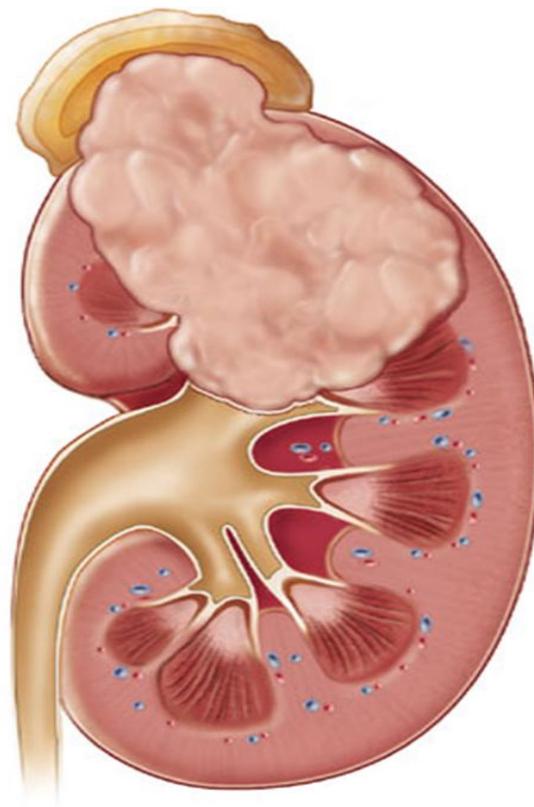




Terapia del carcinoma de células renales



Pablo Ramírez Sánchez

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo fin de grado
Grado en Farmacia

Terapia del carcinoma de células renales

Pablo Ramírez Sánchez

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia

Tutor: José Manuel Calderón Montaña

Vº Bº Tutor

Revisión bibliográfica

Sevilla, 15 de Junio

RESUMEN

El cáncer renal se encuentra entre los 10 tipos de cánceres más diagnosticados a nivel mundial, representando entre el 3-5% de todos los casos diagnosticados. Una detección precoz suele estar asociada con un pronóstico favorable. Sin embargo, entre el 25-30% de los pacientes con cáncer renal presentan metástasis en el momento del diagnóstico, de los cuáles, únicamente el 12% sobrevive más de 5 años desde el diagnóstico. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión de la terapia actual en el cáncer renal, centrándose especialmente en el tratamiento de la fase más avanzada de esta enfermedad. Esta revisión también ha recopilado información sobre aquellos fármacos que se encuentran en fase clínica para el tratamiento del cáncer renal, concretamente en ensayos clínicos de fase III en los últimos 10 años. La búsqueda de la información ha sido llevada a cabo consultando diferentes fuentes bibliográficas como páginas webs de instituciones de investigación oncológica y diferentes bases de datos (PubMed, Clinicaltrials,...). En estadios iniciales de la enfermedad, el tratamiento se basa en cirugía y radioterapia, mientras que en estadios más avanzados, el tratamiento se basa principalmente en la utilización de fármacos. La quimioterapia es poco utilizada porque el cáncer renal suele ser resistente a la mayoría de los fármacos que engloba este grupo. Por tanto, el tratamiento farmacológico está basado en otros grupos de fármacos, que son la terapia dirigida (antiangiogénicos e inhibidores de mTOR) y la inmunoterapia (interferón α , interleuquina-2 y nivolumab). Entre los nuevos fármacos en estudio clínicos, destacan los inhibidores de punto de control inmunológico que apuntan a ser una terapia viable y eficaz en un futuro cercano.

Palabras claves: Cáncer renal, terapia dirigida, antiangiogénicos, inmunoterapia.

ÍNDICE

<u>1. Introducción</u>	3
1.1 Generalidades del cáncer.....	3
1.2 Cáncer de riñón.....	4
<u>2. Justificación y objetivos</u>	8
<u>3. Materiales y métodos</u>	8
<u>4. Resultados y discusión</u>	8
4.1 Tratamiento según el estadio.....	9
4.2 Tratamiento farmacológico del cáncer renal.....	12
4.2.1 Quimioterapia citotóxica.....	13
4.2.2 Terapia dirigida.....	14
4.2.2.1 Antiangiogénicos.....	14
4.2.2.1.1 Resistencias a inhibidores de tirosin quinasa...18	
4.2.2.2 Inhibidores mTOR.....	20
4.2.2.2.1 Resistencias a inhibidores de mTOR.....	21
4.2.3 Inmunoterapia.....	21
4.2.3.1 Resistencias a inhibidores de puntos de control.....	24
4.2.4 Nuevos fármacos en ensayos clínicos.....	25
4.2.4.1 Nuevos antiangiogénicos en ensayos clínicos avanzados	25
4.2.4.2 Inmunoterapia en ensayos clínicos avanzados.....	27
<u>5. Conclusión</u>	32
<u>6. Bibliografía</u>	32
<u>7. Anexo: Abreviaturas</u>	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades del cáncer

Nuestro organismo se constituye por un conjunto de unidades básicas llamadas células. Éstas se dividen regularmente con el objetivo de reemplazar aquellas células ya envejecidas o muertas, y con ello mantener el correcto funcionamiento de los distintos órganos. El proceso de división de las células está regulado por una serie de mecanismos de control, como por ejemplo la apoptosis, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento. La apoptosis es una vía de destrucción o muerte celular programada por el propio organismo. Si estos mecanismos de control se alteran en alguna célula, ésta y sus descendientes iniciarán una división descontrolada, que con el tiempo puede dar lugar a un tumor benigno o maligno como se muestra en la figura 1 (Aecc., 2017; López-Lázaro, 2015).

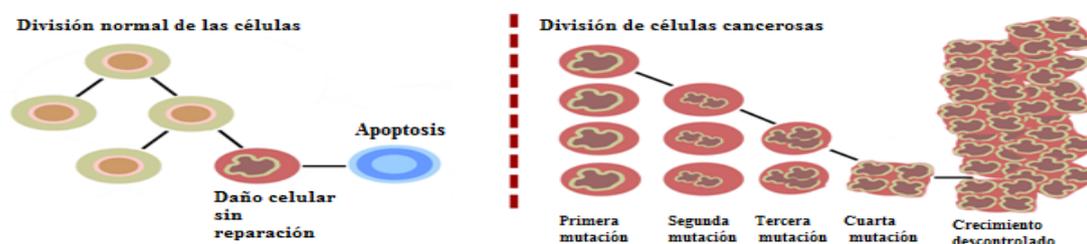


Figura 1. Comparación entre división celular normal frente a división de células cancerosas. Figura adaptada de (“Instituto Nacional del Cáncer,” 2017).

Un tumor benigno se caracteriza por un crecimiento excesivo de células, pero sin crecer de forma agresiva, sin poseer la capacidad de invadir y destruir otros órganos (“Instituto Nacional del Cáncer,” 2017). Sin embargo, cuando estas células crecen de forma descontrolada y agresiva, son capaces de invadir tejidos y órganos de su alrededor (infiltración), trasladarse y proliferar en otras partes del organismo (metástasis), se habla de tumor maligno o cáncer (Aecc., 2017; “WHO, Cancer,” 2018). El cáncer es considerado como una enfermedad genética debida a alteraciones a nivel del ADN, que llevan a la proliferación celular descontrolada que lo caracteriza. Sin embargo, todavía se desconoce cuáles son las causas que producen la carcinogénesis. Desde hace décadas se conoce que la exposición a determinados compuestos (como el humo del tabaco) o procesos (como algunas radiaciones) aumenta el riesgo de cáncer al producir mutaciones en el ADN, conociéndose a estos factores como carcinógenos. Sin embargo, no ha sido hasta hace pocos años que también se ha comenzado a considerar que compuestos no mutagénicos también pueden aumentar el riesgo de cáncer, al inducir división celular (López-Lázaro, 2018). Pero, independientemente de cuál sea el origen del cáncer, está claro que esta enfermedad es un gran problema de salud a nivel mundial. El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, siendo responsable de aproximadamente una de cada seis defunciones (Figura 2) (globocan, 2012; OMS, Cáncer 2018). En España las cifras no son muy

diferentes a las del resto del mundo, siendo también la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en España el cáncer es la causa de una de cada cuatro defunciones (Conjuntivo, 2015). Entre los 10 cánceres más diagnosticados a nivel mundial, se encuentra el cáncer de riñón o cáncer renal, en el cual se centra esta revisión.

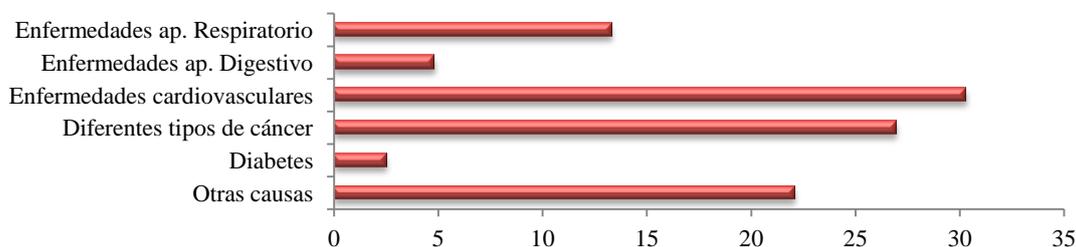


Figura 2. Tasas estimadas de mortalidad (en porcentaje) en ambos sexos de las principales causas de muerte en el mundo en 2015. Gráfica elaborada a partir de (Conjuntivo, 2015).

1.2 Cáncer de riñón

El cáncer de riñón representa entre el 3-5% de todos los casos de cáncer diagnosticados en todo el mundo, con una tasa de incidencia generalmente más alta en los países desarrollados. En EEUU, se estima que se diagnosticarán más de 65.000 nuevos casos este año 2018 y que este tipo de cáncer causará casi 15.000 muertes en ese país (American Cancer Society, 2017b). En España, los últimos datos estadísticos publicados en el 2015 indican que este tipo de cáncer fue la causa de más de 3.000 muertes en ese año (Conjuntivo, 2015). La edad promedio de diagnóstico de cáncer renal es en personas con edad superior a los 64 años. Destaca que en general, el riesgo de cáncer de riñón es más alto en hombres que en mujeres (Galceran et al., 2017). El cáncer renal se origina en los riñones, los cuales son dos grandes órganos que están adheridos a la pared superior trasera del abdomen. Aproximadamente, están a la altura de la última vértebra dorsal y las primeras vértebras lumbares. Cada riñón está rodeado por dos capas de grasa (perirrenal y pararrenal) que ayudan a amortiguarlos (SEOM, 2017) como se muestra en la figura 3. La función principal de los riñones es el filtrado de la sangre procedente de las arterias renales para eliminar las sustancias de desecho. El filtrado será transformado en orina que será transportada por los uréteres para su eliminación mediante la uretra al exterior.

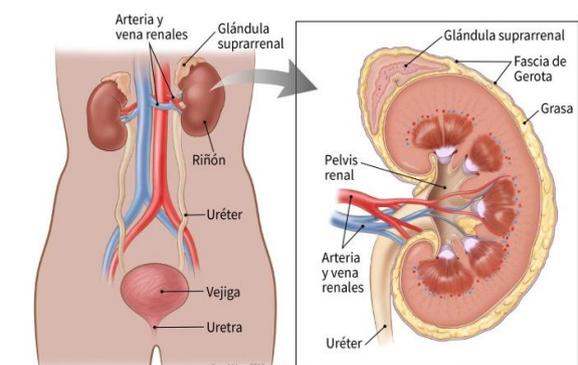


Figura 3. Anatomía del riñón (American Cancer Society, 2017).

Existen varios tipos de cáncer de riñón: el carcinoma de células renales (CCR), el carcinoma de células transicionales, los tumores de Wilms y los sarcomas renales. El tipo principal de cáncer de riñón es el CCR, representando casi el 90% de los casos de cáncer renal. Esta revisión se centrará en el CCR al ser el más frecuente y del que más datos se conocen. Existen varios subtipos de CCR:

- Carcinoma de células renales de tipo células claras (CCRcc): esta forma es la más común del CCR. Aproximadamente el 70% de las personas con CCR tiene este tipo de cáncer. Cuando se observa con el microscopio, las células que conforman el CCRcc lucen muy pálidas o claras. Este tipo de cáncer se desarrolla en los túbulos renales proximales que forman el sistema de filtración de los riñones.

- Carcinoma papilar de células renales (CCR papilares): es el segundo subtipo más común (el 10% del CCR es de este tipo). Estos cánceres forman proyecciones pequeñas llamadas *papilas*. Los CCR papilares se caracterizan por un crecimiento papilar, tubular o túbulo papilar compuesto por células organizadas en un núcleo fibrovascular delicado. Se suelen originar en los túbulos proximales renales (García-Martínez et al., 2016).

- Carcinoma renal de células cromóforas: este subtipo representa alrededor del 5% de los casos de CCR. Las células de estos cánceres son también pálidas pero con crecimiento lento y poca capacidad para diseminarse (SEOM, 2017). Existen otros subtipos de CCR pocos comunes como: carcinoma renal del túbulo colector, carcinoma renal quístico multilocular, carcinoma medular etc. Aunque las causas de CCR se desconocen, sí que se han establecido una serie de factores de riesgo como son el exceso de peso corporal, el tabaco, hipertensión arterial y la insuficiencia renal crónica. También se han asociado otros como: la exposición a ciertos productos químicos (cadmio, asbestos, petróleo) y el uso indiscriminado de analgésicos (Aspirina, fenacetina) (American Cancer Society, 2017b; Hsieh et al., 2017; SEOM, 2017). Un factor muy importante, es la genética. Aquellos pacientes con antecedentes de cáncer renal tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer cáncer de riñón que los que no tienen estos antecedentes. También se han asociado determinadas enfermedades genéticas con el riesgo de padecer cáncer renal, como por ejemplo el Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) y el Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) (American cancer society, 2017).

