



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EXPERIENCIA DE USO EN EL
TRATAMIENTO
DEL CÁNCER RENAL
EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

Autor: González Hernández, Ángela; Marijuán Jiménez, Carla

D.N.I.: 11865711B; 47289456F

Tutor: Casado Abad, Gema.

Convocatoria: Febrero 2015

ÍNDICE:

RESUMEN.....	2
1. Epidemiología	3
2. Etiología.....	3
3. Clasificación histológica.....	3
4. Manifestaciones clínicas.....	4
5. Diagnóstico.....	5
6. Estadificación.....	6
7. Factores pronóstico.....	8
8. Fisiopatología.....	9
9. Tratamiento.....	10
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA.....	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN.....	21
BIBLIOGRAGÍA.....	22

RESUMEN

El Carcinoma de Células Renales (CCR) representa el 3% de todos los tumores sólidos y el 2% de las muertes por cáncer. El pronóstico de enfermedad en etapa temprana es excelente pero, sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada en el diagnóstico y un 30% presenta enfermedad metastásica. El 4% de los tumores renales se asocian a síndromes hereditarios.

El CCR puede permanecer clínicamente silente durante gran parte de su evolución dando síntomas en fases avanzadas de la enfermedad. Dichos síntomas son: hematuria, dolor abdominal y masa abdominal palpable.

Se han desarrollado nuevos fármacos capaces de bloquear distintas vías de señalización molecular: inhibidores de la tirosina kinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib); inhibidores de la enzima mTOR (temsirolimus y everolimus) y el anticuerpo monoclonal bevacizumab.

En este trabajo hemos estudiado como la terapia intravenosa ha sido desplazada por la oral en los pacientes con cáncer renal.

Renal Cell Carcinoma (RCC) represents a 3% of all solid tumors and a 2% of cancer deaths. The prognosis of early stage disease is excellent, however most patients have advanced disease at diagnosis and 30% have metastatic disease. A 4% of renal tumors are associated with inherited syndromes.

The RCC can remain clinically silent during its evolution appearing symptoms in advanced stages of the disease. These symptoms are: hematuria, abdominal pain and palpable abdominal mass.

New drugs have been developed with the capacity to block different molecular signaling pathways: kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, pazopanib and axitinib) tyrosine; mTOR enzyme inhibitors (temsirolimus and everolimus) and the monoclonal antibody bevacizumab.

During this project we have studied how intravenous therapy has been substituted by oral in patients with renal cancer.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. Epidemiología:

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 3% de todos los tumores sólidos y el 2% de las muertes por cáncer. Es 1.6 veces más frecuente en hombres que en mujeres. La edad media de diagnóstico es de 60 años. La incidencia del carcinoma renal varía según la zona geográfica; en España la incidencia anual por 100000 habitantes se encuentra en 13.97 en varones y 4.83 en mujeres, estos valores se encuentran por debajo de la media europea (14.72 en varones y 6.30 en mujeres). El incremento de la incidencia se puede explicar por la generalización de las pruebas de imagen abdominales, que condicionan un elevado número de diagnósticos siendo la mayoría de forma accidental [1].

El pronóstico de enfermedad en etapa temprana es excelente pero, sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada en el diagnóstico y un 30% presenta enfermedad metastásica.

2. Etiología:

Se han descrito factores ambientales y hereditarios asociados a una mayor aparición de tumores renales:

Factores ambientales/ estilo de vida:

- Hábito tabáquico. Fumar incrementa el riesgo de padecer un carcinoma renal un 38% con respecto a las personas no fumadoras. Además, existe una relación dosis dependiente [2].
- Obesidad. El sobrepeso y la obesidad se asocian al desarrollo de carcinoma renal, presentándose un mayor riesgo en mujeres. El riesgo se incrementa aproximadamente en un 7% por cada 3 kg de sobrepeso [2].
- Hipertensión. La presencia de hipertensión arterial y de su tratamiento farmacológico se ha asociado a un mayor riesgo de presentar carcinoma renal, principalmente el uso de diuréticos [2].
- Trabajo ocupacional (disolventes orgánicos, pesticidas...) [2].
- Analgésicos. Existe relación entre el consumo crónico de elevadas dosis de analgésicos y la aparición de tumores renales [2].

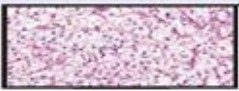
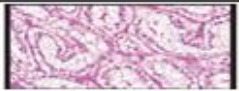
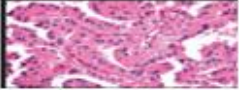


- Dieta. El consumo de frutas, verduras y pescado azul tiene efecto protector, mientras que los alimentos ricos en hidratos de carbono y carnes tienen un efecto nocivo [2].

Factores hereditarios:

El 4% de los tumores renales se asocian a síndromes hereditarios. La aparición suele ser a edades más tempranas y tienen mayoritariamente una herencia autosómica dominante [3].

La mayoría de los tumores renales son carcinomas de células claras renales (CCR), relacionados con la mutación del gen VHL (von Hippel–Lindau). Han sido descritas mutaciones en las otras formas histológicas aunque se presentan con menor frecuencia.

3. Clasificación Histológica:

Tipo Histológico	Descripción Histológica	Frecuencia	Mutación
Células claras		75%	VHL
Carcinoma papilar tipo I		5%	Met
Carcinoma papilar tipo II		10%	FH
Cromóforo		5%	BHD
Oncocitoma (benigno)		5%	BHD

VHL (von Hippel–Lindau); FH (fumarato hidratasa); BHD (Birt-Hogg-Dubé).

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer renal. [4]

4. Manifestaciones Clínicas:

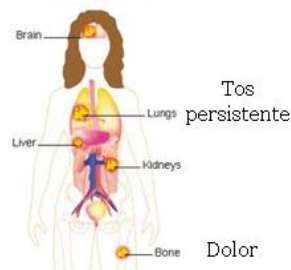
El carcinoma renal puede permanecer clínicamente silente durante gran parte de su evolución dando síntomas en fases avanzadas de la enfermedad. La presencia de los síntomas en el momento del diagnóstico se asocia a un peor pronóstico, ya que indica que los pacientes presentan enfermedad avanzada.

- Triada clásica



10 %

COMMON SITES OF SPREAD OF RENAL CELL CARCINOMA



- Diagnóstico accidental

- 30 % enfermedad metastásica

Figura 1. Manifestaciones clínicas del CCR.

