de grado 3 ó 4. **Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia.**

Respiratorios: **Neumonitis.**

Otros: Estomatitis, *rash* y fatiga.

C. Pacientes con carcinoma de células claras que fallan a una primera línea de tratamiento de terapias blanco molecular específicas

Recomendación. 1) **Axitinib**, 5 mg VO, 2 veces al día, pudiendo aumentar la dosis, si existe buena tolerancia, hasta 10 mg, VO 2 veces al día, o

2) **Everolimus**, 10 mg VO/día.

La decisión entre una de las dos alternativas debe tener en cuenta los efectos colaterales, el acceso y la disponibilidad de los medicamentos.

3) Nivolumab, 240 mg IV cada 2 semanas.

Continuar el tratamiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Seguridad y Manejo de Eventos Adversos

Nivolumab: Neumonitis mediada por la respuesta inmune, Colitis mediada por la respuesta inmune, Hepatitis mediada por la respuesta inmune, Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune (Hipofisitis), Insuficiencia adrenal, Hipotiroidismo e hipertiroidismo, Diabetes mellitus tipo 1, Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune, Erupción mediada por la respuesta inmune, Encefalitis mediada por la respuesta inmune.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas: uveítis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía auto inmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis y sarcoidosis.

- La mayoría de los EA relacionados con el sistema inmunológico son reversibles con la inmunosupresión mediante el tratamiento con esteroides
 - Se comienza típicamente con dosis alta IV y después se disminuye (1-3 meses).
 - Pueden añadirse medidas adicionales de cuidados para los EA sostenidos relacionados con el sistema inmune, como infliximab para la diarrea persistente / colitis.
 - Excepción: la insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo necesitan reemplazo hidrocortisona y levotiroxina, respectivamente, no dosis inmunosupresoras de esteroides.
- No hay evidencia de que la intervención con esteroides restrinja la eficacia antitumoral del agente.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Hemograma completo; Lab. de función hepática; Lab. de función tiroidea y paneles metabólicos.
- Previo a cada tratamiento y cada 6-12 semanas y hasta 6 meses posteriores al tratamiento en todos los pacientes que reciben inhibidores de punto de control inmune.
- La ACTH y el cortisol también deben ser revisados en pacientes con fatiga y síntomas inespecíficos, así como testosterona en hombres.
- Las frecuencias de las pruebas de seguimiento deben ajustarse a la respuesta individual y a los EAs que se producen.
- Los corticosteroides pueden revertir casi todas las toxicidades asociadas con estos agentes, pero deben reservarse para los grado 3, o de grado 2 prolongado, relacionados con el sistema inmune.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
2. Motzer, R.J., et al., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 289-96.
3. Patil, S., et al., *Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Ann Oncol, 2011. **22**(2): p. 295-300.
4. Heng, D.Y., et al., *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5794-9.
5. van der Poel, H.G., et al., *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis*. Eur Urol, 1999. **35**(3): p. 197-203.
6. Eggener, S.E., et al., *Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma*. J Urol, 2008. **180**(3): p. 873-8; discussion 878.
7. Wronski, M., et al., *Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients*. Urology, 1996. **47**(2): p. 187-93.
8. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
9. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-70.

10. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 115-24.
11. Rini, B.I., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206*. J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5422-8.
12. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-11.
13. Motzer, R.J., et al., *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2013. **369**(8): p. 722-31.
14. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1814-23.
15. Motzer, R.J., et al., *Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(6): p. 552-62.
16. Escudier, B., et al., *Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1280-9.
17. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.
18. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-56.
19. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1803-13.
20. Choueiri, T.K., et al., *Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(1): p. 127-31.
21. Tannir, N.M., et al., *A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 1013-9.