En el caso de producirse el cáncer, su detección precoz puede aumentar su pronóstico favorable, puesto que una detección en las fases tempranas de la enfermedad está asociada con una mejor respuesta al tratamiento. Las estadísticas indican que el 80% de los pacientes diagnosticados con CCR localizado (fase temprana) sobreviven más de 5 años desde el diagnóstico, mientras que esta cifra es del 12% para los pacientes diagnosticados con CCR metastásico (fase avanzada) (Siegel et al., 2018; “Supervivencia cáncer de riñón, American cancer society,” 2017). Como ocurre con la mayoría de los cánceres, los pacientes no suelen sufrir síntomas hasta que la enfermedad se encuentra en fase avanzada. Algunos de los posibles síntomas y signos del

cáncer de riñón son: hematuria, masa o protuberancia en el costado, fatiga, pérdida de peso, pérdida de apetito, fiebre, anemia y policitemia. La policitemia es mucho menos frecuente que la anemia, pero a veces, las células cancerosas del riñón estimulan a la eritropoyetina, y provoca el aumento de la producción de glóbulos rojos (SEOM, 2017). Para poder confirmar si se trata de CCR, lo primero que se realiza es el diagnóstico clínico mediante la historia clínica y exploración física del paciente, acompañado de pruebas diagnósticas que pueden incluir pruebas de laboratorio y estudios por imágenes (“American Cancer Society,” 2017a; SEOM, 2017). Las pruebas de laboratorio no pueden indicar con certeza si una persona tiene cáncer de riñón, debido a que en estadios bajos, no hay presencia de células tumorales en sangre. Pero con estas pruebas se obtiene un perfil del estado general de salud de la persona que es necesario para la decisión del tratamiento a seguir tras el diagnóstico. En la actualidad, más del 50% de los tumores de riñón se detectan mediante pruebas de imágenes (Ljungberg et al. 2010). Los estudios por imágenes utilizan ondas sonoras, rayos X, campos magnéticos o sustancias radiactivas para obtener imágenes del interior del cuerpo. Una de las técnicas más utilizadas es la Tomografía computarizada que consiste en el uso de rayos X para producir imágenes transversales detalladas del cuerpo. Este estudio puede proporcionar información precisa sobre el tamaño, la forma, la localización del tumor y con ello la propagación (American Cancer Society 2017). Las técnicas de diagnóstico basadas en el uso de radiotrazadores, como la tomografía por emisión de positrones o PET que utiliza 18-fluorodesoxiglucosa, pueden tener limitaciones al usarse para este tipo de cáncer, puesto que estos radiotrazadores se suelen eliminar por vía renal (Delgado, 2009). Otra posible prueba diagnóstica es la realización de una biopsia de riñón para su estudio histológico. Aunque no es común su utilización, algunas veces se utiliza cuando los estudios por imágenes no son suficientemente concluyentes para el diagnóstico (SEOM, 2017).

El resultado de las diferentes pruebas ayuda a establecer cuál es la etapa o estadio de la enfermedad. La estadificación es una manera de describir el cáncer, analizando dónde se encuentra ubicado. El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer de riñón es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Se basa en la evaluación de tres parámetros o categorías como: la extensión/tamaño del tumor primario (T), la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios regionales (N) y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). La metástasis consiste en la diseminación del cáncer desde parte del cuerpo en donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo. Cuando se produce una metástasis, las células cancerosas del tumor originario se separan de éste, viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y originan un nuevo tumor en otro órgano o tejido diferente al del cáncer de origen. Por tanto, según las características que presente el cáncer para cada una de estas categorías (T, N, M), se puede establecer la estadificación (Tabla 1), la cual está dividida en cuatro estadios: Estadio I (cáncer localizado en los riñones y de pequeño tamaño), estadio II

(cáncer localizado en los riñones y de mayor tamaño), estadio III (cáncer propagado a tejidos cercanos) y estadio IV o metástasis (el cáncer se ha propagado a tejidos u órganos distantes).

Tabla 1. Sistema de estadificación TNM de 2009 (Ljungberg et al., 2010b).

T- Tumor primario							
TX	No se puede evaluar el tumor primario						
T0	Ausencia de datos de tumor primario						
T1	Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón						
T1a	Tumor ≤ 4cm en su dimensión máxima, limitado al riñón						
T1b	Tumor > 4cm pero ≤ 7cm en su dimensión máxima						
T2	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón						
T2a	Tumor > 7cm pero ≤ 10cm en su dimensión máxima						
T2b	Tumor > 10 cm limitado al riñón						
T3	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsolateral ni sobrepasa la fascia de Gerota						
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélvica) pero no sobre pasa la fascia de Gerota						
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma						
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava						
T4	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsolateral)						
N- Ganglios linfáticos regionales							
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales						
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales						
N1	Metástasis en un sólo ganglio linfático regional						
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional						
M- Metástasis a distancia							
M0	Ausencia de metástasis a distancia						
M1	Metástasis a distancia						
Agrupación en estadios TNM							
Estadio I	T1	N0	M0	Estadio IV	T4	Cualquier T	M0
Estadio II	T2	N0	M0			Cualquier T	N2
Estadio III	T3	N0	M0			Cualquier T	Cualquier T
	T1,T2,T3	N1	M0				M1

El conocimiento del estadio es fundamental para poder establecer cuál es el mejor tratamiento y predecir el pronóstico del paciente. Como se ha comentado anteriormente, un estadio más bajo es asociado con mejor pronóstico. De esta forma, la tasa de supervivencia de más de 5 años desde el diagnóstico es de más del 80% en pacientes con estadio I y II, de aproximadamente el 65% en pacientes con estadio III e inferior del 15% para pacientes con estadio IV (estadio en el que se encuentran sobre el 17% de los pacientes en el momento del diagnóstico) (Siegel et al., 2018). Una vez clasificado el estadio de cáncer y teniendo en cuenta el estado de salud general del paciente, es posible iniciar el tratamiento. Esta revisión se centrará en los tratamientos actuales del CCR y en los nuevos tratamientos en estudio.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El avance del conocimiento sobre el cáncer renal, de las tecnologías de diagnóstico precoz y de los nuevos tratamientos ha permitido que la esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad haya aumentado de forma significativa. Sin embargo, todavía no se ha conseguido avanzar lo suficiente como para desarrollar tratamientos que totalmente curen esta terrible enfermedad. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión de la terapia actual en el cáncer renal. Para ello, se especifican varios objetivos parciales:

- Recopilar información sobre las terapias actuales para el tratamiento del cáncer renal, centrándose en el tratamiento de la fase más avanzada de esta enfermedad.
- Recopilar información sobre los nuevos tratamientos que se encuentran en ensayos clínicos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

La información general sobre el cáncer y sobre el cáncer renal fue buscada en organizaciones especializadas en cáncer, como el Instituto Nacional del Cáncer, la Asociación Española Contra el Cáncer, la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Española de Oncología Médica, la American Cancer Society; así como en revisiones bibliográficas obtenidas de una búsqueda realizada en PubMed. Las palabras utilizadas para la búsqueda en PubMed fueron: "*kidney cancer cell*" or "*renal cell cancer*"; con el filtro de búsqueda activo para "review" en article types.

La información de los diferentes fármacos comercializados se ha extraído de varias bases de datos de las cuales cabe destacar: PubMed, Medline Plus, y de la correspondiente ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española del Medicamento.

La búsqueda de los fármacos en ensayos clínicos se ha realizado en la base de datos ClinicalTrials.gov del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América. Las palabras utilizadas fueron "kidney cancer" y el filtro de "phase III", dando un resultado de 125 ensayos que se revisaron. Se seleccionaron aquellos ensayos en los que se utilizaban fármacos para el tratamiento de pacientes con cáncer renal, siempre que fuesen fármacos totalmente nuevos o que no estaban indicados para este tipo de cáncer. Cuando los resultados de los ensayos clínicos estaban publicados, se buscaron los artículos publicados para obtener la información.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez clasificado el estadio del cáncer y conociendo el estado de salud general del paciente, se procederá a su tratamiento adecuado. El CCR tiene altas probabilidades de curación si se diagnostica y se trata cuando todavía está localizado en el riñón y no ha se ha extendido más allá

del tejido circundante inmediato (Estadio I, II). La probabilidad de curación está indirectamente relacionada con el estadio o el grado de diseminación del tumor, es decir cuanto menor sea el estadio del tumor, mayor será la posibilidad de curación.

4.1. Tratamiento según el estadio

El tratamiento del estadio I y II está centrado en el uso de cirugía, ya que el tumor está localizado en el riñón y la intervención más adecuada es la extirpación parcial o total del órgano. Con respecto al estadio III, también es necesaria una extirpación, pero en este estadio es siempre una extirpación completa, como veremos posteriormente. En este estadio es frecuente el uso de radioterapia antes o después de la cirugía. En la última fase del cáncer, el estadio IV, el tratamiento no suele ser curativo y el objetivo principal es prolongar la vida del paciente y mejorar la calidad de vida de éste. En la figura 4, se muestra un resumen del tratamiento utilizado según el estadio del CCR. A continuación se hablará de forma más detallada del tratamiento según el estadio, centrándose principalmente en el estadio IV.

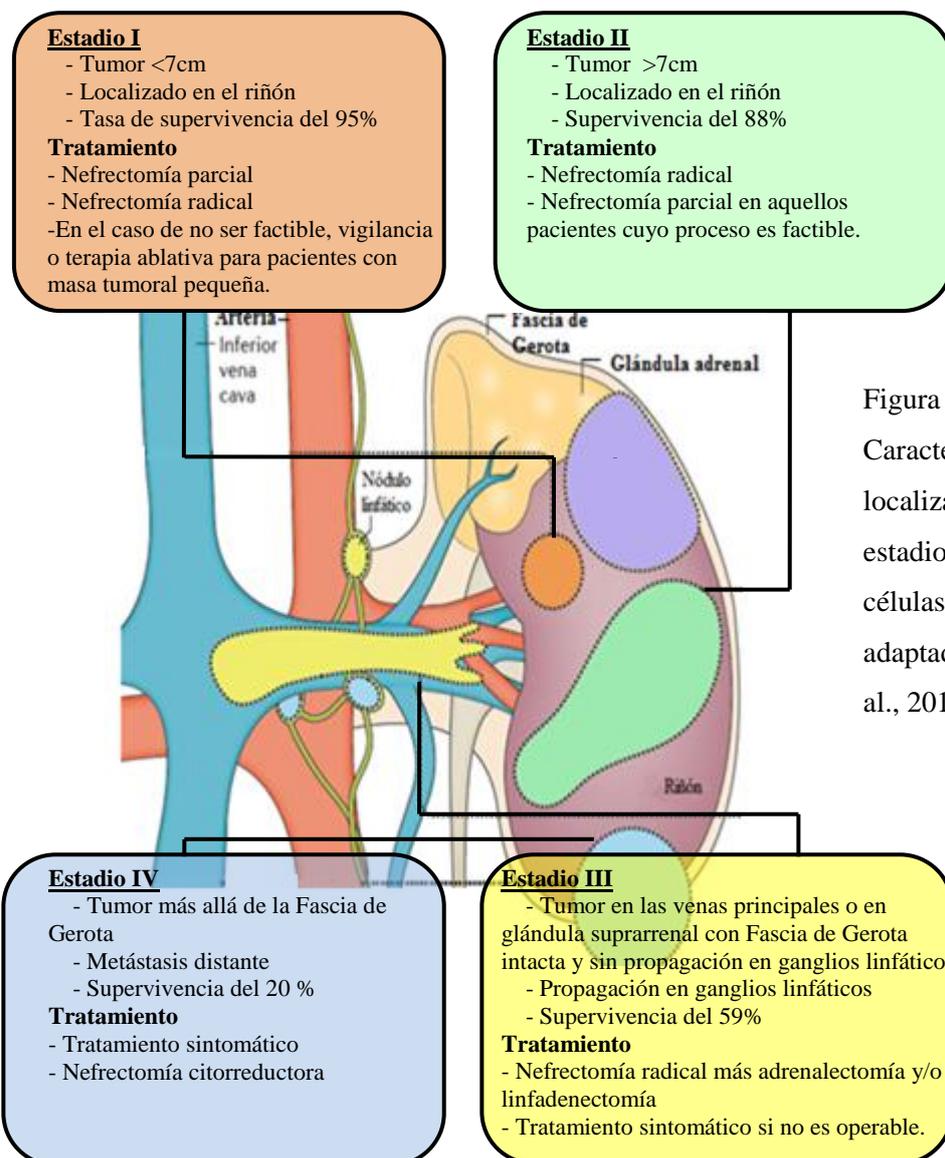


Figura 4. Características y localización de los 4 estadios del cáncer de células renales. Figura adaptada de (Hsieh et al., 2017).

4.1.1 Estadio I

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección con alta probabilidad de curación para el CCR en estadio I. La resección, denominada nefrectomía, puede ser parcial o radical. La nefrectomía radical se basa en la extirpación completa del riñón, el tejido adiposo que rodea a éste, la glándula suprarrenal y los ganglios linfáticos adyacentes (Hsieh et al., 2017; Ljungberg et al., 2010a). En ocasiones, la glándula suprarrenal no se extirpa, ya que el cáncer a veces se localiza en la parte inferior del órgano. La nefrectomía parcial se emplea cuando el tumor no es mayor que 7 cm de ancho. A largo plazo, se ha demostrado que los resultados de la nefrectomía parcial y radical son similares, y el gran beneficio de la nefrectomía parcial es que el paciente mantendrá su función renal. Como cualquier cirugía mayor, este procedimiento tiene riesgos, como, reacciones adversas debido a la anestesia, hemorragias, coágulos sanguíneos e infecciones. Entre otros riesgos se encuentran, daño a los órganos internos y a los vasos sanguíneos durante la cirugía, neumotórax, hernia incisional, expulsión de orina hacia el abdomen (después de la nefrectomía parcial), etc. (“American cancer society,” 2017).