Tan sólo el 10-20% de los pacientes presentan la triada clásica de hematuria (40%), dolor abdominal (40%) y masa abdominal palpable (33%); estos síntomas vienen acompañados de pérdida de peso (33%) [4].

La afectación de la vena cava por el tumor (que ocurre entre un 4-10% de pacientes al diagnóstico) puede producir una serie de manifestaciones clínicas como edema de miembros inferiores, ascitis, disfunción hepática y tromboembolismo pulmonar.

Los pacientes que presentan enfermedad metastásica pueden presentar distintos síntomas en función del órgano afectado. Las principales localizaciones metastásicas son: pulmón (75%), partes blandas (36%), hueso (20%), hígado (18%) y sistema nervioso central (8%) [4].

Por último, pueden aparecer síndromes paraneoplásicos de eritrocitosis (3%), hipercalcemia (5%), disfunción hepática no metastásica (15%).

5. Diagnóstico:

Se puede iniciar ante la presencia de signos y síntomas sospechosos de la enfermedad o bien tras el hallazgo de una masa renal en una prueba de imagen. Ecografía abdominal, tomografía axial computerizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) son las pruebas de elección en la evaluación de una masa renal, desplazando casi por completo a otras técnicas como la urografía y la arteriografía [5].

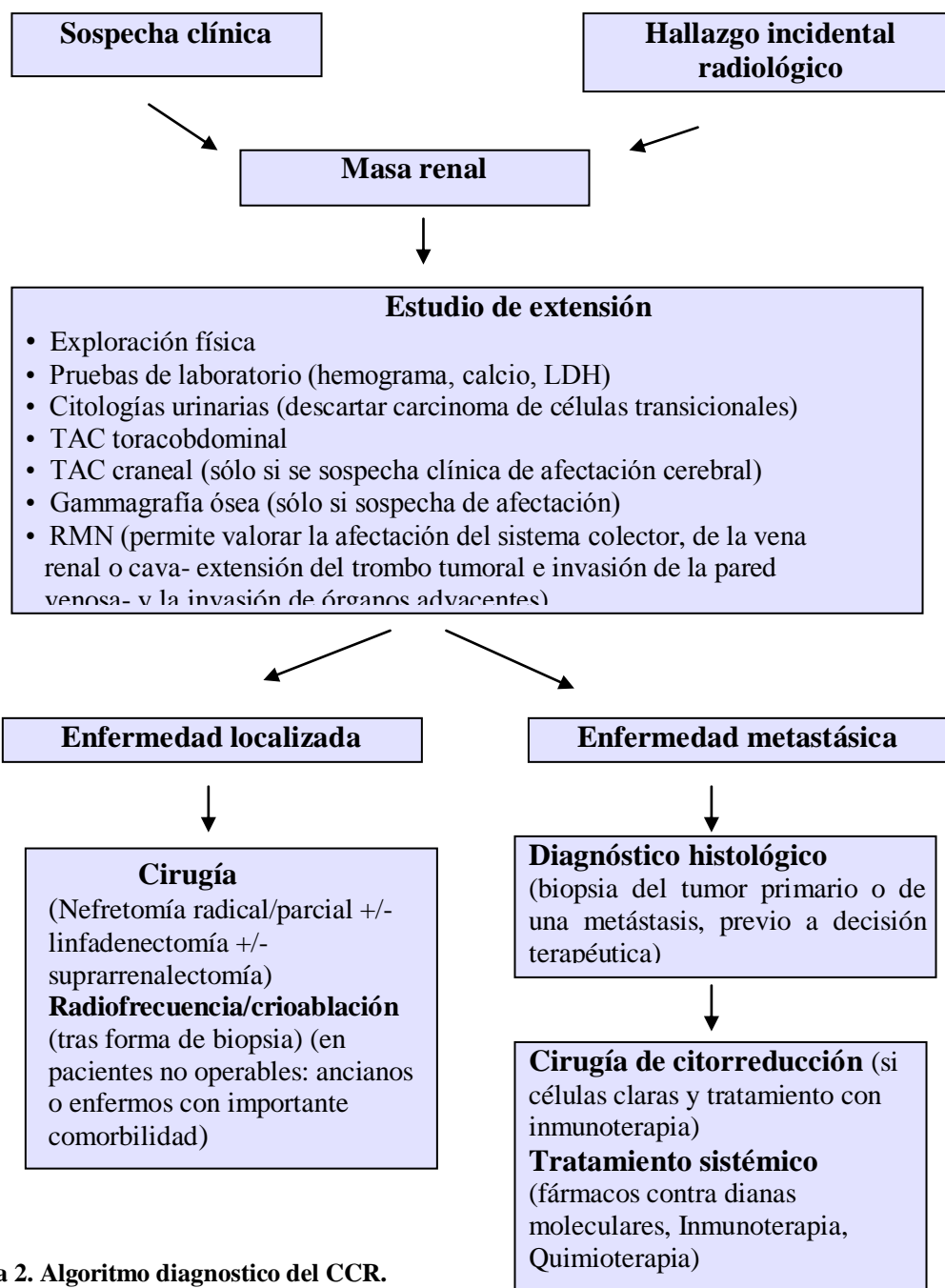


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del CCR.

6. Estadificación:

Existen dos grandes clasificaciones para estadificar el carcinoma renal: la de Robson, más sencilla; y la TNM, más precisa y la que actualmente se utiliza.

Clasificación TNM (UICC TNM classification of malignant tumors, 7th edition, 2009):

Experiencia de uso en el tratamiento del cáncer renal en el HULP

- ♦ Tumor primario (T):
 - TX: el tumor primario no puede evaluarse.
 - T0: no hay indicios de tumor primario.
 - T1: tumor de 7 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón.
 - T2: tumor mayor de 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
 - T3: el tumor se extiende a las venas principales o invade a la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos, pero no más allá de la fascia de Gerota.
 - T3a: el tumor invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos, pero no más allá de la fascia de Gerota.
 - T3b: el tumor se extiende microscópicamente a la vena o venas renales, o a la vena cava debajo del diafragma.
 - T3c: el tumor se extiende macroscópicamente a la vena o venas renales, o a la vena cava arriba del diafragma.
 - T4: el tumor invade más allá de la fascia de Gerota.
- ♦ Ganglios linfáticos regionales (N):
 - NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
 - N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional.
 - N1: metástasis a un solo ganglio linfático regional.
 - N2: metástasis a más de un ganglio linfático regional.
- ♦ Metástasis distante (M):
 - MX: la presencia de metástasis distante no puede ser evaluada.
 - M0: no hay metástasis distante.
 - M1: metástasis distante.