Cuando por algún motivo (estado de salud, edad,...), los pacientes no pueden someterse a intervención quirúrgica, utiliza un tratamiento paliativo para mantener controlado el crecimiento tumoral, como la radioterapia de haz externo (RHE) o la embolización arterial (“Tratamiento cáncer de células renales en estadio I - National Cancer Institute,” 2018). La RHE es un tipo de radioterapia que consiste en la utilización de un acelerador lineal que genera un haz de rayos X de muy alta energía que penetra desde fuera hacia el interior del organismo, focalizándose en el área en el que se encuentra el tumor para su erradicación. Sin embargo, esta terapia también puede dañar células y tejidos sanos cercanos al área de tratamiento, apareciendo efectos secundarios como cambios en el color de la piel y pérdida de pelo en el lugar de la irradiación de los rayos, además de diarrea, fatiga, incluso un segundo tumor (American Society of Clinical Oncology, 2018). Los efectos secundarios, generalmente, aparecen a las dos o tres semanas del inicio de la radioterapia (“Opciones de tratamiento | Cancer.Net,” 2017). La radioterapia no es tan efectiva en el cáncer renal, ya que provoca daño al riñón sano, por lo que sólo se emplea para aquellos pacientes que no puedan someterse a cirugía (“American cancer society,” 2017). Por otra parte, la embolización arterial es un tipo de procedimiento basado en el impedimento del suministro de sangre al tumor. Consiste en una pequeña incisión en la que se coloca un catéter flexible en una de la arteria cercana al tumor. En este catéter se introducen partículas de esponja que bloquean el flujo de sangre hacia el tumor (“Embolización arterial - National Cancer Institute,” n.d.). Otros tipos de tratamientos para aquellos tumores no quirúrgicos son: Ablación por radiofrecuencia (RFA) y Crioablación. La RFA consiste en una corriente eléctrica administrada mediante una aguja para destruir el tumor (“Opciones de tratamiento | Cancer.Net,” 2017). La crioablación se basa en la congelación de las células cancerosas mediante una sonda de metal que se inserta a través de una pequeña incisión.

4.1.2 Estadio II

La resección radical es el tratamiento aceptado y, a menudo curativo para el cáncer de células renales en estadio II. La operación incluye la extirpación del riñón, la glándula suprarrenal, la grasa perirrenal y la fascia de Gerota, con linfadenectomía regional o sin ella (disección de ganglios linfáticos) (SEOM, 2017). Se ha administrado RHE antes o después de la nefrectomía, pero no hay pruebas que verifiquen la mejoría de la supervivencia en comparación con los resultados de la cirugía sola, aunque podría ser beneficiosa para determinados pacientes con tumores más extensos. Para aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía, la embolización arterial puede ser una gran opción para paliar síntomas (“Tratamiento del cáncer de células renales en estadio II- National Cancer Institute,” 2018).

4.1.3 Estadio III

Como en los anteriores estadios, la principal estrategia terapéutica es la cirugía, pero en este caso siempre se trata de una nefrectomía radical en la cual se extirpa todo el riñón afectado, la glándula suprarrenal y el tejido graso que rodea al riñón. En la cirugía también se elimina aquel tejido cercano que haya sido invadido, como los ganglios linfáticos más cercanos (linfadenectomía) (SEOM, 2017; “Tratamiento cáncer de células renales estadio III - National Cancer Institute,” 2018). Es frecuente el uso de radioterapia antes (para la reducción del tamaño del tumor) o después de la cirugía (para asegurar la completa erradicación de las células tumorales). Debido a que en esta fase, el cáncer está bastante avanzado, no se pueden descartar posibles micrometástasis y es posible que los oncólogos decidan utilizar un tratamiento con fármacos antineoplásicos. Existe bastante controversia sobre el posible beneficio de utilización de fármacos en esta etapa, puesto que suelen ser fármacos con efectos adversos que disminuyen la calidad de vida de los pacientes y no existen evidencias científicas de que mejoren la supervivencia al impedir posibles recidivas (“National Cancer Institute,” n.d.).

4.1.4 Estadio IV

Entre el 25-30 % de los pacientes con cáncer renal presentan metástasis regionales o distantes en el momento del diagnóstico (estadio IV) y, a pesar de los avances en los últimos años, muchos de estos pacientes no superan la enfermedad. Únicamente el 12% de pacientes con CCR metastásico sigue con vida 5 años después del diagnóstico. Además, un tercio de los pacientes con cáncer renal localizado eventualmente desarrollan metástasis (Hsieh et al., 2017; Siegel et al., 2018; Wong et al., 2017). Por lo tanto, el objetivo del tratamiento en este estadio es prolongar la vida del paciente. La selección sobre el tratamiento más adecuado dependerá de muchos factores, como de la extensión del tumor, el estado general de la salud de la persona, incluso del tratamiento previo utilizado y el sitio de recidiva, así como las consideraciones del paciente (“Tratamiento del cáncer de células renales en estadio IV - National Cancer Institute,”

2018). En los casos donde el tumor principal y metastásico pueden ser extirpables, la cirugía para extirpar tanto el riñón como su metástasis es una buena opción si el estado de salud del paciente es el adecuado (“Opciones de tratamiento - American Cancer Society,” 2017). Si el tumor principal es extirpable, pero el cáncer se ha propagado ampliamente a otro lugar, la cirugía aún podría ser viable para la extracción del tumor principal, junto con una terapia sistémica para intentar eliminar las metástasis.

La radioterapia se utiliza relativamente poco en este estadio, la mayoría de las veces se emplea como tratamiento paliativo. La forma principal de tratamiento en este estadio es la terapia farmacológica, utilizando fármacos que tras su administración, llegan al torrente sanguíneo y, así, a todas las partes del organismo. De esta forma, se intenta que el tratamiento alcance a las células cancerosas que se han propagado a órganos más allá del riñón. El objetivo principal de estos fármacos es intentar eliminar a las células cancerosas extendidas por el organismo. En el siguiente apartado se hablará de forma más extendida de la terapia farmacológica.

Junto con el tratamiento para eliminar los tumores, el paciente puede beneficiarse del uso de tratamientos para la sintomatología. La embolización del tumor y la RHE pueden ayudar en la paliación de los síntomas que causa el tumor primario o incluso la metástasis en otros lugares, tales como los huesos. Como objetivo del tratamiento en este estadio, es muy importante controlar el dolor del paciente para intentar mantener su calidad de vida, tratamiento que, generalmente, no suele interferir con el tratamiento anticanceroso.

4.2. Tratamiento Farmacológico del cáncer renal

La terapia con medicamentos del CCR fue muy limitada hasta principios del siglo XXI (Figura 5) (Hsieh et al. 2017). Antes del 2005, solamente se utilizaban dos fármacos para tratar el CCR, interleuquina-2 e interferón alfa. Estos fármacos producen muchos efectos adversos y solamente un porcentaje muy bajo de pacientes responden bien a estos tratamientos, siendo la supervivencia media de aproximadamente solamente 15 meses desde el diagnóstico de metástasis. Con la introducción de la terapia dirigida, iniciada con sorafenib y sunitinib, y seguido con los nuevos fármacos inmunoterápicos, la supervivencia de los pacientes con CCR metastásico ha aumentado de forma significativa, siendo superior a los 2 años y medio de media desde el diagnóstico (Hsieh et al. 2017).

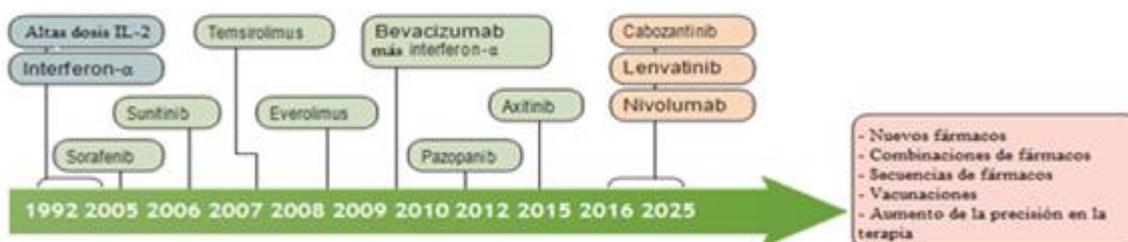


Figura 5. Esquema de la evolución histórica de la terapia farmacológica del carcinoma de células renales. Figura adaptada de (Hsieh et al., 2017).

El tratamiento farmacológico de CCR se puede clasificar en:

- 1) Quimioterapia citotóxica
- 2) Terapia dirigida
- 3) Inmunoterapia

En la figura 6 se muestra un esquema con los fármacos clasificados según sean de primera, segunda o tercera línea de tratamiento.

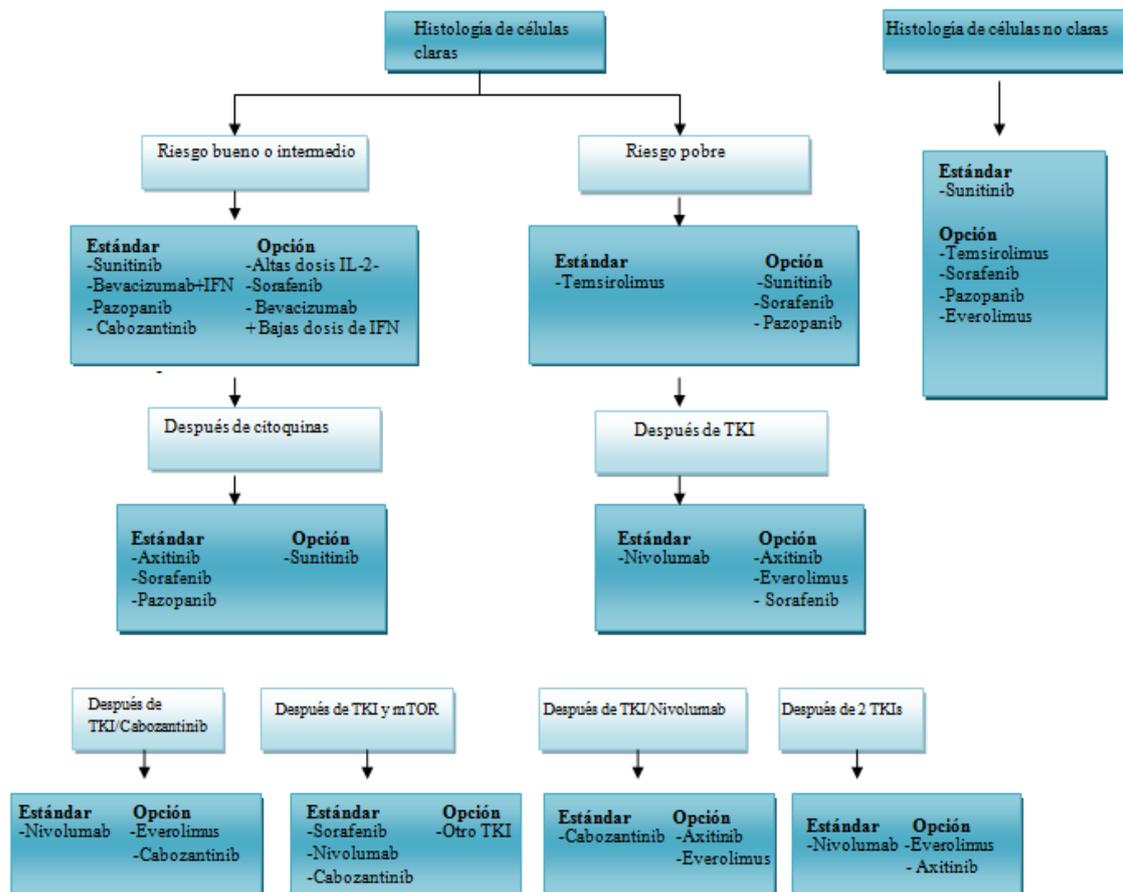


Figura 6. Esquema de la clasificación de los fármacos de primera, segunda o tercera línea de tratamiento para el cáncer renal de células claras. Figura adaptada de (Perez, 2017).

4.2.1. Quimioterapia citotóxica

La quimioterapia citotóxica, conocida normalmente como quimioterapia, utiliza fármacos citotóxicos para intentar erradicar el tumor (“Quimioterapia para el cáncer de riñón - American Cancer Society,” 2017). La quimioterapia ataca a aquellas células con alta velocidad de división, por lo que actúan frente a las células cancerosas. Sin embargo, otras células en el cuerpo también se dividen rápidamente, tales como aquellas en la médula ósea, el epitelio de órganos como del sistema digestivo, así como los folículos pilosos. Estas células también son propensas a verse afectadas por la quimioterapia, lo que ocasiona efectos secundarios. Estos

efectos secundarios dependen del tipo de medicamento, la cantidad administrada y la duración del tratamiento. Algunos posibles efectos secundarios son: Caída de pelo, úlceras en la boca, pérdida de apetito, náuseas y vómitos, diarreas o estreñimiento, aumento de la probabilidad de infecciones por la disminución en los niveles de glóbulos blancos, hematomas o sangrados por bajada en el nivel de plaquetas, cansancio por la disminución en glóbulos rojos. Dado que el cáncer renal se desarrolla a partir de los túbulos proximales, presentan elevados niveles de expresión de la proteína de multiresistencia farmacológica, la glicoproteína P, por lo que el cáncer renal suele ser resistente a la mayoría de las quimioterapias. La glicoproteína P es una proteína que forma un canal en la membrana plasmática de las células provocando la expulsión del fármaco fuera de la célula generando así, el mecanismo de resistencia frente a la quimioterapia (Ruiz et al., 2002). La quimioterapia parece ser eficaz tan solo cuando se combinan los fármacos citotóxicos 5-fluorouracilo (o su profármaco capecitabina), floxuridina, gemcitabina, con medicamentos de terapia dirigida, inmunoterapia o ambos (Ljungberg et al., 2010a). Existen varios ensayos clínicos en el que se han evaluado la combinación de quimioterapia con citoquinas. Por ejemplo, un ensayo de fase III (NCT00053807) evaluó la combinación de **Interleucina-2, interferón alfa y 5-fluorouracilo en comparación con el tratamiento de pacientes sometidos a cirugía para el cáncer de riñón** (Aitchison et al., 2014). El 35% no completó el tratamiento debido a la toxicidad y el 58,8% recayeron o murieron, por lo que lo autores concluyen que no hay beneficio en la combinación. Por tanto, la quimioterapia no suele ser buena elección para el tratamiento del cáncer de células renales por lo que ha sido necesario la investigación de otros tipos de terapia para combatir esta enfermedad.

4.2.2. Terapia dirigida

La terapia dirigida consiste en el uso de medicamentos contra moléculas específicas que presentan las células cancerosas. La terapia dirigida está formada por fármacos antiangiogénicos y fármacos inhibidores de mTOR (“Opciones de tratamiento | Cancer.Net,” 2017).

4.2.2.1 Antiangiogénicos

Algunas de las terapias dirigidas impiden la actividad de enzimas específicas, como las quinasas, moléculas dianas en el tratamiento del CCR. Las quinasas o también denominadas fosfotransferasas, son enzimas que transfieren un grupo fosfato desde moléculas donadoras a sustratos específicos. Dentro de estas enzimas, destacan las tirosin quinasas (TK) que catalizan la transferencia del grupo fosfato desde ATP a un residuo de tirosina en la proteína diana. Las TK pueden encontrarse ancladas en la membrana plasmáticas formando parte de un receptor (receptores de tirosina quinasas) o encontrarse en el citoplasma (tirosina quinasas no receptoras). Son componentes esenciales de las vías de transducción de señales, tanto

intercelulares como intracelulares (Gotink, Verheul, 2010). Están implicadas en diversos procesos celulares, como el crecimiento celular, la diferenciación celular y el metabolismo. Ejemplos de TK son el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). El VEGFR está implicado en el crecimiento y desarrollo tumoral, especialmente en el caso del CCR, objetivo de este trabajo. Este receptor es activado por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Tras su activación, dará lugar a una serie de cascadas de fosforilación de proteínas, que activan diferentes procesos celulares, como proliferación celular, aumento de glucólisis, y angiogénesis, entre otros. La angiogénesis, el proceso de generación de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso fundamental para el cáncer. Para que las células tumorales proliferen, requieren el aporte de nutrientes y oxígeno que llegan a través de la sangre. Conforme la masa tumoral crece, se necesita la angiogénesis para que las células tumorales tengan suficiente aporte de nutrientes y de oxígeno, y de ese modo, continuar con su proliferación descontrolada (Barquet, 2015; Gotink, Verheul, 2010). Por ello, en la última década, la investigación de nuevos fármacos para el tratamiento del CCR ha estado centrada en la producción de fármacos antiangiogénicos que forman parte de lo que se conoce como terapia dirigida.

Los antiangiogénicos o inhibidores de la angiogénesis son fármacos que impiden la formación de vasos sanguíneos evitando el crecimiento del tumor. Éstos inhiben a diferentes TK receptoras como VEGFR, receptores de factores de crecimiento de hepatocitos (MET), FGFR (Hsieh et al., 2017; Sunitinib - Universidad de Navarra, 2009), con lo que no se produce la transducción de señales en las que están implicados y, por tanto, se bloquean procesos que son fundamentales para el crecimiento tumoral, como la angiogénesis (Figura 7). Los fármacos antiangiogénicos aprobados en España para el tratamiento del CCR son: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Tivozanib y Bevacizumab. Este grupo de fármacos presentan reacciones adversas comunes entre las que destacan: hipertensión, diarreas, náuseas, fatiga, pérdida de peso, erupciones cutáneas en manos y pies, tromboembolismo, alopecia e infecciones como neumonitis (Choueiri, Motzer, 2017; Hsieh et al., 2017). Son fármacos que deben ser utilizados con extrema precaución en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca y con historia de prolongación del intervalo QT (Beardo, Juárez, n.d.). A continuación se hablará brevemente de cada uno de ellos.

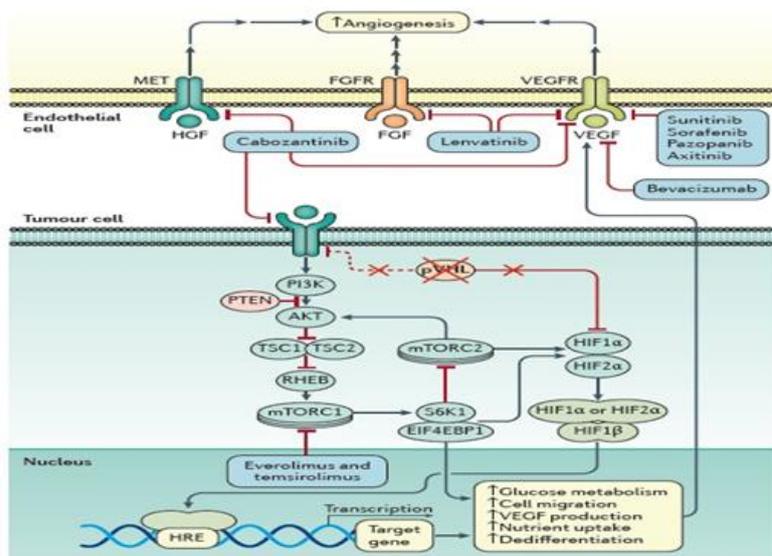


Figura 7. Esquema de los puntos de acción de los principales fármacos utilizados en la terapia dirigida contra el carcinoma de células renales. Figura adaptada de (Hsieh et al., 2017).

Sorafenib: es un inhibidor multiquinasa con actividad antiproliferativa y antiangiogénica (“CIMA,” 2018, “DailyMed,” 2017; Randrup et al., 2017; Sheng et al., 2016; SEOM, 2017). Fue el primer fármaco aprobado de este grupo, en el 2005. En España está indicado para el tratamiento de CCR en pacientes previamente tratados con interferón alfa o interleuquina-2, o en pacientes que no pueden recibir estos fármacos. A parte de las reacciones adversas comunes del grupo terapéutico, este fármaco puede producir graves reacciones como infarto de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis (“CIMA,” 2018; Gonzalez del Baamonde, Aranzazu, 2018; Hsieh et al., 2017; Ljungberg et al., 2010a; Beardo, Juárez, n.d.; Randrup et al., 2017; Sheng et al., 2016).

Sunitinib: es otro inhibidor de múltiples tirosin quinasa, con actividad antitumoral, antineoangiogénica y antimigración tumoral descritas (“CIMA,” 2018, “DailyMed,” 2017; Ljungberg et al., 2010a; Beardo, Juárez, n.d.; Randrup et al., 2017; Sheng et al., 2016). Su aprobación comercial fue poco después del sorafenib y rápidamente se convirtió en uno de los fármacos usados en primera línea para el tratamiento del CCR. Es de los fármacos actuales que ha demostrado mejor eficacia, al prolongar la supervivencia de los pacientes, con una supervivencia media de más 25 meses. Las reacciones adversas graves más importantes que se han descrito son: infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatotoxicidad y hemorragia (“CIMA,” 2018; Hsieh et al., 2017; Randrup et al., 2017; Sheng et al., 2016).

Pazopanib: es un potente inhibidor de receptores tirosin quinasa con alta actividad antiangiogénica. Es uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento del CCR (“Aemps,” 2018; Ljungberg et al., 2010a; Beardo, Juárez, n.d.). La reacciones adversas más graves que han sido identificadas son: accidente isquémico transitorio, accidente cerebro vascular isquémico,

isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral (“CIMA,” 2018; Hsieh et al., 2017).

Axitinib: es un potente y selectivo inhibidor del VEGFR. Es un fármaco utilizado como segunda línea en CCR, cuando no hay respuesta a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas. Las reacciones adversas más graves que se han detectado hasta el momento son: insuficiencia cardíaca, alteración tiroidea, acontecimientos tromboembólicos arteriales, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia (“CIMA,” 2018; Hsieh et al., 2017).

Cabozantinib: Es un inhibidor de múltiples receptores tirosin quinasa implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la progresión metastásica del cáncer (“CIMA,” 2018; Cochín et al., 2017; Mendiratta et al., 2017; SEOM, 2017). Ha sido utilizado como segunda línea de tratamiento tras la falta de respuesta a inhibidores de TK de primera línea. Sin embargo, el 21 de mayo de este año 2018, la Comisión Europea ha aprobado su uso como primera línea en toda Europa, incluyendo España. Es un fármaco que debe extremarse precauciones en pacientes con antecedentes de enfermedades digestivas (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.). Las reacciones adversas graves que han sido descritas son: problemas digestivos (como perforaciones), alteraciones de diferentes parámetros (electrolíticas, glucosa, colesterol,...), problemas del sistema respiratorio (como derrame pleural) (“CIMA,” 2018; Hsieh et al., 2017).

Lenvatinib: es un inhibidor selectivo del VEGFR y FGFR, con propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas (“CIMA,” 2018). En Europa no está indicado para el tratamiento del CCR, pero sí que está aprobado por la FDA para el tratamiento de CCR en combinación con everolimus tras el fracaso del tratamiento con otros inhibidores de TK (FDA, 2016). Las reacciones adversas graves que se han descrito son: insuficiencia renal e infecciones urinarias, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, la hemorragia tumoral intracraneal, insuficiencia hepática y alteraciones sanguíneas (“CIMA,” 2018).

Tivozanib: es un inhibidor selectivo de VEGFR (“CIMA,” 2018; Molina et al., 2018; Saes, Eskens, 2017). Está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado y para pacientes que hayan sido tratados previamente con citoquinas pero no con inhibidores del VEGFR ni de la vía mTOR. En España se ha autorizado recientemente (09/04/2018) tras los resultados obtenidos en un ensayo clínico de fase III (NCT01030783) en el cual comparaban tivozanib con sorafenib (Molina et al., 2018). Tivozanib aumentó la supervivencia libre de progresión de los pacientes con respecto a sorafenib (11,9 meses versus 9,1 meses de sorafenib). Sin embargo, la mediana de supervivencia global fue similar en ambos grupos de tratamientos, 28.8 meses para tivozanib y 29.3 meses para sorafenib. Tivozanib presentó un perfil de seguridad más favorable en comparación con otros TKI, con una baja

incidencia de eventos adversos relacionados con su clase, como diarrea, astenia y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

Bevacizumab: a diferencia de los anteriores, no se trata de un inhibidor de TK, sino de un anticuerpo monoclonal contra el VEGF, evitando su unión al receptor y, por tanto, impidiendo su efecto. La neutralización de este factor de crecimiento provoca una regresión de la vascularización tumoral e inhibe la angiogénesis, impidiendo así el crecimiento tumoral. Está indicado, siempre en combinación con interferón alfa, como primera línea para el tratamiento del CCR. En ensayos clínicos ha demostrado que la combinación prolonga de forma marcada la supervivencia de los pacientes (media de más de 23 meses), pero su utilización está limitada por los efectos adversos que puede producir (SEOM, 2017). La combinación con otros fármacos anticancerosos (paclitaxel, sunitinib, cetuximab,...) debe realizarse con extrema precaución porque se han notificado casos mortales debido a neutropenias, anemia hemolíticas muy severas (Beardo, Juárez, n.d.). Las reacciones adversas más graves son: sepsis, perforaciones gastrointestinales, hemorragia pulmonar, tromboembolismo arterial (Beardo, Juárez, n.d.; SEOM, 2017).

4.2.2.1.1 Resistencias a inhibidores de tirosin quinasa

Tabla 2. Anormalidades y alteraciones que contribuyen a algunos mecanismos de resistencia a los inhibidores de tirosin quinasa en cáncer de células renales. Tabla de (Bielecka et al., 2014).

Nombre del proceso	Tipo de célula involucrada	Anormalidad	Resultado	Resistencia a los TKI desarrollados
Transición epitelial a mesenquimal	Células epiteliales sanas	Las células epiteliales polarizadas se convierten en células epiteliales móviles o en células con propiedades similares a las células madre	Escape de las células de su estructura biológica, tumorigénesis; resistencia adquirida	Todos aprobados: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib.
Secuestro lisosomal	Células CCRcc	Sunitinib se captura y almacena en compartimentos intracelulares (que no sean células CCRcc) en lugar de llegar a las células cancerosas	Bajas concentraciones de sunitinib en plasma y suero y finalmente en células CCRcc; concentraciones terapéuticas no alcanzadas	Solo sunitinib (demostrado hasta ahora; resistencia a otros TKI posibles).
Aumento de la cobertura de pericitos de los vasos tumorales	Células perivasculares y células del músculo liso vascular	Proceso estabilizado de formación anormalmente complicado del sistema vascular; tumorigénesis	Angiogénesis excesiva de CCRcc, tipo de tumor más agresivo	Todos aprobados: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib
Interruptor angiogénico	Células vasculares	Crecimiento excesivo multifactorial del sistema vascular tumoral	Progresión de CCRcc	Todos aprobados: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib
Acumulación de células derivadas de médula ósea	Células progenitoras vasculares; monocitos, proangiogénicos; VEGFR; células mieloides	Acumulación de células derivadas de la médula ósea dentro y alrededor del tumor; nuevos vasos sanguíneos que irrigan el tumor que surge.	Adaptación de CCRcc a condiciones de hipoxia; tumorigénesis.	Todos aprobados: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib

La resistencia a los medicamentos es uno de los problemas más importantes en las terapias contra el cáncer y es responsable de la mayoría de las recaídas o de causas de muerte. Existen varios mecanismos involucrados a la resistencia a inhibidores de TK (tabla 2). Uno de los mecanismos involucrados en la resistencia al tratamiento podría ser que la inhibición de las vías mediadas por VEGFR que producen los inhibidores de TK puede que no sea suficiente para inhibir por completo a las vías de señalización implicadas en la angiogénesis y, como resultado, los tumores pueden crecer y progresar a pesar de la inhibición de esta ruta (Gotink, Verheul, 2010).