Estadio	T	N	M
I (Localizado)	T1	N0	N0
II (Localizado)	T2	N0	M0
III (Localmente avanzado)	T1 ó T2 T3	N1 N0 ó N1	M0 M0
IV (Metastático)	T4 Cualquier T	Cualquier N Cualquier N	M0 M1

Tabla 2. Estadios del CCR.

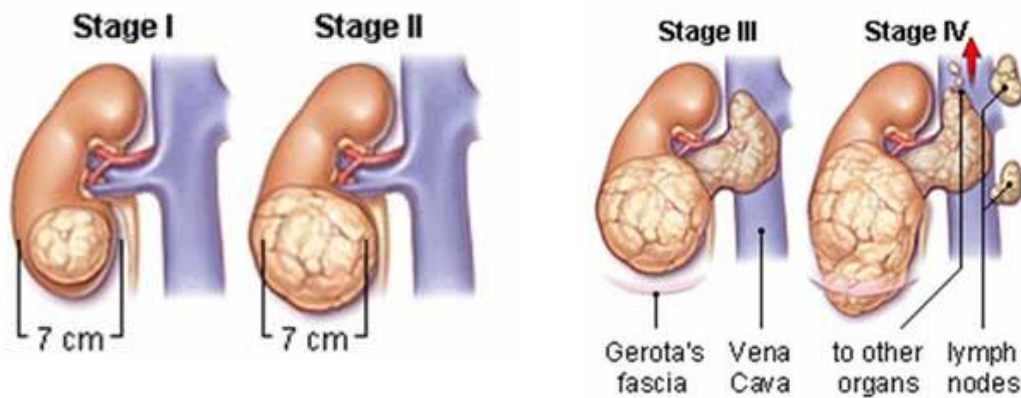


Figura 3. Estadios del CCR.

7. Factores pronóstico:

En el carcinoma renal, tanto en el estadio localizado como en la enfermedad metastásica es importante disponer de una serie de factores pronósticos que permitan predecir la evolución de la enfermedad, complicaciones, elegir el tratamiento más idóneo y evaluar las respuestas terapéuticas.

Podemos agrupar los distintos factores pronósticos en dos categorías, según estén relacionados con el tumor o con el paciente.

Factores pronósticos relacionados con el tumor:

- ♦ Estadio tumoral:
 - Tamaño tumoral: se clasifica según los criterios TNM [5,6].
 - Afectación de vena renal (20-25%) o vena cava (4-10%), existen discrepancias en cuanto a su valor como factor pronóstico [5,6].
 - Afectación ganglionar: influye el número de ganglios, su tamaño y localización. Es un factor independiente predictor de supervivencia y además es un factor predictor de respuesta a inmunoterapia [5,6].
 - Enfermedad metastásica: es uno de los principales factores pronósticos relacionados con la supervivencia [5,6].
- ♦ Factores pronóstico histológicos:
 - Tipo histológico: el carcinoma de células claras es el de peor pronóstico, el carcinoma papilar es el 2º de peor pronóstico, el carcinoma cromóforo y oncocitoma tiene un buen pronóstico [5,6].

- Angiogénesis: no existe una clara relación con el pronóstico. Existe una relación entre la expresión de factor de crecimiento de fibroblastos y la presencia de metástasis a distancia [5,6].

Factores pronósticos relacionados con el paciente:

- ◆ Factores clínicos: el estado general es la variable pronóstico clínica más importante. La presencia de síntomas al diagnóstico (peor pronóstico principalmente la pérdida de peso > 10% los 6 meses previos) [5,6].
- ◆ Factores analíticos (asociados con peor pronóstico) [5,6]:
 - ↑VSG > 50mm/h
 - ↑Calcio
 - ↑Fosfatasa alcalina
 - ↑PCR
 - ↑LDH
 - ↑Ferritina
 - ↑IL-6
 - ↓Albúmina
 - Anemia (Hb < 10g/dL)
 - Neutrofilia (>6500cél/μL)
 - Trombocitosis (>450000cél/mm3)

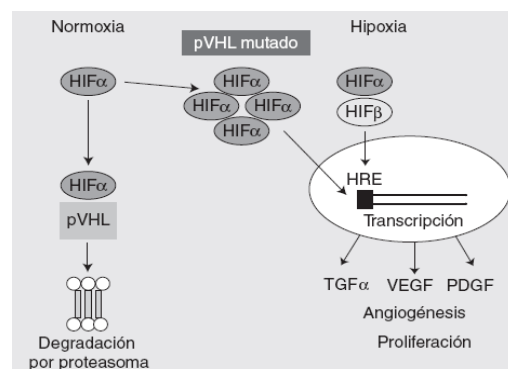
Existen unos factores de mal pronóstico específicos en enfermedad metastásica que son los Criterios de MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) [5]:

- Hemoglobina por debajo del valor normal.
- Calcio > 10 mg/dL.
- Índice de Karnofsky (IK) < 80%
- Tiempo desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento < 1 año.
- Neutrofilia.
- Plaquetopenia.

8. Fisiopatología:

El 75% de los carcinomas renales de células claras tienen mutaciones o silenciación epigenética del gen VHL. El gen VHL codifica una proteína (pVHL), con dos isoformas, ambas con actividad supresora de tumor. Su pérdida de función condiciona la activación de las vías de la hipoxia [7].

Figura 4. Activación vías de la hipoxia.



La mayor parte de los genes regulados por la hipoxia están controlados por un factor de transcripción, denominado factor inducible por la hipoxia (HIF), que consta de dos subunidades α y β . En condiciones de hipoxia, HIF α forma heterodímeros con HIF β , lo que induce su unión a secuencias específicas de ADN y tiene como consecuencia la activación de la transcripción de genes cuyas correspondientes proteínas son importantes para la formación de vasos, como el factor de crecimiento vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante α (TGF α), ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [4].

En tejido normal, el proceso de activación de estas vías constituye una respuesta adaptativa fisiológica a la situación de hipoxia. En condiciones de normoxia, el complejo pVHL poliubiquitina HIF α , que posteriormente es destruido por el proteosoma. En las células con función pVHL deficitaria, HIF α no se degrada en presencia de oxígeno, lo que conlleva a una continua activación de HIF α y la hiperproducción de RNAm inducibles por la hipoxia. Estas moléculas, VEGF, PDGF y TGF α , activan sus correspondientes receptores con actividad tirosina cinasa (VEGFR, PDGFR y TGF α R), lo que conlleva la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis [4].

Además de la vía VHL existen otras vías moleculares implicadas en la regulación de HIF α , como son la vía Ras/Raf/Mek/Erk cinasa o la vía mTOR (PI3K/AKT/mTOR). mTOR (la diana en mamíferos de la rapamicina) interviene en el control de la traslación de RNAm y en la síntesis de proteínas, y actúa como transductor de señales extracelulares que promueven el crecimiento y la supervivencia celular. Está regulado por AKT, y su activación produce un incremento de HIF α , que es independiente del gen VHL. A su vez, AKT se encuentra regulado negativamente por PTEN, cuya pérdida supone un aumento en la expresión de HIF [8].

9. Tratamiento:

Enfermedad localizada o localmente avanzada

En la enfermedad localizada el tratamiento quirúrgico es el de elección y es curativo en dos tercios de los casos. El tipo de resección y el abordaje dependen de distintos factores: la situación clínica del enfermo, función renal basal, el estadio de la enfermedad, tamaño del tumor y localización...

- ♦ Nefrectomía radical: consiste en eliminar la fascia de Gerota, el riñón, uretra, glándula suprarrenal ipsilateral y nódulos linfáticos hilares adyacentes. Se realiza en enfermos con tumores mayores de 4cm (T3 o mayores) [5, 9, 10].
- ♦ Nefrectomía parcial: es una alternativa a la nefrectomía radical considerarla en pacientes con enfermedad renal persistente en el riñón contralateral, síndromes genéticos que pueden predisponer a enfermedad multifocal (VHL, HPRC), tumores pequeños menores de 4cm (T1) y condiciones médicas coincidentes que podrían conducir a insuficiencia renal [5, 9, 10].
- ♦ Radiofrecuencia y crioablación: pueden ser alternativas en pacientes seleccionados que no toleran la resección quirúrgica definitiva. Está indicada en el control local de la enfermedad en pacientes con tumores pequeños (T1) [5, 9, 10].

Enfermedad metastásica.

La supervivencia media para enfermedad metastásica es de 12 a 15 meses con una supervivencia a 5 años de 10%. El principal foco de tratamiento sistémico hasta ahora, ha sido la inmunoterapia y la quimioterapia citotóxica, que tiene poca o ninguna actividad. Siendo el abordaje terapéutico actual los fármacos dirigidos a dianas moleculares como por ejemplo los inhibidores de la tirosina kinasa (ITK).

- ♦ Quirúrgico [11]:
 - Nefrectomía paliativa y cirugía de citorreducción: está indicada para el control de síntomas locales y sistémicos en pacientes con enfermedad metastásica.
 - Cirugía de resección de metástasis.
- ♦ Radioterapia: únicamente tiene indicación como tratamiento paliativo, principalmente en pacientes con metástasis cerebrales u óseas [8].
- ♦ Quimioterapia: no es muy útil en CCR porque es un tumor muy resistente a la quimioterapia. Esta resistencia se debe en parte, a la expresión en la membrana de la glicoproteína P-170 y sobreexpresión de genes de multirresistencia [8].

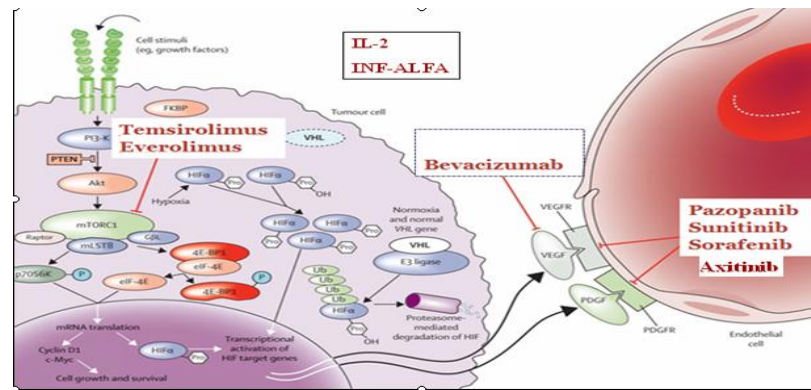


Figura 5. Fármacos y sus dianas terapéuticas en el CCR.

- ♦ **Inmunoterapia:** los fármacos más usados son el interferón ($IFN\alpha$) y la interleukina 2 (IL-2), los cuales han sido tratamiento estándar hasta la aparición de los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares. La base del tratamiento inmunológico radica en la observación de remisiones espontáneas (casos anecdóticos) que se relacionaron con una potente respuesta inmune desarrollada por el huésped contra el tumor.
 - $IFN\alpha$: se sintetiza principalmente a nivel linfocitario como respuesta a la infección viral. El mecanismo antitumoral es desconocido, pero se sabe que tiene capacidad de activar al sistema inmunitario innato, regular el ciclo celular e inhibir la angiogénesis. Las vías de administración comúnmente utilizadas son la intramuscular y subcutánea (no existen diferencias en cuanto eficacia o respuestas según la vía de administración). Las reacciones adversas más comunes derivadas de la administración son: la aparición de un cuadro pseudogripal, astenia y anorexia. También puede provocar toxicidad hepática, hematológica, neurológica... Así mismo también favorece el desarrollo de procesos autoinmunes [6]. La dosis de $IFN\alpha$ es 9 M.U. tres a cinco veces por semana combinado con bevacizumab 10 mg/kg cada 15 días. La tasa de respuesta es del 10 al 15%.
 - IL-2: la IL-2 induce la proliferación y activación de las células *Natural-Killer* (NK) y de las células LAK (células asesinas activadas con linfoquinas *in vitro*) y otras células citotóxicas. Puede provocar efectos secundarios en forma de fiebre, escalofríos, anemia, plaquetopenia, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y arritmias. Provoca el síndrome de permeabilidad capilar, sobretodo cuando se administra a

Experiencia de uso en el tratamiento del cáncer renal en el HULP

dosis altas [6]. La dosis administrada en bolos son altas 600.000-720.000 UI/kg c/8h, un máximo de 14 ciclos. La tasa de respuesta es del 7-27%.