Entre otros de los mecanismos, elevados niveles de ATP intracelular (iATP) han sido asociados con resistencia a los inhibidores de TK (Wang et al., 2017). Se sabe que la resistencia a múltiples fármacos depende del ATP, ya que éste se utiliza como fuente de energía para expulsar fármacos fuera de las células cancerosas a través de transportadores. Se ha demostrado que las células cancerosas tienen niveles más elevados de ATP intracelular que las no cancerosas *in vitro*. Además, las líneas celulares de cáncer resistentes a fármacos exhiben niveles de iATP aún mayores que las líneas celulares de cáncer no resistentes (Wang et al., 2017).

Otro mecanismo de resistencia según (Huang et al., 2013) son las denominadas células madre del cáncer (CSC). Las CSC, se definen como células ubicadas dentro de tumores y que poseen características de las células madre normales, principalmente la capacidad de regeneración. Según los resultados de este artículo, demuestran que las propiedades de las CSC en cáncer renal de células claras pueden desempeñar un papel muy importante en la tumorigénesis, angiogénesis tumoral excesiva y la resistencia a los fármacos (Huang et al., 2013).

Las células derivadas de la médula ósea (BMDC) modulan la expresión de una amplia variedad de citocinas, factores de crecimiento, enzimas (principalmente proteasas), etc. Se reclutan a los tejidos como resultado de la aparición de hipoxia, que a su vez es causada por regresión vascular (Pàez-Ribes et al., 2009). Esto último ocurre debido a la terapia antiangiogénica, principalmente utilizando TKI. El problema relacionado con los BMDC es que poseen la capacidad de crear nuevos vasos sanguíneos que irrigan el tumor que surge. Esto significa que la hipoxia, desencadenada en respuesta al efecto antiangiogénico por los TKI, contribuye a la adaptación del tumor a sus condiciones por medio de BDMCs.

Otro de los mecanismos resistencias, se debe al propio efecto antiangiogénico. Los medicamentos antiangiogénicos pueden provocar la contracción del vaso sanguíneo del tumor y reducir el flujo sanguíneo, lo que provoca una falta de oxígeno en el tumor. Las células hipóxicas dentro de los tumores son extremadamente resistentes a las terapias, ya que su capacidad de supervivencia está aún más aumentada debido a la respuesta adaptativa celular a la

hipoxia controlada por el factor de inducción de la hipoxia (HIF-1 α) (Zhu et al., 2017). HIF-1 α es el inductor de VEGF que desempeña un papel clave en la angiogénesis tumoral. Además es un factor de transcripción que media las respuestas adaptativas de las células tumorales a la hipoxia, al regular una serie de genes implicados en la captación de glucosa, el metabolismo y la proliferación celular, lo que dificulta la eficacia de los TKI e induce la resistencia a los medicamentos (Zhu et al., 2017). Además, HIF-1 α se estabiliza en células en hipoxia, lo que conduce a la activación del gen MDR1 (gen de resistencia a múltiples fármacos), éste codifica a la glucoproteína P que puede disminuir la concentración intracelular de algunos fármacos y es la principal resistencia a la quimioterapia como hemos visto en su apartado correspondiente.

4.2.2.2 Inhibidores mTOR

Los inhibidores de mTOR (Everolimus y temsirolimus) son fármacos que inhiben a una proteína determinada llamada mTOR (del inglés *mammalian Target of Rapamycin*). mTOR es una quinasa que participa en la regulación de la síntesis y degradación proteica, de la glucólisis, del citoesqueleto y del ciclo celular, entre otros (Pérez, 2011) (figura 7) (“CIMA,” 2018, “Opciones de tratamiento | Cancer.Net,” 2017). A nivel molecular, los inhibidores de mTOR (everolimus y temsirolimus) forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. Este complejo se une e inhibe a mTOR, dando lugar a la parada del ciclo celular (al alterar expresión de proteínas implicadas en ciclo celular como c-myc y ciclina D), alteraciones metabólicas (al alterar expresión de proteínas involucradas en metabolismo) y efecto antiangiogénico (al impedir expresión de VEGF), produciéndose una parada del crecimiento tumoral (“CIMA,” 2018; Ljungberg et al., 2010a; Beardo, Juárez, n.d.). Estos fármacos pueden producir las siguientes reacciones adversas: infecciones (al disminuir la proliferación de los linfocitos), hipersensibilidad al principio activo, hiperglucemia, cefaleas, diarreas, tos, disnea, hipertensión, complicaciones en la cicatrización, entre otras (Hsieh et al., 2017; SEOM, 2017). La administración conjunta de temsirolimus e IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o antagonistas del calcio puede provocar edema angioneurótico, que se caracteriza por una rápida tumefacción de la piel, mucosas y tejidos submucosos (“MedlinePlus,” 2018).

Everolimus es un fármaco para el tratamiento del CCR de segunda línea, cuando no hay respuesta a inhibidores de TK. Temsirolimus es un fármaco de primera línea para el tratamiento del CCR, pero para aquellos pacientes que presentan 3 de los siguientes factores de riesgo: menos de 1 año entre el momento del diagnóstico inicial de CCR, estado funcional de Karnofsky de 60 ó 70 (escala para valorar la capacidad del paciente para realizar tareas cotidianas), nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad, niveles de calcio corregido por encima de 10 mg/dl, deshidrogenasa láctica >1,5 veces el límite superior de la normalidad, y más de un órgano afectado por metástasis.

4.2.2.2.1 Resistencias a inhibidores de mTOR

Recientemente, se ha demostrado que la falta de respuesta de temsirolimus se produce por la alteración en los niveles de expresión de integrina $\alpha 5$ y $\beta 3$, junto con un cambio funcional en las moléculas de integrina. Las integrinas son moléculas de superficie celular transmembrana compuestas de subunidades α y β específicas que están intrincadamente involucrados en el contacto célula-célula y célula-matriz y son reguladores importantes de la adhesión celular y la migración (Burkin, Fontelonga, 2015; Engl et al., 2018). Durante la desdiferenciación neoplásica, las integrinas modifican las vías de señalización intracelulares, provocando que las células comiencen la progresión metastásica. Entre las vías que modifican las integrinas, se encuentra la activación de la vía de señalización de Akt, que podría explicar la resistencia a temsirolimus.

Otro de los mecanismos de resistencia se debe a que mTOR consta de dos complejos, denominados mTORC1 y mTORC2. mTORC1 es sensible a los inhibidores de mTOR, pero mTORC2 es resistente (Kornakiewicz et al., 2014). Los datos afirman que cuando se produce la inhibición de mTORC1 por los fármacos inhibidores, la resistencia puede ser impulsada por la activación de mTORC2. mTORC2 activa AKT y HIF2 α y, por lo tanto el efecto antitumoral logrado con los inhibidores de mTORC1 se reduce. HIF1 α depende tanto de mTORC1 como de mTORC2, pero HIF-2 α depende únicamente de mTORC2. La incapacidad de los inhibidores selectivos de mTORC1 para disminuir la expresión de HIF-2 α es un posible mecanismo de resistencia (Kornakiewicz et al., 2014).

4.2.3. Inmunoterapia

Es un tipo de terapia biológica cuyo objetivo es potenciar la capacidad del sistema inmune para combatir el cáncer. Se emplean sustancias producidas por el cuerpo o fármacos sintetizados en un laboratorio para estimular, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra la enfermedad. Hasta mediados de esta pasada década, la inmunoterapia con interleuquina-2 (IL-2) o interferón alfa (IFN- α) fue considerada como el tratamiento estándar para el CCR. Sus tasas de respuesta objetivas son relativamente bajas, aproximadamente del 15% (Song, 2017). Con la aparición de los inhibidores de TK a principios de este siglo, la inmunoterapia quedó algo desplazada, ya que no era demasiado efectiva comparada con los nuevos tratamientos investigados, los cuales tenían mejor perfil de tolerancia y mayor eficacia clínica. Sin embargo, tanto IL-2 como IFN- α han seguido usándose en terapia porque a pesar de que eran pocos los pacientes que respondían a ella, aquellos en los que tenía efecto, la remisión de los tumores podía llegar a ser incluso completa. Actualmente, se está estudiando de nuevo la inmunoterapia, gracias a la investigación sobre los ICI como por ejemplo nivolumab y muchos que se

encuentran en ensayos clínicos. A continuación, se hablará de los fármacos de este grupo aprobados en el tratamiento del CCR.

Interleuquina-2: es una citoquina que participa en numerosos procesos celulares que permiten la puesta en marcha de los mecanismos de defensa y tolerancia inmune. Es secretada por los linfocitos T, células NK o las células dendríticas, una vez que éstas son activadas por la presencia de un agente extraño para el organismo. Mediante la secreción de esta citoquina, se induce la proliferación y activación de múltiples células de la inmunidad que ayudarán a combatir contra el agente extraño (Liao et al., 2011). La utilización de interleuquina-2 a dosis altas se usa para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, obteniéndose así una probabilidad de respuesta (reducción del tamaño tumoral) de entre el 12-20%, de los cuales la mitad obtienen una respuesta completa (desaparición completa del tumor) (Achkar et al., 2017; “Inmunoterapia, SEOM,” 2017; Mendiratta et al., 2017). Esta terapia tiene efectos secundarios graves como por ejemplo, hipotensión arterial, dificultad respiratoria, alteración en enzimas hepáticas entre otros, obligando a una vigilancia exhaustiva del paciente (“Inmunoterapia, SEOM,” 2017). Debido a estos efectos secundarios, el uso de IL-2 tiene limitaciones y solamente es de primera línea para aquellos pacientes con buen estado funcional, ausencia de metástasis óseas o del sistema nervioso central, nefrectomía previa y buena reserva cardiopulmonar para tolerar el tratamiento (“Inmunoterapia, SEOM,” 2017; Mendiratta et al., 2017).

Interferón alfa (IFN α): Los interferones son citoquinas, que son moléculas empleadas para la comunicación entre células. En el caso de los interferones, están implicados en la actividad del sistema inmunológico. IFN- α como monoterapia consigue respuestas relativamente bajas, de aproximadamente del 10 % con una duración de 11 meses de supervivencia junto con una disminución del 25% del riesgo de progresión tumoral (“Inmunoterapia, SEOM,” 2017; Mendiratta et al., 2017). Entre los efectos secundarios destacan síndrome pseudogripal, disminución de peso, alteración del sentido del gusto, anemia, leucopenia, alteraciones de la analítica hepática entre otros. El IFN- α causa menos efectos secundarios graves que la IL-2, pero no parece ser tan eficaz cuando se usa por sí solo (“Inmunoterapia para el cáncer de riñón,” 2017). Se usa con más frecuencia en combinación con bevacizumab, ya que se ha obtenido mayores tasas de respuesta y supervivencia sin progresión en comparación con la monoterapia con IFN α . La combinación de IFN- α con IL-2 ha sido ensayada en fase clínica, pero no parece haber un aumento de respuesta o supervivencia libre de progresión que IL-2 a dosis bajas (Négrier et al., 2008).

Nivolumab: Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2 como se muestra en la figura 8. La unión de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados en las células presentadoras de antígenos, tumores u otras células del microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Por tanto, inactiva estas células frente al tumor. Nivolumab bloquea la actividad de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. De esta forma se potencia la respuesta de los linfocitos T y se produce una disminución del crecimiento del tumor (“CIMA,” 2018, “Nivolumab (Opdivo®) - Seom,” 2013; Ochoa, Joseph, 2018). Está indicado como tratamiento de segunda línea para el tratamiento del CCR. Las reacciones adversas más frecuentes que puede producir son: fatiga (33%), erupción cutánea (20%), prurito (18%), diarrea (16%) y náuseas (14%). Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab (“CIMA,” 2018).

Recientemente la FDA ha aprobado una asociación de Nivolumab con Ipilimumab tras los resultados mostrados por un ensayo clínico de fase III, en el cual la combinación de estos anticuerpos aumentó la supervivencia media de los pacientes de forma significativa con respecto a los pacientes tratados con sunitinib (Robert. Motzer et al., 2018). Ipilimumab es un fármaco que inhibe al punto de control inmunológico CTLA-4. CTLA-4 activa señales que inhiben la activación de linfocitos T, por lo que su bloqueo con ipilimumab produce un aumento del número de Linfocitos T efectoras contra las células tumorales como se muestra en la figura 8. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales (“CIMA,” 2018; Ochoa, Joseph, 2018).