♦ Terapia dirigida contra dianas moleculares:

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la patogenia y biología molecular del CCR, identificándose distintas vías de señalización molecular implicadas en el crecimiento y progresión tumoral. Se han desarrollado nuevos fármacos capaces de bloquear estas vías a distintos niveles.

- Inhibidores tirosina kinasa (ITK): sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib. Actúan a nivel del dominio intracelular de varios receptores de factores de crecimiento (VEGFR, PDGFR y c-KIT). La inhibición de la actividad tirosina kinasa bloquea la transducción de la señal, lo que tiene como consecuencia la inhibición del crecimiento tumoral, progresión, metástasis y angiogénesis. El sorafenib actúa también bloqueando la vía de señalización Ras/Raf/ Mek/Erk.
- Inhibidores selectivos de la enzima m-TOR: temsirolimus y everolimus.
- Inhibidor específico del VEGFR: bevacizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al VEGF-A, neutralizándolo e impidiendo su unión al receptor (VEGFR).

Inhibidores tirosina kinasa:

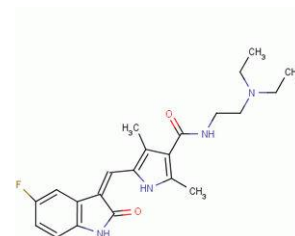
Sunitinib (Sutent®):

Inhibe múltiples receptores de tirosina kinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de receptores como: PDGFR, VEGFR, cKIT... [14]

Está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCRM) en adultos [14, 15, 16].

La dosis recomendada es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso [14, 15, 16].

En cuanto a la toxicidad, los síntomas más frecuentes son: astenia, diarrea, vómitos, hipertensión, hipotiroidismo. También se ha descrito toxicidad cardíaca, con



disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Otros síntomas menos frecuentes y generalmente leves, son náuseas, mucositis, síndrome mano-pie, decoloración de la piel y el pelo, y alteraciones analíticas como neutropenia, trombopenia e hiperamilasemia [14, 15, 16].

En un estudio en primera línea de fase III se comparó sunitinib con el IFN- α . Sunitinib logró un período de supervivencia libre de progresión (SLP) más largo (14.9 meses frente a 8.4 meses) en pacientes con riesgo bajo y (10.7 meses frente a 3.8 meses) en pacientes con riesgo intermedio. En los pacientes que no recibieron ningún tratamiento tras el estudio, la supervivencia global (SG) fue más larga en el grupo tratado con sunitinib que en el tratado con IFN- α (28,1 y 14,1 meses, respectivamente) [14, 15, 16].

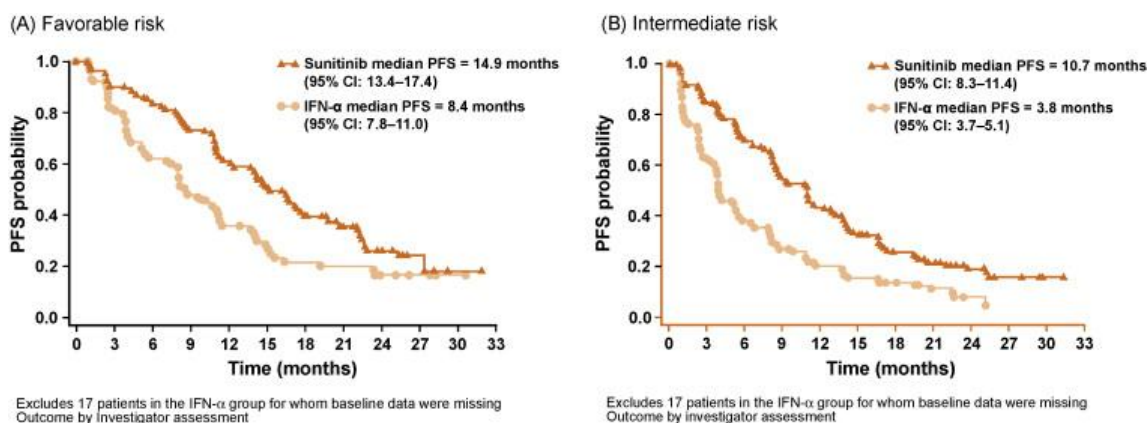


Figura 6. Evaluación eficacia y seguridad Sunitinib.

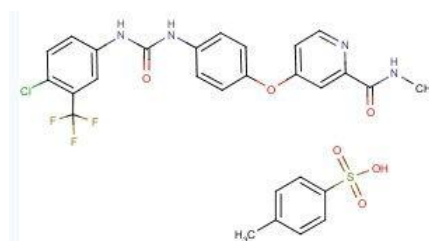
Sorafenib (Nexavar®):

Al igual que el sunitinib es un inhibidor multikinasa [17, 18, 19].

Está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con IFN α o IL-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia [17].

La dosis recomendada en adultos es de 400 mg de sorafenib dos veces al día [18].

Entre los efectos secundarios más frecuentes podemos destacar el síndrome mano-pie, diarrea, rash cutáneo reversible, hipertensión y neuropatía sensitiva. Entre las alteraciones de laboratorio: linfopenia, hipopotasemia, aumento de lipasa e hipofosfatemia [17, 18].



En un estudio en segunda línea fase III se comparó el sorafenib con placebo. Se observó una SLP de 24 semanas en el sorafenib frente a 12 semanas en el grupo con placebo. La SG fue de 19.3 meses para el grupo de sorafenib y 15.3 meses en el grupo control. El papel del sorafenib está claramente establecido en el tratamiento de segunda línea después del tratamiento con citoquinas [19].

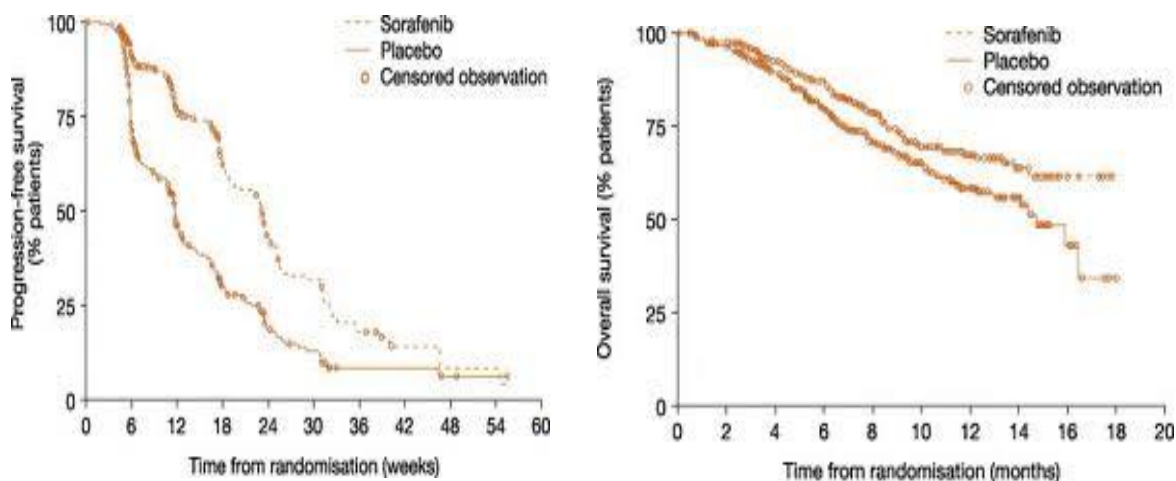


Figura 7. Evaluación eficacia y seguridad Sorafenib.

Pazopanib (Votrient®)

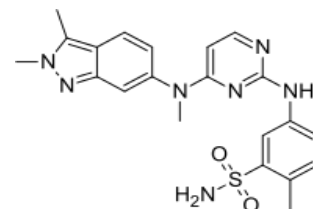
Al igual que los dos fármacos anteriores es un potente inhibidor de múltiples receptores tirosina kinasa [20].

Está indicado para el tratamiento de primera línea del CCR en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas [20].

La dosis recomendada para el tratamiento de CCR es de 800 mg al día [20, 21].

Los efectos secundarios más frecuentes son: diarrea, estreñimiento, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa [20, 21].

En un estudio en primera línea en fase III se comparó pazopanib con sunitinib. Se observó en los pacientes tratados con pazopanib una SLP de 8.4 meses frente a 9.5 meses en los tratados con sunitinib. La SG fue de 28.4 meses para el grupo de



pazopanib y 29.3 meses en el grupo de sunitinib. Por tanto, el estudio demostró la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib [20, 21].

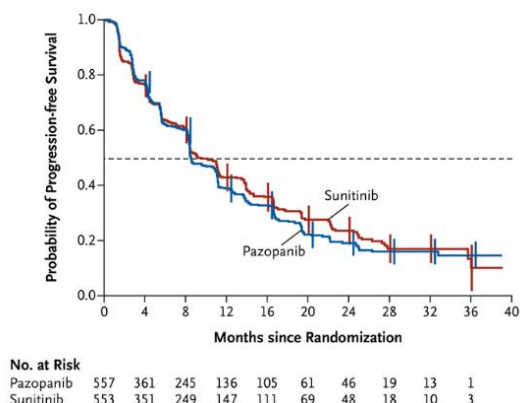
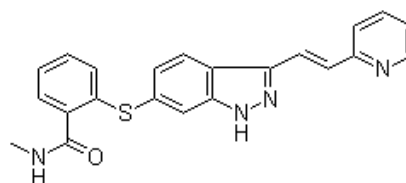


Figura 8. Evaluación eficacia y seguridad Pazopanib.

Axitinib (Inlyta®)

Es un potente y selectivo inhibidor de la tirosin quinasa de los Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CCR tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas [23].



La dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día [23].

Las reacciones adversas más frecuentemente son diarrea, hipertensión, fatiga, disfonía, náuseas, disminución del apetito y síndrome mano-pie [22].

En un estudio en segunda línea fase III se comparó el axitinib con sorafenib. Se observó una SLP de 6,8 meses en el axitinib frente a 4,7 meses en el grupo con sorafenib. La SG fue de 20,1 meses para el grupo de axitinib y 19,2 meses en el grupo con sorafenib [22, 23].

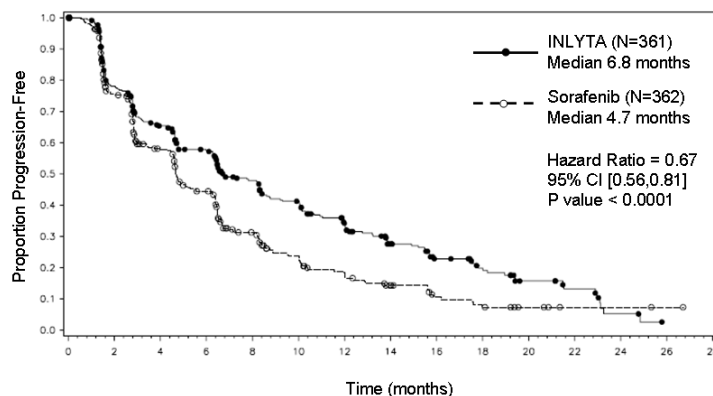


Figura 9. Evaluación eficacia y seguridad Axitinib.

Inhibidores selectivos de la enzima m-TOR:

Temsirolimus (Torisel®)

Es un derivado de la rapamicina que actúa como inhibidor competitivo de mTOR [24].

Está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos que presentan CCR avanzado [25].

La dosis recomendada de administración intravenosa es de 25 mg perfundidos a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana [24, 25].

Los efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento con temsirolimus son rash máculo-papular, mucositis, astenia y náuseas. La toxicidad grave es infrecuente, siendo la más común la hiperglucemia, hipofosfatemia, anemia e hipertrigliceridemia [24, 25].

En un estudio en primera línea en fase III se comparó temsirolimus, $IFN\alpha$ y la combinación de ambos. Temsirolimus fue significativamente superior a $IFN\alpha$, tanto en SLP (3.8 frente 1.9 meses) como en SG (10.9 frente 7.3 meses). La combinación de temsirolimus con $IFN\alpha$ no fue estadísticamente superior a $IFN\alpha$ en monoterapia.