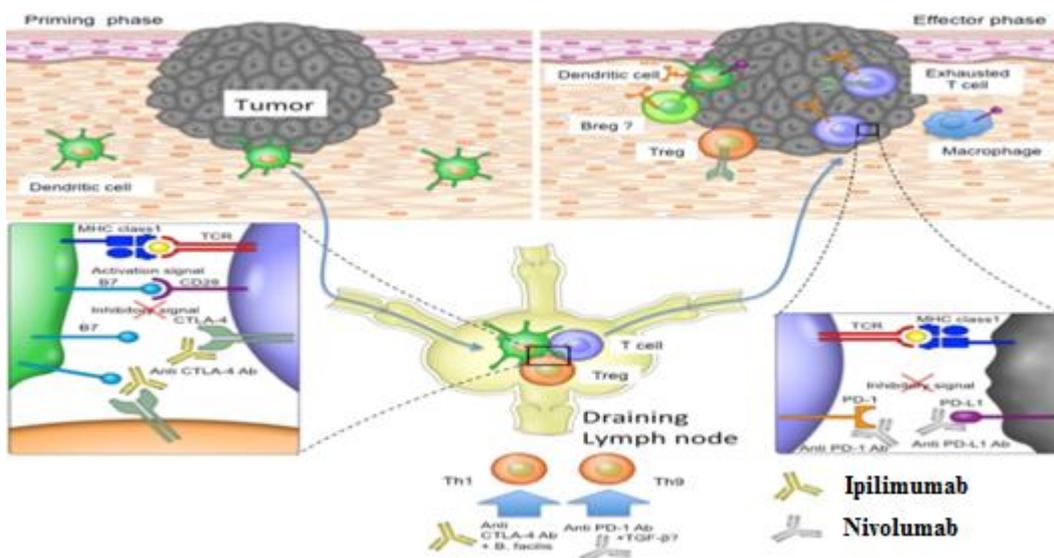


Figura 8. Esquema del mecanismo de acción de Nivolumab. Figura adaptada de (Seidel et al., 2018)

También recientemente la FDA ha acelerado el trámite para la aprobación comercial de la combinación entre avelumab con axitinib para pacientes con CCR sin tratamiento previo. Avelumab es un fármaco comercializado en América y en España para el carcinoma de Merkel metastásico, pero no incluye el carcinoma de células renales, por ello está en ensayos clínicos. Avelumab es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 (inmunoglobulina G1) dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Avelumab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre este y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T. Además avelumab ha demostrado que ejecuta la lisis de las células tumorales mediada por células NK por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (“CIMA,” 2018; FDA - Avelumab plus axitinib). Las reacciones adversas más frecuentes son: fatiga (32,4%), náuseas (25,1%), diarrea (18,9%), disminución del apetito (18,4%), estreñimiento (18,4%) entre otras. Actualmente hay un estudio de fase 3 cuya fecha de finalización se espera para enero de 2019 (NCT02684006). En este estudio se está comparando la combinación Avelumab- axitinib frente a sunitinib en pacientes con CCR. La seguridad de esta combinación fue comprobada previamente en un ensayo de fase I (Choueiri et al., 2018).

4.2.3.1 Resistencias a inhibidores de puntos de control

Los tumores pueden evolucionar para evadir la respuesta innata y adaptativa del sistema inmune lo que provoca que la terapia ICI sea ineficaz (Gajewski et al., 2013; Jenkins et al., 2018). Los mecanismos intrínsecos tumorales de evasión inmune incluyen alteraciones genéticas y epigenéticas para influir en la formación de nuevos antígenos, así como alteraciones en las vías de señalización celular que interrumpen la acción de las células T citotóxicas. Los mecanismos extrínsecos tumorales implican células estromales (células que forman el tejido conjuntivo) o inmunes no cancerosas que puede actuar con las células cancerosas para promover el crecimiento y la resistencia a ICI (Jenkins et al., 2018). Las alteraciones en los genes que codifican componentes del procesamiento y/o presentación de antígenos dificulta el reconocimiento de las células cancerosas por las células del sistema inmune. Por ejemplo, se ha descrito que la pérdida de expresión de la β 2-microglobulina (B2M), proteína que forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad MHC-I, impide que las células cancerosas puedan ser reconocidas por las células T citotóxicas, con lo que este tipo de células cancerosas podrían ser resistentes a la inmunoterapia actual (Jenkins et al., 2018; Zaretsky et al., 2016).

4.2.4 Nuevos fármacos en ensayos clínicos

Gracias a la importancia en la investigación de nuevos fármacos para el tratamiento del CCR, se está consiguiendo prolongar la supervivencia de los pacientes que son diagnosticados de esta enfermedad. Hay muchas moléculas en ensayos preclínicos y en ensayos clínicos de fase I y II, pero debido a la extensión de este trabajo, solo se contemplan aquellos fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase III. Además de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de medicamentos para el tratamiento del cáncer renal activo existen medicamentos que se utilizan como terapia para la prevención de metástasis en CCR localizado que ha sido eliminado por cirugía. Entre el 30 y el 40 % de pacientes que han sufrido nefrectomía para eliminar un CCR inicialmente localizado, acaban desarrollando metástasis. Por lo tanto, también es muy necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos adyuvantes para evitar la aparición del cáncer de nuevo.

Algunos de los conceptos utilizados para definir los resultados de los ensayos clínicos son:

- SG (supervivencia general): Es el período a partir de la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, en que los pacientes diagnosticados con la enfermedad todavía están vivos (“National Cancer Institute,” n.d.).
- DFS (supervivencia libre sin enfermedad) es el período que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante en el que el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad (“National Cancer Institute,” n.d.).
- SLP (supervivencia sin progresión) es el período de tiempo durante el tratamiento y después del mismo en el que el paciente de una enfermedad permanece vivo y la enfermedad no empeora.

4.2.4.1 Nuevos antiangiogénicos en ensayos clínicos avanzados

Neovastat (AE-941): Es un extracto de cartílago de tiburón que ha sido descrito como un inhibidor de la angiogénesis. Ha mostrado actividad anticancerosa tanto *in vitro* como *in vivo* (Dupont et al., 2002; González et al., 2001; Loprinzi et al., 2005). Neovastat inhibe la unión del VEGF a su receptor, bloqueando la angiogénesis. De esta forma, actúa evitando el crecimiento tumoral, al evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos (Falardeau et al., 2001). La seguridad y eficacia de Neovastat para el tratamiento de CCR fue inicialmente evaluada en un ensayo de fase II (CT/AE-941/002) en pacientes con tumores sólidos refractarios a terapia estándar o para quienes habían rechazado el tratarse con terapia estándar (Batist et al., 2002). Este ensayo se realizó en 22 pacientes que fueron divididos en dos grupos según la dosis de Neovastat: 60 ml/día (8 pacientes) y 240 ml/día (14 pacientes). Neovastat fue administrado oralmente en ambos grupos. El tiempo medio de supervivencia fue de 16.3 meses en pacientes tratados con neovastat 240 ml/día y de 7.1 meses en pacientes tratados con 60 ml/día (n=8). Los efectos adversos más graves observados fueron edema periférico en un edema que tuvo que

abandonar el tratamiento y un episodio de hipoglucemia en un paciente con diabetes de tipo II. El efecto adverso más frecuente fue la alteración del sabor (13.6%). A continuación de este ensayo, se realizó un ensayo en fase III (NCT00005995) analizando la relación entre las características clínicas y la supervivencia en 300 pacientes con CCR avanzado en quienes la inmunoterapia había fracasado (Escudier et al., 2007). La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con neovastat estuvo entre 3.5-15.6 meses, dependiendo del número de factores de pronóstico de riesgo que presentaban los pacientes, siendo el valor de supervivencia más bajo para aquellos con más factores de riesgo. En este estudio, los factores pronóstico de riesgo fueron el número de sitios metastásicos, el tiempo desde la nefrectomía hasta la enfermedad metastásica (menos de 2 años), elevados niveles de fosfatasa alcalina o de lactato deshidrogenasa (Escudier et al., 2007). Neovastat también ha sido evaluado en otros ensayos de fase III para otros tipos de cáncer (NCT00005838, NCT00026117), sin que tampoco haya demostrado mayor eficacia o aumento de la calidad de vida de los pacientes. Por ello, actualmente no se están realizando pruebas clínicas con este compuesto.

Dovitinib: Es un inhibidor del receptor de TK con actividad antineoplásica. Dovitinib se une e inhibe al VEGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) y FGFR receptores implicados en la proliferación y supervivencia de células tumorales (Choi et al., 2018). Es un estudio de fase III (NCT01223027) para comparar la seguridad y la eficacia de dovitinib frente a sorafenib en pacientes con carcinoma de células renales metastásico después del fracaso de terapias antiangiogénicas (Robert, Motzer et al., 2014). El grupo experimental recibió 500 mg de dovitinib (vía oral, diariamente con dos días de descanso cada 5 días de tratamiento) y el grupo control, 400 mg de sorafenib (vía oral, 2 veces al día) hasta fin del tratamiento (por motivos como aparición de toxicidad grave, muerte,...). 284 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de dovitinib y 286 al grupo de sorafenib. La mediana de SLP para el grupo de dovitinib y del sorafenib fueron 3,7 meses y 3,6 meses, respectivamente. La mediana de SG fue de 11 meses para ambos fármacos, por tanto, dovitinib mostró una actividad similar a la de sorafenib. Los eventos adversos comunes incluyeron hipertrigliceridemia, fatiga, hipertensión y diarrea en el grupo de dovitinib e hipertensión, fatiga, disnea y eritrodisestesia palmo-plantar en el grupo de sorafenib. Disnea en el grupo de dovitinib y sorafenib (6% y 5%, respectivamente) fue el evento adverso más grave. Como conclusión, dovitinib mostró un perfil de actividad y efectos adversos bastante similar a sorafenib.

Savolitinib: Es un inhibidor MET con actividad antineoplásica (“Savolitinib Heads for Phase III Trial in PRCC.,” 2017) Está siendo evaluado en un ensayo clínico de fase III (NCT03091192). Este estudio está diseñado para el tratamiento de pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales papilar metastásico (CCRP). El objetivo de este estudio es determinar si savolitinib es eficaz en el tratamiento de pacientes con CCRP, comparando con

sunitinib. Se espera la finalización del estudio para el 2021. Los efectos adversos más frecuentes que se han asociado a savolitinib son náuseas, fatiga, vómitos y edema (Choueiri et al., 2017).

4.2.4.2 Inmunoterapia en ensayos clínicos avanzados:

Girentuximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la anhidrasa carbónica IX, provocando la lisis celular tumoral. La anhidrasa carbónica IX es una glicoproteína que interviene en la regulación del pH celular. Esta enzima se encuentra altamente expresada en la superficie celular de las células de cáncer renal y cumple un papel importante para mantener un pH ácido extracelular que caracteriza a los tumores, necesario para la proliferación y metástasis tumoral (Chamie et al., 2017). Girentuximab inhibe a esta glicoproteína, con lo que produce un efecto tóxico sobre las células cancerosas (Supuran, 2017). Por otra parte, la unión antígeno-anticuerpo (anhidrasa carbónica IX-girentuximab) es reconocida por las células NK, las cuales liberan granzimas y perforinas que provocan la lisis celular de la célula tumoral (Figura 9).

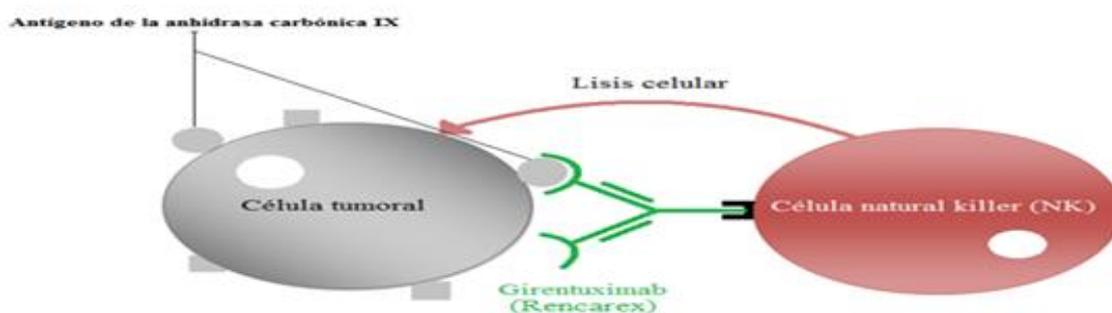


Figura 9. Mecanismo de acción de Girentuximab (Rencarex). La anhidrasa carbónica IX se expresa en la superficie celular del CCRcc, girentuximab va a inhibirla provocando la lisis celular tumoral. Figura adaptada de (“Phase III ARISER trial data – ASCO,” 2013)

El ensayo de fase III denominado ARISER (NCT00087022) evaluó la eficacia en el CCR no metastásico de este anticuerpo como terapia adyuvante (Chamie et al., 2017). En el ensayo se eligieron a pacientes adultos que se habían sometidos a nefrectomía parcial o radical para CCRcc, los cuales recibieron una dosis única de girentuximab 50mg la primera semana e infusiones intravenosas semanales de girentuximab 20 mg para la semana 2-24 o placebo (Donin et al., 2016). El objetivo del estudio fue estudiar la eficacia de girentuximab como terapia adyuvante para retrasar o evitar la aparición de cáncer recurrente. A un total del 864 pacientes (66% hombres, de entre 51 y 65 años) se les administró girentuximab (n=433) y a otros placebo (n=431) (Chamie et al., 2017). La mediana de SG nunca se alcanzó independientemente del tratamiento en el tiempo que duró el ensayo clínico (8 años). En ambos grupos, más del 70% de los pacientes estaban vivos al final del ensayo, mientras que más del 60% del grupo tratado con girentuximab y aproximadamente el 50% del grupo placebo presentaban cáncer recurrente (Chamie et al., 2017). Los eventos adversos relacionados con

fármacos ocurrieron en 185 pacientes (21,6%). Se produjeron eventos adversos graves en 72 pacientes (8,4%). Se produjo un evento adverso grave relacionado con el fármaco en un paciente que recibió placebo (Chamie et al., 2017). Como conclusión, Girentuximab no tuvo ningún beneficio clínico como tratamiento adyuvante para pacientes con CCRcc de alto riesgo. Debido a esta falta de eficacia, su desarrollo ha sido interrumpido.