En el ensayo clínico temsirolimus se asoció a una ventaja estadísticamente significativa frente al $IFN\alpha$ en la variable principal de la SG. El brazo de temsirolimus mostró un aumento del 49% en la mediana de SG en comparación con el brazo de $IFN\alpha$ [24].

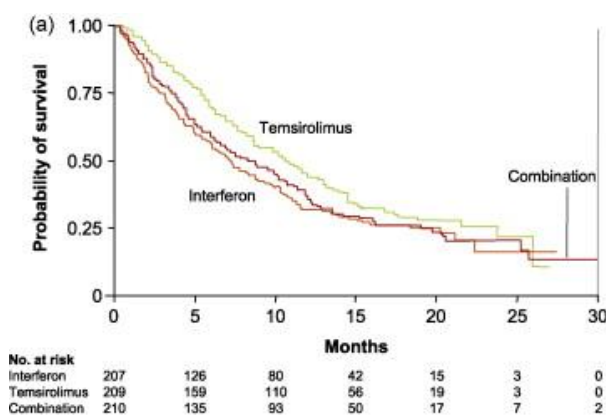
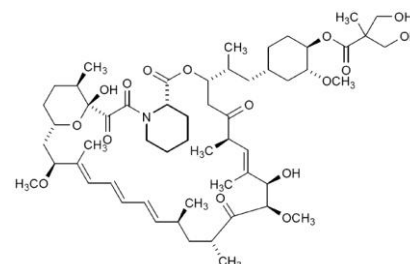
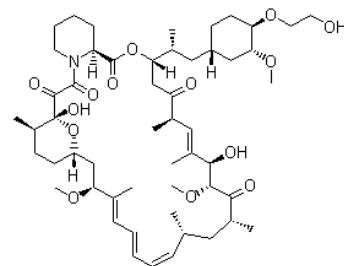


Figura 10. Evaluación eficacia y seguridad Temsirolimus.

Everolimus (Afinitor®)



Es un inhibidor selectivo de mTOR [26].

Está indicado para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF [27].

La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día [26, 27].

Las reacciones adversas más frecuentes son: estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, disminución de peso, edema periférico, astenia, prurito, epistaxis, hiperglucemia, hipercolesterolemia, cefalea y vómitos [26, 27].

En un estudio en segunda línea fase III, se comparó everolimus con placebo en pacientes con CCR metastásico, con progresión durante o después del tratamiento previo con sunitinib, sorafenib, o ambos. También se permitió el tratamiento previo con bevacizumab e INF α . Se observó en los pacientes tratados con everolimus una SLP de 4.9 meses frente a 1.87 meses en los tratados con placebo y una SG de 14.8 frente a 14.5 meses [26, 27].

Por lo tanto, se trata de un tratamiento de segunda línea tras fracaso con ITKs.

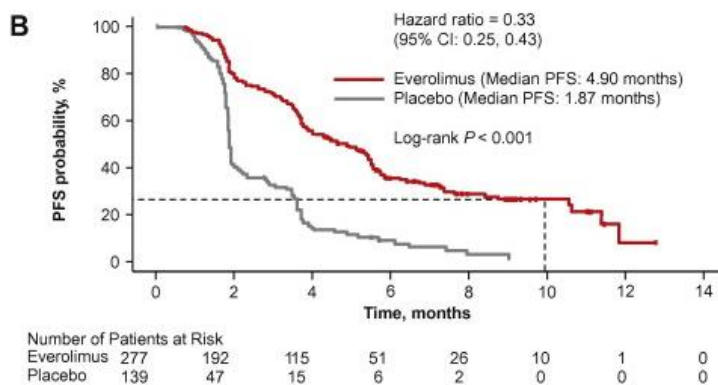


Figura 10. Evaluación eficacia y seguridad Everolimus.

Inhibidor específico del VEGFR:

Bevacizumab(Avastin®)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al VEGF-A neutralizándolo e impidiendo su unión al receptor [28].

Está indicado en combinación con INF2 α para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado y/o metastásico [29].

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas [29].

Entre los principales efectos adversos relacionados con el bevacizumab se encuentran: hipertensión, proteinuria asintomática, eventos tromboembólicos y perforación gastrointestinal [30].

En un estudio en primera línea de tratamiento en fase III se ha comparado la actividad de bevacizumab en combinación con INF α frente a INF α . Los resultados de este estudio muestran que la asociación de INF α + bevacizumab aumenta de manera significativa la SLP (10.2 vs 5.4 meses), con una tendencia no significativa a la SG a los 13 meses de seguimiento [29].

Por tanto, el bevacizumab se utiliza en combinación con INF α en tratamiento de primera línea.

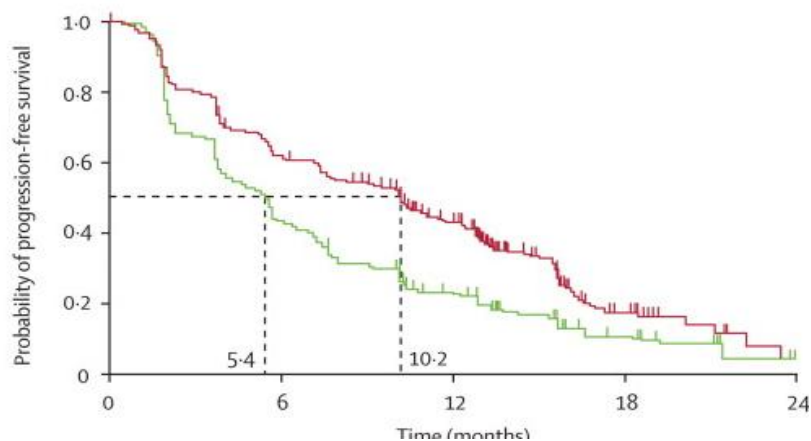


Figura 11. Evaluación eficacia y seguridad Bevacizumab.