Pembrolizumab (MK-3475): Es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Su mecanismo de acción es similar al de nivolumab, bloqueando PD-1 y, por tanto, favoreciendo la acción antitumoral de los linfocitos T (Figura 8). Es un medicamento comercializado en América y en España para diferentes tipos de carcinomas, pero no incluye el carcinoma de células renales, por lo que está en ensayos clínicos para el tratamiento de CCR. Actualmente se está realizando un ensayo clínico de fase 3 (NCT03142334) en el que se está evaluando la eficacia de este anticuerpo en el tratamiento de pacientes con CCR que han sido tratados mediante nefrectomía y tienen alto riesgo de desarrollar metástasis (no la presentan en el momento del diagnóstico o han sido eliminadas también por cirugía). El objetivo es evaluar la actividad de este fármaco para evitar la aparición de posibles metástasis en estos pacientes. Los pacientes recibirán 200mg de Pembrolizumab por vía intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, hasta un total de 17 ciclos. El grupo placebo recibirá solución salina por misma vía y pauta. Se estima que la fecha de finalización del estudio sea para 2022.

Atezolizumab: Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) con el mismo mecanismo que avelumab anteriormente comentado. Es un medicamento comercializado en América y España para diferentes tipos de carcinoma, no incluyendo el carcinoma de células renales, por lo que se encuentra aún en ensayos clínicos. En el estudio de fase III NCT03024996 (todavía reclutando pacientes) se pretende evaluar la eficacia y la seguridad de atezolizumab versus placebo en participantes con CCR que están en alto riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la nefrectomía. Los participantes del estudio recibirán o 1.2 g de atezolizumab en infusión intravenosa (grupo estudio) o solución salina (grupo placebo) cada 3 semanas (un ciclo) durante 16 ciclos. Se espera que este estudio finalice en 2024 (Hoffmann-La Roche, 2018).

Durvalumab y tremelimumab: Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Tiene el mismo mecanismo de acción que avelumab y atezolizumab, por lo que resumidamente, durvalumab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre este y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Se encuentra comercializado en América y está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, pero no para el CCR. Las reacciones adversas más

frecuentes fueron: fueron fatiga, dolor musculoesquelético, estreñimiento, disminución del apetito, náuseas, edema periférico e infección del tracto urinario (15%) (“FDA Approved Drug Products,” 2018). Las reacciones más graves fueron: lesión renal (4.9%), infección del tracto urinario (4.4%), dolor musculoesquelético (4.4%), daño hepático (3.3%), deterioro general de la salud física (3,3%). Por otra lado, tremelimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que estimula el sistema inmune para destruir las células cancerosas a través de la unión a la proteína CTLA-4, expresada en la superficie de los linfocitos T activados (“Tremelimumab - pharmaceutical technology,” 2015), es el mismo mecanismo que ipilimumab como se muestra en la figura 8. La combinación de tremelimumab y durvalumab está siendo evaluado como tratamiento adyuvante en pacientes que han sufrido nefrectomía como tratamiento de CCR localizado (NCT03288532). El objetivo de este estudio es evaluar si la monoterapia con durvalumab o la combinación de durvalumab y tremelimumab pueden mejorar la DFS o la SG de este tipo de pacientes. Se espera una finalización del estudio para diciembre del 2023.

Naptumomab (NAP): Es una proteína de fusión recombinante. Consiste en un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno 5T4, el cual está fusionado a una forma mutada de la enterotoxina E estafilocócica superantigénica (SEA / E-120), con actividades inmunomoduladoras y antineoplásicas. El anticuerpo 5T4 reconoce a una glicoproteína transmembrana. Esta proteína es expresada en trofoblastos de la placenta, pero no es expresada en tejidos adultos. Recientemente se ha descrito que esta glicoproteína se encuentra altamente expresada en diversos tipos de cáncer, incluyendo CCR (Elkord et al., 2015). La parte de anticuerpo de naptumomab se une a las células tumorales que expresan 5T4, y ésta unión es reconocida por linfocitos T citotóxicos que eliminarán a esas células tumorales. Por otra parte, SEA activa a los linfocitos T para su expansión y diferenciación en células efectoras. Por tanto, naptumomab tiene un mecanismo doble para la eliminación de células tumorales. Un estudio de fase III en 513 pacientes con CCR ha demostrado que la combinación de naptumomab con interferón no aumentó la eficacia de interferón (Hawkins et al., 2016). Se ha demostrado que los altos niveles de IL-6 se asocian con metástasis y corta supervivencia de pacientes con determinados tipos de cánceres, incluido el CCR (Blay et al., 1992). En niveles normales y bajos de IL-6, la enfermedad aún no ha inclinado el estado inmune hacia la supresión. Como consecuencia, se esperaría que aquellos pacientes con niveles de IL-6 bajos tengan las mejores posibilidades de responder a la inmunoterapia.

Isotretinoína: También denominado ácido 13-cis-retinoico (13-CRA) es un retinoide utilizado para el tratamiento de acné que se está estudiando para el tratamiento del cáncer debido a su capacidad para activar al receptor del ácido retinoico, promoviendo la apoptosis de las células cancerosas (“Isotretinoin - National Cancer Institute,” n.d.). A partir de datos preclínicos, hay evidencia de que el tratamiento combinado con IFN- α y retinoides puede dar como resultado

efectos antiproliferativos en comparación con cualquiera de los agentes administrados individualmente. En un ensayo de fase III (NCT00002737) fueron asignados aleatoriamente 320 pacientes, de los cuales 161 al tratamiento con IFN- α -2a solo y 159 a IFN- α -2a combinado con 13-CRA (Aass et al., 2005). La duración media de la terapia fue de 3 meses para el grupo de combinación y de 4 meses para el grupo de IFN- α -2a. El tratamiento se tuvo que detener por la progresión de la enfermedad en el 59% de los pacientes o por la toxicidad en el 19%. Para aquellos pacientes, concretamente 155, que fueron tratados menos de 3 meses se les suspendió el tratamiento por la progresión de la enfermedad en 107 de ellos y toxicidad en 38. Para los pacientes (n= 158) que fueron tratados más de 3 meses, sólo 39 completaron la terapia. Los efectos adversos más prevalentes fueron malestar general (91%), anorexia (72,2%), náuseas/vómitos (57,2%). Los pacientes que fueron tratados con la combinación experimentaron estomatitis, sequedad de boca y nariz, piel seca y conjuntivitis. La mediana de supervivencia global para los pacientes tratados con la combinación fue de 17,3 meses frente a 13,2 meses que fueron tratados con monoterapia. Según otro estudio (Motzer et al., 2000), la mediana del tiempo de supervivencia global fue de 15 meses, pero no hubo diferencias entre los pacientes tratados con monoterapia y los tratados con la combinación. Cabe destacar que la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión a los 2 años fueron significativamente más largos en los pacientes que recibieron la combinación en comparación con los pacientes tratados con sólo sólo IFN- α -2a.

HSPPC-96 (vitespen u Oncophage): Se trata de una vacuna elaborada a partir de las células cancerosas del paciente. No ha sido aprobada en USA ni Europa, pero en Rusia fue aprobada en el 2008 (Wood et al., 2009). Se basa en el uso de una proteína de choque térmico, la gp96 que forma complejos peptídicos durante el metabolismo normal celular. Estos complejos son idénticos para cada célula, por tanto, esta vacuna se basa en la extracción de estos complejos de las propias células tumorales del paciente, para darle forma farmacéutica en el laboratorio y administrarlas como una vacuna (Di pietro et al., 2009; Caudill, Li, 2001; Randazzo et al., 2011; C. Wood et al., 2008). Esta vacuna libera en el organismo los antígenos específicos tumorales contra las células cancerosas del propio paciente, que serán captado por las células presentadoras de antígeno para activar a linfocitos T citotóxicos que reconocerán y destruirán a las células cancerosas. Por tanto, el efecto de la inmunización es específico tanto para el paciente como para el tipo de tumor (Caudill & Li, 2001). En un estudio de fase III (NCT00033904) se determinó la eficacia como tratamiento adyuvante de HSPPC-96 en pacientes con alto riesgo de recurrencia después de la nefrectomía por carcinoma de células renales (C. Wood et al., 2008). El estudio se inició en 2002 y consistió en 361 pacientes en el grupo vitespen y 367 en el grupo de observación. A los 2 años desde el inicio del tratamiento se habían informado 136 casos de recurrencia en el grupo tratado con vitespen (37.7% de los

pacientes de ese grupo) y 146 casos en el grupo de observación (39.8% de los pacientes de ese grupo). 9 muertes ocurrieron en ese tiempo, antes de aparecer posible recurrencia (2 en el grupo vitespen y 7 en el grupo de observación). A los 5 años desde el inicio (2007) se habían informado 70 muertes en el grupo de vitespen y 72 en el grupo de observación. Por tanto, no se observaron diferencias en la supervivencia sin recidiva entre los pacientes que recibieron vitespen y los que no recibieron tratamiento después de la nefrectomía para el carcinoma de células renales. Sin embargo, los datos finales de supervivencia global no han sido publicados todavía. Los principales eventos adversos notificados en el grupo vitespen fueron endurecimiento y eritema en el sitio de inyección. Un paciente de este grupo desarrolló tiroiditis autoinmune, también conocida como enfermedad de Hashimoto, que es una afección causada por una reacción del sistema inmunitario contra la glándula tiroides (Garber et al., 2012.).

AGS-003: Es preparado a partir de células dendríticas extraídas del propio paciente. Estas células son transfectadas con ARN tumoral, de forma, que cuando son inyectadas de nuevo en los pacientes, estas células serán capaces de expresar y presentar antígenos tumorales que activarán a los linfocitos T para que eliminen a las células tumorales. En un ensayo en fase II, 21 pacientes fueron tratados con sunitinib. Después de completar el primer ciclo, los pacientes fueron tratados con AGS-003 cada 3 semanas por 5 dosis y luego cada 12 semanas hasta la progresión o final del estudio. La mediana de SLP fue de 11,2 meses y la mediana de SG fue de 30,2 meses para todos los pacientes (Amin et al., 2015). 7 pacientes sobrevivieron durante más de 4,5 años, mientras que cinco sobrevivieron durante más de 5 años (Amin et al., 2015). AGS-003 fue bien tolerado con solo reacciones leves en el lugar de inyección y los eventos adversos más comunes se relacionaron con la toxicidad del tratamiento con sunitinib. Demostraron que AGS-003 junto a sunitinib fue bien tolerado y alargó la supervivencia a largo plazo. Actualmente se encuentra en ensayo de fase III (NCT01582672) combinado con sunitinib. El objetivo principal en este estudio es determinar la mediana de SG (supervivencia general) lograda con esta combinación en comparación con la OS (supervivencia global) resultante en el tratamiento estándar (sunitinib), en una población de adultos con CCR avanzado. Se eligieron a pacientes diagnosticado de cáncer de células renales avanzado que van a iniciar un tratamiento tras cirugía parcial o completa. A fecha de hoy no hay resultados para el estudio en fase III.

TroVax: Es una vacuna basada en un vector modificado de virus de Ankara (Vacuna antivariólica (virus vivo modificado de la viruela vacunoide Ankara)) (Zhang et al., 2012) diseñado para expresar el antígeno asociado al tumor 5T4, que se encuentra en más del 95% de los tumores de células claras y RCC papilar como hemos comentado antes. El objetivo de este estudio (NCT00397345) fue investigar si Trovax cuando se agregaba al tratamiento de primera línea, mejoraba la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico. Se eligieron a 777 pacientes (365 del grupo trovax y 368

del grupo placebo), en los cuales no se observaron ninguna diferencia significativa en los eventos adversos. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global de los dos grupos de tratamiento (mediana de 20,1 meses de trovax frente a 19,2 meses de placebo) (Amato et al., 2010). Como conclusión a este estudio, demostraron que trovax en combinación con el tratamiento de primera línea fue bien tolerado, pero no se observó diferencias significativas en la supervivencia en la población de estudio.

5. CONCLUSIÓN

De la revisión podemos destacar que :

- La cirugía y la radioterapia son las principales formas de tratamiento en estadios iniciales del cáncer renal.

- La introducción en clínica de los fármacos antiangiogénicos y las nuevas inmunoterapias ha prolongado de forma significativa la supervivencia de los pacientes con cáncer renal metastásico.

- Los fármacos utilizados como primera línea de tratamiento del cáncer renal metastásico son: Sunitinib, cabozantinib y bevacizumab entre otros, destacando sunitinib por su alta eficacia al prolongar la supervivencia de los pacientes en más de 25 meses.

- La terapia farmacológica contra el cáncer renal ha avanzado enormemente en la última década, habiéndose aprobado 9 fármacos en los últimos 10 años: bevacizumab, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib, nivolumab, ipilimumab y avelumab.

- La investigación de nuevos fármacos contra el cáncer renal se ha centrado en los últimos años en la inmunoterapia, especialmente en los inhibidores de punto de control inmunológico.

- La investigación no sólo se centra en el desarrollo de nuevos tratamientos contra CCR metastásico, sino que también estudia tratamientos para la prevención de la reaparición del CCR localizado que ha sido eliminado mediante cirugía.

- Dentro de los fármacos que actualmente están en estudio, destacan pembrolizumab y la asociación entre durvalumab y tremelimumab, inhibidores de puntos de control inmunológico. Estos anticuerpos están demostrando una buena eficacia y seguridad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aass N, De Mulder PHM, Mickisch GHJ, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, et al. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4172–8.

-Achkar T, Arjunan A, Wang H, Saul M, Davar D, Appleman LJ, et al. High-dose interleukin 2 in patients with metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features. PLoS One. 2017;12(12):e0190084.