Experiencia de uso en el tratamiento del cáncer renal en el HULP

En esta tabla se representa los siguientes fármacos indicados en las distintas líneas de tratamiento en el cáncer renal avanzado:

Tratamiento	Riesgo o tratamiento anterior	Terapia recomendada
1ª línea	Riesgo bajo o intermedio	Sunitinib
		Bevacizumab + INF α
		Pazopanib
	Riesgo alto	Temsirolimus
2ª línea	Post Citoquinas	Sorafenib
		Pazopanib
		Axitinib
	Post ITKs	Everolimus
		Axitinib
mTOR (-)	Ensayos clínicos	

Tabla 3. Annals of Oncology 25 (supplement 3): 49-56, 2014

Este es el protocolo del cáncer renal en el Hospital Universitario La Paz (HULP):

Tratamiento	Situación	Terapia recomendada
1ª línea	Mal pronóstico	Temsirolimus
	Resto de pacientes	Sunitinib
		Pazopanib (alternativa)
2ª línea	1ª elección	Axitinib
	Toxicidad para ITKs Refractarios a 1ª línea	Everolimus
3ª línea (Sólo pacientes con buen estado general y respuesta a líneas previas)	1ª elección	Everolimus
	Si han recibido Everolimus	Sorafenib

Tabla 4. Protocolo del tratamiento del CCR en el HULP.

OBJETIVOS

Estudio retrospectivo descriptivo del tratamiento del cáncer renal en el Hospital Universitario La Paz de Madrid durante el período 2007-2011 y el año 2014.

En este estudio se pretende demostrar cómo la terapia intravenosa ha sido sustituida por la oral en el tratamiento del cáncer renal.

METODOLOGÍA

Utilización de las bases de datos: Farmatools® 4.2 para pacientes tratados con terapia oral y Oncofarm® para los pacientes con tratamiento intravenoso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

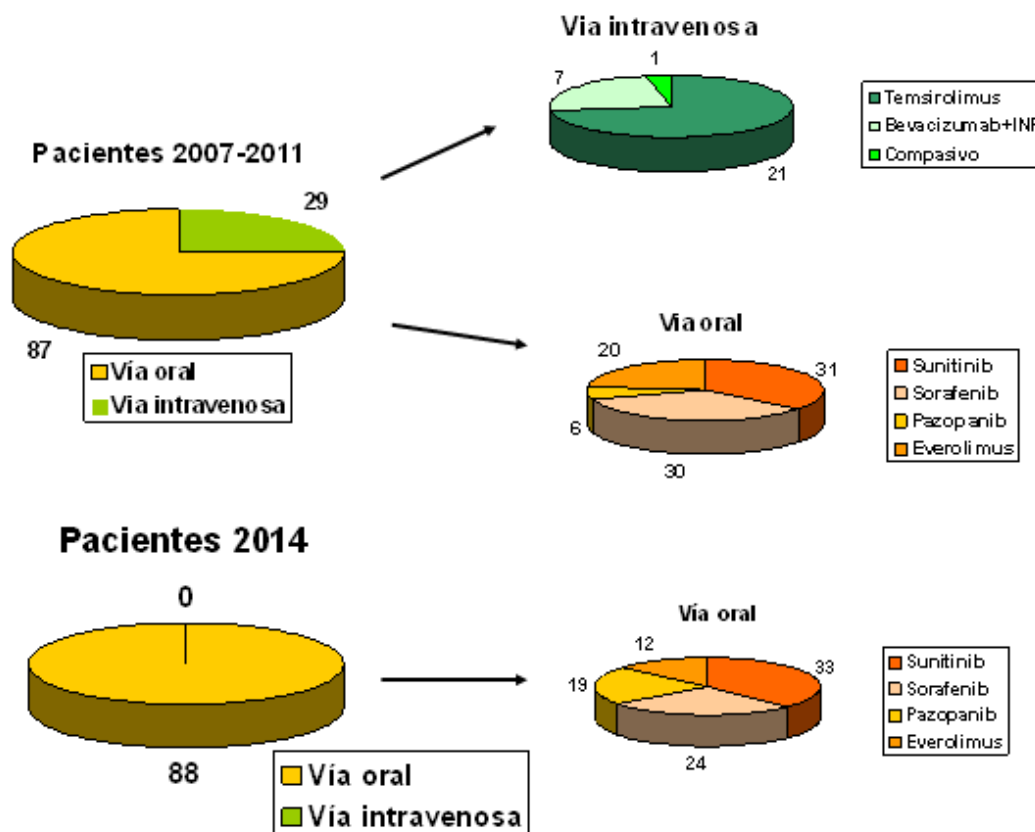


Figura 12. Resultados del estudio.

CONCLUSIÓN

Tras el análisis de los datos, concluimos que la terapia intravenosa ha sido desplazada por el tratamiento oral en los pacientes con cáncer renal. Esto supone una ventaja para la comodidad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología: la situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- [2] Dhote R, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factor for adult renal carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2004; 31(2):237-47.
- [3] Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2003; 30(3):437-54.
- [4] Abad Esteve A, Lluch Hernández A, Martín Jiménez M, Mendiola Fernández C. Protocolos en oncología. GlaxoSmithKline. 2009.
- [5] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, Eisen T, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 3:49-56.
- [6] van Herpen CML, De Mulder PHM: Prognostic and predictive factors for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(3):327-34.
- [7] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10):721–32.
- [8] Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología. 2ª edición. Publicaciones Permanyer.
- [9] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010; 58(3):398–406.
- [10] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 61(5): 972–93.
- [11] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171(3):1071–76.
- [12] Escudier B, Gore M. Sequencing Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Semin Oncol* 2013; 40(4):465-71.
- [13] Escudier B, Sczylik C, Porta C, Gore M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9(6):327-37.
- [14] Motzer R, Rini B, Bukowski R et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006; 295(21):2516-24.
- [15] Motzer R, Hutson T, Tomczak P et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3584-90.
- [16] Motzer R, Hutson T, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115-24.
- [17] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-90.

- [18] Escudier B, Eisen T, Stadler W et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):125-34.
- [19] Escudier B, Eisen T, Stadler W 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(20):3312-8.
- [20] Hutson T, Davis I, Machiels J et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):475-80.
- [21] Motzer R, Hutson T, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *N Engl Med* 2013; 369(8):722-31.
- [22] Rini B, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807):1931-9.
- [23] Escudier B, Michaelson M, Motzer R et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomized phase III trial. *Cancer* 2014; 110(12):2821-28.
- [24] Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22):2271-81.
- [25] Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1387-92.
- [26] Motzer R, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma; a double-blind randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637):449-56.
- [27] Motzer R, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116(8):4256-65.
- [28] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(5):391-400.
- [29] 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(9605):2103-11.
- [30] Godron MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005; 69(3):25-33.