- Aecc. ¿Qué es el cancer? [Internet]. 2018 [consultado en Marzo 2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/elcancer/Paginas/¿Quéeselcáncer.aspx>
- Aemps [Internet]. 2018 [consultado en Abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>
- Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, Sylvester R, Graham J, Innes C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: Results of a Phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (. Eur J Cancer. 2014 Jan 1;50(1):70–7.
- Alessandra di Pietro, Giulio Tosti PFF& A, Testori. Oncophage® (vitespen®) - Heat shock protein peptide complex 96-based vaccines in melanoma: 01-11. 2009;5:11:727–37.
- Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Clin Cancer Res. 2010 Nov 15;16(22):5539–47.
- American Cancer Society [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-riñon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
- American cancer society [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-riñon/tratamiento/cirugia.html>
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. Genes Dev. 2017;21(20):2525–38.
- American Society of Clinical Oncology. Radioterapia [Internet]. 2018 [consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/radioterapia>
- Amin A, Dudek AZ, Logan TF, Lance RS, Holzbeierlein JM, Knox JJ, 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.
- Anatomía del riñón. American Cancer Society, 2017 [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-riñon/acerca/que-es-el-cancer-de-riñon.html>
- Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cáncer y otras causas en España Año 2015. 2015[en línea]. [Consultado en Febrero 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
- Asociación Española de Urología. RC, SPARC (Organization) Delgado RC, Mucientes J, Perez MJ, Carreras JL. Actas urológicas españolas. Vol. 33, Actas Urológicas Españolas. Asociacion española de urologia; 2009. 11-23 p.
- Barquet LA. Papel del factor de crecimiento del endotelio vascular en las enfermedades de la retina. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015 Mar 1;90:3–5.
- Batist G, Patenaude F, Champagne P, Croteau D, Levinton C, Hariton C, et al. Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients: report of a phase II trial with two dose levels. Ann Oncol. 2002 Aug;13(8):1259–63.
- Bielecka ZF, Czarnecka AM, Solarek W, Kornakiewicz A, Szczylik C. Mechanisms of Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Clear - Cell Renal Cell Carcinoma. Curr Signal Transduct Ther. 2014;8(3):218–28.

- Blay JY, Negrier S, Combaret V, Attali S, Goillot E, Merrouche Y, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1992;52(12):3317–22.
- Burkin DJ, Fontelonga TM. Mesothelioma cells breaking bad: loss of integrin $\alpha 7$ promotes cell motility and poor clinical outcomes in patients. *J Pathol.* 2015;237(3):282–4.
- Caudill MM, Li Z. HSPPC-96: a personalised cancer vaccine. *Expert Opin Biol Ther.* 2001;1(3):539–47.
- Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):913.
- Choi YJ, Kim HS, Park SH, Kim B-S, Kim KH, Lee HJ, et al. Phase II Study of Dovitinib in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (KCSG-GU11-05). *Cancer Res Treat.* 2018;
- Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):451–60.
- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–66.
- Choueiri TK, Plimack E, Arkenau H-T, Jonasch E, Heng DY, Powles T, et al. Biomarker-Based Phase II Trial of Savolitinib in Patients With Advanced Papillary Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):2993–3001.
- CIMA [Internet]. 2018 [Consultado en abril 2018]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html
- Cochin V, Gross-Goupil M, Ravaud A, Godbert Y, Le Moulec S. Cabozantinib : modalités d’action, efficacité et indications. *Bull Cancer.* 2017;104(5):393–401.
- DailyMed [Internet]. 19-12. 2017 [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
- Donin NM, Pantuck A, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Said J, et al. Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(9): 1326-1332.
- Dupont É, Falardeau P, Mousa SA, Dimitriadou V, Pepin M-C, Wang T, et al. Antiangiogenic and antimetastatic properties of Neovastat (Æ-941), an orally active extract derived from cartilage tissue. *Clin Exp Metastasis.* 2002;19(2):145–53.
- durvalumab y tremelimumab-ClinicalTrials.gov [Internet]. 20-09. 2017 [Consultado en junio 2018]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03288532?cond=Kidney+Cancer&phase=2&draw=2&rank=67
- Elkord E, Burt DJ, Sundstedt A, Nordle Ö, Hedlund G, Hawkins RE. Immunological response and overall survival in a subset of advanced renal cell carcinoma patients from a randomized phase 2/3 study of naptumomab estafenatox plus IFN- α versus IFN- α . *Oncotarget.* 2015;6(6):4428–39.
- Embolización arterial - National Cancer Institute [Internet]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/embolizacion-arterial>
- Engl T, Rutz J, Maxeiner S, Fanguen S, Juengel E, Koschade S, et al. Acquired resistance to temsirolimus is

associated with integrin $\alpha 7$ driven chemotactic activity of renal cell carcinoma in vitro. *Oncotarget*. 2018;9(27):18747–59.

- Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic Factors of Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of Immunotherapy: New Paradigm From a Large Phase III Trial With Shark Cartilage Extract AE 941. *J Urol*. 2007;178(5):1901–5.

- Factores de riesgo para el cáncer de riñón [Internet]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

- Falardeau P, Champagne P, Poyet P, Hariton C, Dupont E. Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials. *Semin Oncol*. 2001;28(6):620–5.

- FDA Approved Drug Products. [Internet] 2018; [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>

- FDA Drugs - Lenvatinib in combination with Everolimus. 16-05. 2016 [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501070.htm>

- Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013;14(10):1014–22.

- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825.

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988–1028.

- García-Martínez FE, García-Vázquez RA, López Chente-Casado J, Vega-Castro R, Gerardo-Osuna I, García-Díaz M, et al. Carcinoma de células renales papilar avanzado, nefrectomía radical y trombectomía de vena cava inferior. *Rev Mex Urol*. 2016;76(6):370–4.

- WHO. globocan, 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. [Internet]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

- Gonzalez del Baamonde, Aranzazu L, Quíntana M. Cáncer renal Epidemiología Clasificación histológica Presentación clínica Métodos diagnósticos. 2018;1–7.

- González RP, Leyva A, Moraes MO. Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: from basic to clinical research. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(10):1097–101.

- Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1–14.

- Hawkins RE, Gore M, Shparyk Y, Bondar V, Gladkov O, Ganev T, et al. A Randomized Phase II/III Study of Naptumomab Estafenatox + IFN versus IFN in Renal Cell Carcinoma: Final Analysis with Baseline Biomarker Subgroup and Trend Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(13):3172–81.

- Hoffmann-La Roche. Atezolizumab en fase III - ClinicalTrials.gov [Internet]. 10-04. 2018 [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03024996?term=NCT03024996&rank=1>

- Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(17009):1-19
- Huang B, Huang YJ, Yao ZJ, Chen X, Guo SJ, Mao XP, et al. Cancer stem cell-like side population cells in clear cell renal cell carcinoma cell line 769P. *PLoS One.* 2013;8(7):e68293.
- Inmunoterapia para el cáncer de riñón [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/tratamiento/inmunoterapia.html>
- Inmunoterapia, SEOM [Internet]. 06-03. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/renal?start=8#content>
- Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://ncinagpur.in/detail/understanding-cancer>
- Isotretinoin - National Cancer Institute [Internet]. [Consultado en junio 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/isotretinoin>
- Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer.* 2018;118(1):9–16.
- Kornakiewicz A, Solarek W, Bielecka ZF, Lian F, Szczylik C, Czarnecka AM. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Resistance Mechanisms in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Curr Signal Transduct Ther.* 2014;8(3):210–8.
- Liao W, Lin J-X, Leonard WJ. IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(5):598–604.
- Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guía clínica sobre el carcinoma renal (asociación europea de urología). 2010.
- Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Sistema de estadificación TNM de 2009. 2010.
- López-Lázaro M. Stem cell division theory of cancer. *Cell Cycle.* 2015;14(16):2547–8.
- López-Lázaro M. The stem cell division theory of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;123:95–113.
- Loprinzi CL, Levitt R, Barton DL, Sloan JA, Atherton PJ, Smith DJ, et al. Evaluation of shark cartilage in patients with advanced cancer. *Cancer.* 2005;104(1):176–82.
- MedlinePlus [Internet]. 2018 [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000846.htm>
- Mendiratta P, Rini BI, Ornstein MC. Emerging immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2017;35(12):687–93.
- Molina AM, Hutson TE, Nosov D, Tomczak P, Lipatov O, Sternberg CN, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer.* 2018;94:87–94.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a

with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2972–80.

- Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierak J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):286–96.

- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90.

- National Cancer Institute [Internet]. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es/>

- Négrier S, Perol D, Ravaud A, Bay JO, Oudard S, Chabaud S, et al. Randomized study of intravenous versus subcutaneous interleukin-2, and IFNalpha in patients with good prognosis metastatic renal cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(18):5907–12.

- Ochoa CE, Joseph RW. Nivolumab in Renal Cell Carcinoma: Current Trends and Future Perspectives. *J kidney cancer VHL*. 2018;5(1):15–8.

- OMS, Cáncer. WHO. [Internet] 2018 [Consultado en marzo 2018] Disponible en: <http://www.who.int/cancer/country-profiles/en/>

- Opciones de tratamiento - American Cancer Society [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/tratamiento/por-etapa.html>

- Opciones de tratamiento - Cancer.net [Internet]. 08-207 [Consultado en junio 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-ri%C3%B1%C3%B3n/opciones-de-tratamiento>

- Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*. 2009;15(3):220–31.

- Pastora Beardo Villar Álvaro Juárez Soto D. Guía para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Carcinoma de Células Renales Grupo Cooperativo Andaluz.

- Perez, B. CÁNCER RENAL : Primera línea de tratamiento. H.U Virgen del Rocío 21-06. 2017 [Consultado en mayo 2018]

- Pérez JR. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrología*. 2011;31(3):251–5. Phase III ARISER trial data – ASCO. 2013;(June).

- Quimioterapia para el cáncer de riñón - American Cancer Society [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/tratamiento/quimioterapia.html>

- Randazzo M, Terness P, Opelz G, Kleist C. Active-specific immunotherapy of human cancers with the heat shock protein Gp96. *Gobal cancer control*. 2011; 130: 2219–2231

- Randrup Hansen C, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Magnusson NE. Effects and Side Effects of Using Sorafenib and Sunitinib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).

- Ruiz Gómez MJ, Souviron Rodríguez A, Martínez Morillo M. La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *An Med Interna*. 2002;19(9):477–85.
- Saes L, Eskens FALM. Tivozanib: A new treatment option for renal cell carcinoma. *Drugs of Today*. 2017;53(11):609.
- Savolitinib Heads for Phase III Trial in PRCC. *Cancer Discov*. 2017;7(9):OF4.
- Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8:1–14.
- Sheng X, Chi Z, Cui C, Si L, Li S, Tang B, et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget*. 2016;7(19):27044–54.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Seom [Internet]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Nivolumab.pdf
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Seom [Internet]. 06-03. 2017 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/renal?start=2#content>
- Song M. Recent developments in small molecule therapies for renal cell carcinoma. *Eur J Med Chem*. 2017;142:383–92.
- FDA. Grants Breakthrough Therapy Designation for Avelumab in Combination with INLYTA® in Advanced Renal Cell Carcinoma. [Internet] 21-31-2017. [Consultado en junio 2018]. Disponible en: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-releasedetail/fda_grants_breakthrough_therapy_designation_for_avelumab_in_combination_with_inlyta_in_advanced_renal_cell_carcinoma
- Supervivencia cáncer de riñón, American cancer society [Internet]. 01-08. 2017 [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
- Supuran CT. Carbonic Anhydrase Inhibition and the Management of Hypoxic Tumors. *Metabolites*. 2017;7(3):48.
- Tratamiento cáncer de células renales en estadio I - National Cancer Institute [Internet]. 08-03. 2018 [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq#section/_33
- Tratamiento cáncer de células renales estadio III - National Cancer Institute [Internet]. 08-03. 2018 [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq#section/_54
- Tratamiento del cáncer de células renales en estadio II- National Cancer Institute [Internet]. 08-03. 2018 [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq#section/_33

- Tratamiento del cáncer de células renales en estadio IV - National Cancer Institute [Internet]. 08-03. 2018 [Consultado marzo 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq#link/_143_toc
- Tremelimumab - pharmaceutical technology [Internet]. 16-04. 2015 [Consultado en junio 2018]. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/newsastrazenecas-tremelimumab-receives-fda-approval-treat-mesothelioma-4556286/>
- Universidad de Navarra. Sunitinib (Sutent ®). 13-02. 2009;1-9. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/Sunitinib_CUN_0209.pdf
- Wang X, Li Y, Qian Y, Cao Y, Shriwas P, Zhang H, et al. Extracellular ATP, as an energy and phosphorylating molecule, induces different types of drug resistances in cancer cells through ATP internalization and intracellular ATP level increase. *Oncotarget*. 2017;8(50):87860-77.
- Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, Fung FDH, Leung C, Fang Y, et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci Rep*. 2017;7(1):15698.
- Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9633):145-54.
- Wood CG, Mulders P. Vitespen: a preclinical and clinical review. *Futur Oncol*. 2009 Aug;5(6):763-74
- Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-29.
- Zhang R-T, Bines SD, Ruby C, Kaufman HL. TroVax vaccine therapy for renal cell carcinoma. *Immunotherapy*. 2012;4(1):27-42.
- Zhu Y, Zheng B, Wang H, Chen L. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(5):614-22.

7. Anexo: ABREVIATURAS

- | | |
|--|--|
| - B2M → β 2-microglobulina | - IFN- α → Interferón alfa |
| - CCR → Carcinoma de células renales de células claras | - IL-2 → Interleuquina 2 |
| - CCRcc → Carcinoma de células renales de células claras | - NAP → Naptumomab |
| - Células NK → Células natural killer | - RHE → Radioterapia de haz externo |
| - DFS → Supervivencia libre de enfermedad | - SG → Supervivencia general |
| - EMT → Transición de células epiteliales a mesenquimales | - SLP → Supervivencia sin progresión |
| - FGFR → Receptor de factor de crecimiento de fibroblastos | - TK → Tirocin quinazas |
| - ICI → Inhibidores del punto de control inmunitario | - TKI → Inhibidores de tirocin quinazas |
| | - VEGF → factor de crecimiento endotelial vascular |
| | - VEGFR → Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular |