



Farmacoterapia del cáncer renal metastásico



María Montijano Castillo

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Curso 2018/2019



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

Farmacoterapia del cáncer renal metastásico

Alumna: María Montijano Castillo
Facultad de Farmacia, Sevilla
Departamento de Farmacología
Tutor: Miguel López Lázaro
Revisión bibliográfica

RESUMEN

El cáncer renal es uno de los 10 cánceres más comunes del mundo, representando aproximadamente el 2% de los diagnósticos de cáncer a nivel mundial. La supervivencia a este cáncer depende en gran medida del estadio en el que se diagnostique. Mientras que la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan la enfermedad localizada, la escasa aparición de síntomas en las etapas iniciales conduce a que un 25-30% de ellos presenten la enfermedad metastásica. El tratamiento del cáncer en los estadios iniciales se basa principalmente en la cirugía. Sin embargo, en las etapas avanzadas la cirugía no suele ser curativa en la mayoría de los casos, pasándose a utilizar tratamientos a base de medicamentos, que permiten atacar a las células cancerosas de todo el cuerpo y de este modo, a la metástasis. Aunque en la mayoría de los casos el estadio avanzado de la enfermedad sea incurable, los esfuerzos en la investigación de nuevos tratamientos no cesan. Durante la última década, ha habido grandes avances en la farmacoterapia del cáncer renal metastásico. El tratamiento se basa principalmente en las terapias dirigidas y las inmunoterapias. La quimioterapia no es un tratamiento convencional para el cáncer renal, ya que a menudo este es resistente a ella. Actualmente, se están desarrollando gran variedad de ensayos clínicos para evaluar la eficacia de nuevos fármacos y de nuevas combinaciones, sobre todo basados en fármacos del grupo de los inhibidores de puntos de control inmunitario. Combinaciones como nivolumab+ipilimumab y avelumab+axitinib han demostrado recientemente superioridad frente a fármacos que eran los preferidos anteriormente. El futuro de estos ensayos resulta prometedor y se espera un mayor avance en la farmacoterapia de esta enfermedad.

Palabras clave: cáncer renal, metástasis, terapias dirigidas, inmunoterapias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Generalidades del cáncer	5
1.2. Generalidades del cáncer renal	6
1.3. Etiología	8
1.4. Epidemiología	8
1.5. Manifestaciones clínicas	9
1.6. Tratamiento	10
1.6.1. Estadificación del cáncer de células renales (CCR)	11
1.6.2. Tratamiento según estadio	13
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA	16
4. RESULTADOS	17
4.1. Quimioterapia	18
4.2. Terapias dirigidas	18
4.2.1. Terapia antiangiogénica	19
4.2.2. Inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)	25
4.3. Inmunoterapias	27
4.3.1. Inhibidores de los puntos de control inmunitario	27
4.3.2. Citocinas	31
4.4. Ensayos clínicos	32
5. DISCUSIÓN	33
6. CONCLUSIONES	34
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
8. ANEXO: ABREVIATURAS	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades del cáncer

En condiciones normales, las células crecen y se dividen de forma controlada dando lugar a nuevas células, las cuales reemplazan aquellas envejecidas o muertas cuando es necesario. El proceso de división celular está controlado por una serie de mecanismos. Cuando estos mecanismos se alteran, se produce una división incontrolada de las células, lo que con el paso del tiempo puede llegar a dar lugar a una masa llamada tumor.

Los tumores pueden ser benignos o malignos. Cuando no tienen la capacidad de invadir otros tejidos u órganos de alrededor se trata de tumores benignos. Los malignos son aquellos que sí tienen esa capacidad, pero además también pueden trasladarse y proliferar en otras partes del organismo, formando nuevos tumores lejos del tumor original, lo que se conoce como metástasis. Los tumores benignos, por lo general, cuando se extirpan no vuelven a crecer, sin embargo, los malignos sí que vuelven a crecer en algunas ocasiones. Cuando hablamos de cáncer, nos referimos a los tumores malignos (AECC, 2018a; National Cancer Institute, 2019a).

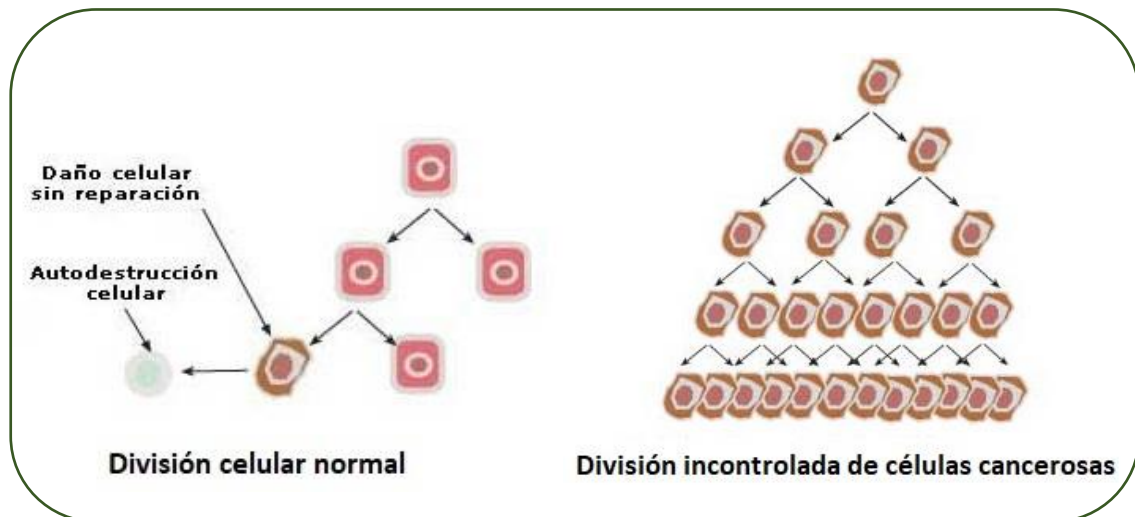


Figura 1. Comparación entre la división celular normal y la división incontrolada de las células cancerosas. Modificada de AECC, 2018a.

1.2. Generalidades del cáncer renal

Cada riñón está constituido aproximadamente por un millón de unidades funcionales llamadas nefronas. Cada nefrona está formada por un glomérulo y un túbulo. El glomérulo se encarga de filtrar la sangre, mientras que el túbulo permite la reabsorción de las sustancias necesarias a la sangre y la eliminación de las sustancias de desecho y del exceso de agua y sales en forma de orina. La orina formada en los riñones sale de ellos a través de unos conductos llamados uréteres y llega a la vejiga, donde se acumula hasta que la eliminamos mediante la micción.

Sobre cada uno de los riñones se encuentran unas glándulas llamadas glándulas suprarrenales. Tanto los riñones como dichas glándulas están rodeados por dos capas: una capa de grasa y una capa fina denominada fascia de Gerota (National institute of diabetes and digestive and kidney diseases, 2018; American cancer society, 2019a).

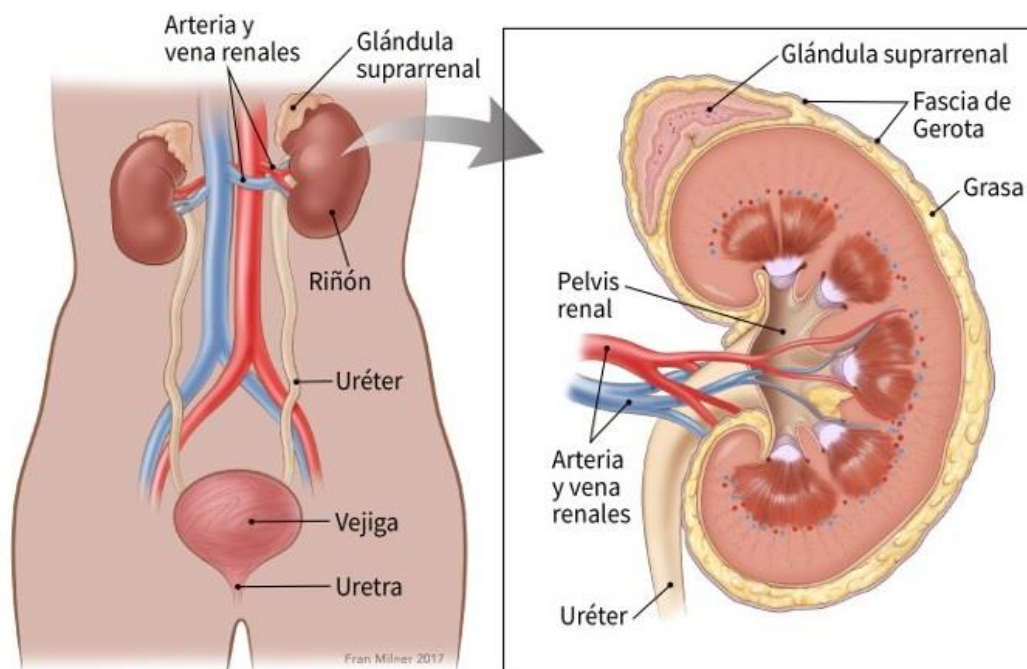


Figura 2. Anatomía del riñón (American Cancer Society, 2019a).

Cuando las células tumorales malignas están ubicadas en el riñón, hablamos de cáncer renal (AECC, 2018a). El cáncer renal puede presentarse tanto en adultos como en niños.

Existen tres tipos principales de cáncer renal: cáncer de células renales (o carcinoma de células renales), cáncer de células de transición y tumor de Wilms (National Cancer Institute, 2019a). De los cuales, el CCR es el más común, por lo que a menudo se conoce simplemente como cáncer

de riñón. Alrededor de 90 de cada 100 cánceres renales son CCR (National Comprehensive Cancer Network, 2019), por lo que en esta revisión nos centraremos en este tipo.

En el CCR las células cancerosas se forman en el revestimiento de los túbulos del riñón. Normalmente se origina un solo tumor en el riñón, aunque puede ocurrir que crezcan dos o más tumores, e incluso en ambos riñones.

El CCR puede clasificarse a su vez en una serie de subtipos. Esta clasificación se basa en la apariencia de los tumores cuando son mirados al microscopio principalmente. El subtipo de CCR que presente el paciente puede ser importante a la hora de seleccionar un tratamiento adecuado. Los subtipos de CCR son:

- Carcinoma de células renales de tipo células claras: es el subtipo más común. Aproximadamente 7 de cada 10 CCR pertenece a este subtipo, por ello en esta revisión nos centramos en este subtipo. Al microscopio, las células cancerosas que se observan son muy pálidas o claras.
- Carcinoma papilar de células renales: es el segundo subtipo más común (1 de cada 10). Estos cánceres forman una especie de papilas, parecidas a dedos, en alguna parte del tumor o en la mayor parte del mismo.
- Carcinoma renal de células cromóforas: este subtipo representa aproximadamente 5 casos de cada 100. Este tipo de células también son pálidas, pero son de un tamaño mayor que las células claras, además de ciertas características que vistas al microscopio permiten diferenciarlas de las anteriores.
- Otros subtipos poco comunes: se presentan con mucha menos frecuencia. Son: carcinoma renal del túbulo colector, carcinoma renal quístico multilocular, carcinoma medular, carcinoma renal mucinoso tubular y de células fusiformes y carcinoma renal asociado con neuroblastoma (American Cancer Society, 2019a).

1.3. Etiología

El cáncer es causado por cambios o mutaciones en el ADN de las células. Estos cambios pueden ser hereditarios o adquiridos. Los hereditarios son transmitidos de generación en generación, mientras que los adquiridos ocurren durante la vida de la persona.

Se sabe que en la mayoría de los casos de cáncer de riñón, estas mutaciones del ADN son adquiridas y no heredadas, pero no se conoce con exactitud la causa de estas mutaciones.

Existen una serie de factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar dichas mutaciones adquiridas, como por ejemplo el tabaquismo, la obesidad, la exposición regular a ciertas sustancias (como el cadmio, algunos herbicidas o ciertos solventes orgánicos), el mal uso de ciertos medicamentos para el dolor, la hipertensión arterial o la enfermedad renal avanzada.

Aunque exista un menor número de casos causados por ellas, las mutaciones heredadas también son importantes. Los factores de riesgo que pueden provocarlas incluyen ciertas enfermedades hereditarias como:

- La enfermedad de von Hippel-Lindau: es causada por mutaciones en el gen de von Hippel-Lindau (VHL), que es un gen supresor de tumores. El gen VHL es el gen más frecuentemente mutado en el CCR.
- El síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD): el gen relacionado con este síndrome se conoce como gen de la foliculina.
- El carcinoma renal papilar hereditario (Hsieh et al., 2017; American cancer society, 2019b; National Cancer Institute, 2019b).

1.4. Epidemiología

El CCR es uno de los 10 cánceres más comunes del mundo. Representa aproximadamente el 2% de todos los diagnósticos de cáncer y muertes por cáncer en todo el mundo, incidiendo con mayor frecuencia en los países desarrollados. Cada año se diagnostican alrededor de 295.000 nuevos casos y se registran 134.000 muertes en todo el mundo (Hsieh et al., 2017).

Este tipo de cáncer afecta más a hombres que a mujeres y su incidencia aumenta con la edad. La edad media de su diagnóstico es de 64 años, mientras que la edad media de muerte de los pacientes ocurre a los 71 años.

La supervivencia al cáncer está muy relacionada con el estadio en el que se diagnostique, de manera que el 92.6% de los pacientes sobrevive al menos 5 años si el cáncer diagnosticado se encuentra localizado. Este porcentaje se reduce al 68.7% si el cáncer es regional, es decir, ha llegado a afectar estructuras o ganglios linfáticos de las proximidades. Y se reduce hasta un 11.6% si se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, como por ejemplo el cerebro o los huesos, como se muestra en la figura 3 (National Cancer Institute, 2019c).



Figura 3. Supervivencia relativa a 5 años según estadio. Modificada de National Cancer Institute, 2019c.

1.5. Manifestaciones clínicas

Por lo general, en las etapas iniciales del CCR no aparece ningún signo o síntoma, sin embargo, es más probable que aparezcan en etapas más avanzadas o tumores más voluminosos.

Entre algunos de los síntomas y signos de posible aparición se encuentran:

- Sangre en la orina, que puede provocar la aparición de anemia.
- Dolor en la zona lumbar.
- Aparición de un bulto en el abdomen o en la espalda baja.
- Cansancio, pérdida de apetito o pérdida de peso sin hacer dieta.
- Fiebre que no es causada por una infección y que no desaparece.

Ninguno de estos síntomas y signos es específico del CCR. Éstos pueden aparecer también en otros tipos de cáncer y, con más frecuencia, en algunas enfermedades benignas. De cualquier forma, es aconsejable acudir al médico ante la presencia de cualquiera de ellos (AECC, 2018b; American cancer society, 2019c).

1.6. Tratamiento

En la actualidad, los tratamientos que se emplean para tratar el CCR se pueden encuadrar en dos grupos: tratamientos locales y tratamientos sistémicos.

Los tratamientos locales consiguen tratar el tumor sin afectar al resto del cuerpo, por lo que son útiles principalmente en las etapas tempranas de la enfermedad, en las que no hay metástasis.

Se puede utilizar:

- **Cirugía:** es el principal tratamiento que se utiliza en el CCR, sobre todo cuando el tumor se encuentra localizado, aunque en algunos pacientes en los que el cáncer se ha propagado también puede ser beneficioso. Existen distintos tipos de cirugía: la nefrectomía parcial, en la que se extirpa solo la parte del riñón en la que se encuentra el tumor; y la nefrectomía radical, en la que se extirpa todo el riñón, junto con la glándula suprarrenal, los ganglios linfáticos cercanos y la capa de tejido adiposo que rodea al riñón (American cancer society, 2019e). Llevar a cabo la nefrectomía radical es posible ya que podemos sobrevivir con un solo riñón. En el caso de que se extirpen los dos riñones o no le funcionen, el paciente necesitará un trasplante de riñón o someterse a diálisis (National Cancer Institute, 2019d).
- **Vigilancia activa y terapias ablativas:** son terapias alternativas para pacientes de edad avanzada o que presentan elevados riesgos de salud como para someterse a una cirugía (National Comprehensive Cancer Network, 2019). La vigilancia activa se utiliza cuando el tumor es pequeño (<4 cm) y consiste en vigilar el tumor para ver si crece, sin administrar tratamiento en un principio. Si se observara crecimiento del tumor, se extirparía o se trataría de alguna otra manera. Entre las terapias ablativas podemos encontrar la crioterapia, la ablación por radiofrecuencia o la embolización arterial (American cancer society, 2019e).
- **Radioterapia:** utiliza radiación de alta energía para eliminar las células cancerosas. Las células cancerosas del CCR no son muy sensibles a esta radiación, sin embargo, no es una enfermedad radiorresistente, por lo que en ocasiones se utiliza en pacientes que no pueden someterse a cirugía, proporcionando una buena paliación de los síntomas (American cancer society, 2019e; Escudier et al., 2019).

Los tratamientos sistémicos se basan en la utilización de medicamentos, consiguiendo alcanzar las células cancerosas de todo el cuerpo, por lo que se utilizan principalmente en etapas avanzadas de la enfermedad en las que existe metástasis. Los posibles tratamientos son: quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas (American cancer society, 2019e; National Cancer Institute, 2019d). De ellas, junto con los tratamientos en ensayos clínicos, hablaremos con más detalle en el apartado de resultados, ya que en ellas se centra esta revisión bibliográfica.

1.6.1. Estadificación del CCR

El proceso de estadificación de un cáncer consiste en establecer, en un determinado paciente, la etapa en la que se encuentra su cáncer. La etapa resultante nos indicará si el cáncer se ha propagado y, de ser así, en qué medida lo ha hecho (American cancer society, 2019d).

Para llevar a cabo la estadificación del CCR se utiliza el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema, se basa en tres criterios: el tamaño del tumor primario (T) y si éste ha crecido hacia áreas cercanas; si el cáncer ha alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes (N= nódulos); y, por último, si se ha diseminado hacia otros órganos (M=metástasis). Los médicos, según los resultados obtenidos en las pruebas realizadas al paciente, deben asignar una puntuación a cada una de estas letras (T, N y M). En la Tabla 1 se describe el significado de cada una de las puntuaciones (National Comprehensive Cancer Network, 2019; National Cancer Institute, 2019d).

Categoría T=Tumor	
TX	No se puede evaluar el tumor primario (información no disponible)
T0	No hay evidencia de un tumor primario.
T1	El tumor sólo se encuentra en el riñón y no mide más de 7 cm de ancho.
T1a	El tumor mide 4 cm de ancho o menos y sólo se encuentra en el riñón.
T1b	El tumor mide entre 4 y 7 cm de ancho y sólo se encuentra en el riñón.
T2	El tumor mide más de 7 cm de ancho, pero sigue limitado al riñón.
T2a	El tumor mide entre 7 y 10 cm de ancho y sólo se encuentra en el riñón.
T2b	El tumor mide más de 10 cm de ancho, y sólo se encuentra en el riñón.
T3	El tumor invade una vena principal o el tejido alrededor del riñón, pero no invade la glándula suprarrenal ni crece más allá de la fascia de Gerota.
T3a	El tumor crece hacia la vena renal o hacia el tejido adiposo que rodea el riñón.
T3b	El tumor crece hacia la parte de la vena cava que se encuentra dentro del abdomen.
T3c	El tumor ha crecido hacia la parte de la vena cava que se encuentra dentro del tórax o crece hacia la pared de la vena cava.
T4	El tumor se ha propagado fuera de la fascia de Gerota. El tumor puede haber invadido la glándula suprarrenal.
Categoría N=Nódulos	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
N1	El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.
Categoría M=Metástasis	
M0	No hay propagación a los ganglios linfáticos distantes ni a otros órganos.
M1	Hay presencia de metástasis distante; incluye propagación a ganglios linfáticos distantes y/o a otros órganos.

Tabla 1. Sistema de estadificación TNM en el cáncer de riñón. Modificada de American cancer society, 2019d.

De esta forma, la combinación de letras y números obtenida definirá el estadio en el que se encuentra el cáncer (Tabla 2).

	T	N	M
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1-T2 T3	N1 NX, N0-N1	M0 M0
Estadio IV	T4 Cualquier T	Cualquier N Cualquier N	M0 M1

Tabla 2. Agrupación en estadios TNM. Modificada de *National Comprehensive Cancer Network, 2019.*

No obstante, los estadios de la enfermedad se pueden describir como:

- **Estadio I:** el tumor se encuentra solo en el riñón y no mide más de 7 cm de ancho. No hay propagación del cáncer ni a los ganglios linfáticos ni a otros órganos.
- **Estadio II:** el tumor mide más de 7 cm de ancho y solo se encuentra en el riñón, no se ha propagado a ganglios linfáticos ni a otros órganos.
- **Estadio III:**
 T1-T2, N1, M0 → El tumor puede ser de cualquier tamaño y se encuentra limitado al riñón. Se ha propagado a ganglios linfáticos cercanos, pero no a ganglios linfáticos distantes ni a otros órganos.
 T3, cualquier N, M0 → El tumor invade una vena principal o el tejido alrededor del riñón, pero no invade la glándula suprarrenal ni crece más allá de la fascia de Gerota. Puede o no haberse propagado a ganglios linfáticos cercanos, pero no se ha propagado a ganglios linfáticos distantes ni a otros órganos.
- **Estadio IV:**
 T4, cualquier N, M0 → El tumor se ha propagado fuera de la fascia de Gerota y puede haber invadido la glándula suprarrenal. Puede o no haberse propagado a ganglios linfáticos cercanos, pero no se ha propagado a ganglios linfáticos distantes ni a otros órganos.
 Cualquier T, cualquier N, M1 → El tumor puede ser de cualquier tamaño y puede que haya crecido fuera del riñón. Puede haberse propagado o no a ganglios linfáticos cercanos. Se ha propagado a ganglios linfáticos lejanos y a otros órganos.

Por norma general, estadios más tempranos tienen un mejor pronóstico que aquellos más avanzados. Sin embargo, es posible que ciertas personas tengan un pronóstico mejor del

esperado, y otras, un pronóstico peor. Esto es así porque existen ciertos factores que no se tienen en cuenta en la estadificación del cáncer y que también influyen en el desarrollo de la enfermedad, como son la edad y el estado general de salud del paciente. Llevar a cabo la estadificación del cáncer es muy importante ya que el tratamiento elegido por el médico se basará principalmente en el estadio (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

1.6.2. Tratamiento según estadio

Estadio I: Dentro del estadio I, diferenciamos dos estrategias de actuación distintas según si el tamaño del tumor se encuadra en la categoría T1a o T1b en el sistema de estadificación TNM. En el caso de pertenecer a la categoría T1a, el tratamiento preferido es la nefrectomía parcial, sobre todo es apropiada cuando el tumor es pequeño y unilateral o en pacientes en los que es importante mantener la función renal, así como en aquellos con un solo riñón, con insuficiencia renal o CCR familiar. En los casos en los que la nefrectomía parcial no es factible, se puede llevar a cabo como alternativa la nefrectomía radical. Otras alternativas utilizadas en este estadio son la vigilancia activa o las terapias ablativas, siendo muy importante una cuidadosa selección de los pacientes en todos los casos.

Si por el contrario el tumor se clasifica en la categoría T1b, tanto la nefrectomía parcial como la nefrectomía radical tienen un pronóstico similar. La vigilancia activa también se puede utilizar como alternativa (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Estadios II y III: En ambos estadios el tratamiento preferido es la nefrectomía radical. La nefrectomía parcial no suele ser adecuada, aunque en pacientes seleccionados podría llevarse a cabo si es factible. Una vez realizada la cirugía, en muchos pacientes con CCR localizado no está establecido un tratamiento adyuvante, sin embargo, aquellos en los que el cáncer se encuentra en estadio III, con histología de células claras y con alto riesgo de desarrollar recidivas se puede administrar sunitinib como tratamiento adyuvante durante un año con el fin de disminuir el riesgo de que regrese el cáncer (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Estadio IV: En este estadio disminuye en gran medida la tasa de supervivencia, siendo la enfermedad incurable en casi todos los casos, por lo que el tratamiento se basará principalmente en prolongar la vida del paciente, así como mejorar la calidad de esta (National Cancer Institute, 2019d).

La propagación del cáncer a otros órganos o tejidos del cuerpo en este estadio hace que la cirugía no sea tan efectiva como en los estadios más tempranos, sin embargo, en ciertos casos puede seguir formando parte del tratamiento (American cancer society, 2019d).

Resulta muy importante una selección adecuada de los pacientes a la hora de decidir si realizar una cirugía o no. Según ciertos factores (descritos en la tabla 3), en la enfermedad metastásica se clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo pronóstico: de pronóstico bueno, de pronóstico intermedio y de pronóstico malo (SEOM, 2019).

Factores pronósticos	Grupos de riesgo pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de menos de 1 año. • Estado de rendimiento de Karnofsky inferior al 80%. • Dehidrogenasa láctea sérica superior a 1.5 veces el límite superior de la normalidad (ULN). • Calcio sérico corregido superior al ULN. • Hemoglobina sérica inferior al límite inferior de la normalidad. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grupo de pronóstico bueno: sin factores pronósticos. ➤ Grupo de pronóstico intermedio: uno o dos factores pronósticos. ➤ Grupo de pronóstico malo: tres o más factores pronósticos.

Tabla 3. Factores pronósticos y grupos de riesgo pronóstico en pacientes con CCR metastásico según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Modificada de Motzer et al., 2002.

Teniendo en cuenta esta clasificación y el nivel de extensión del tumor, el médico podrá decidir si procede a realizar la cirugía o no.

La cirugía que se realiza en este estadio recibe el nombre de nefrectomía citorreductora (NC) y tiene como objetivo eliminar la mayor parte posible de tumor (American cancer society, 2019d). En pacientes con pronóstico bueno o intermedio y con un volumen bajo de metástasis probablemente la NC será beneficiosa. Sin embargo, en pacientes con pronóstico malo y con mucha metástasis se debe renunciar a esta cirugía (Ornstein & Rini, 2019).

Existe otra cirugía que puede realizarse junto con la NC en este estadio. Se denomina metastasectomía y consiste en extirpar la metástasis. Solo se considera una opción en el caso de que el cáncer se haya propagado únicamente hacia un área del cuerpo, especialmente los pulmones.

Cuando la cirugía no puede considerarse una opción, el tratamiento de primera línea consistirá en un tratamiento sistémico. Incluso si se realiza cirugía, en los casos en los que la enfermedad progrese tras ella, deberá proponerse un tratamiento sistémico.

Al existir una probabilidad de curación muy reducida en este estadio, una opción distinta a la cirugía y al tratamiento sistémico podría ser un nuevo tratamiento en ensayos clínicos.

Para la mayoría de los pacientes, los cuidados paliativos son también una buena opción para mejorar la calidad de vida y disminuir los efectos secundarios (American Society of Clinical Oncology, 2018; American cancer society, 2019d; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

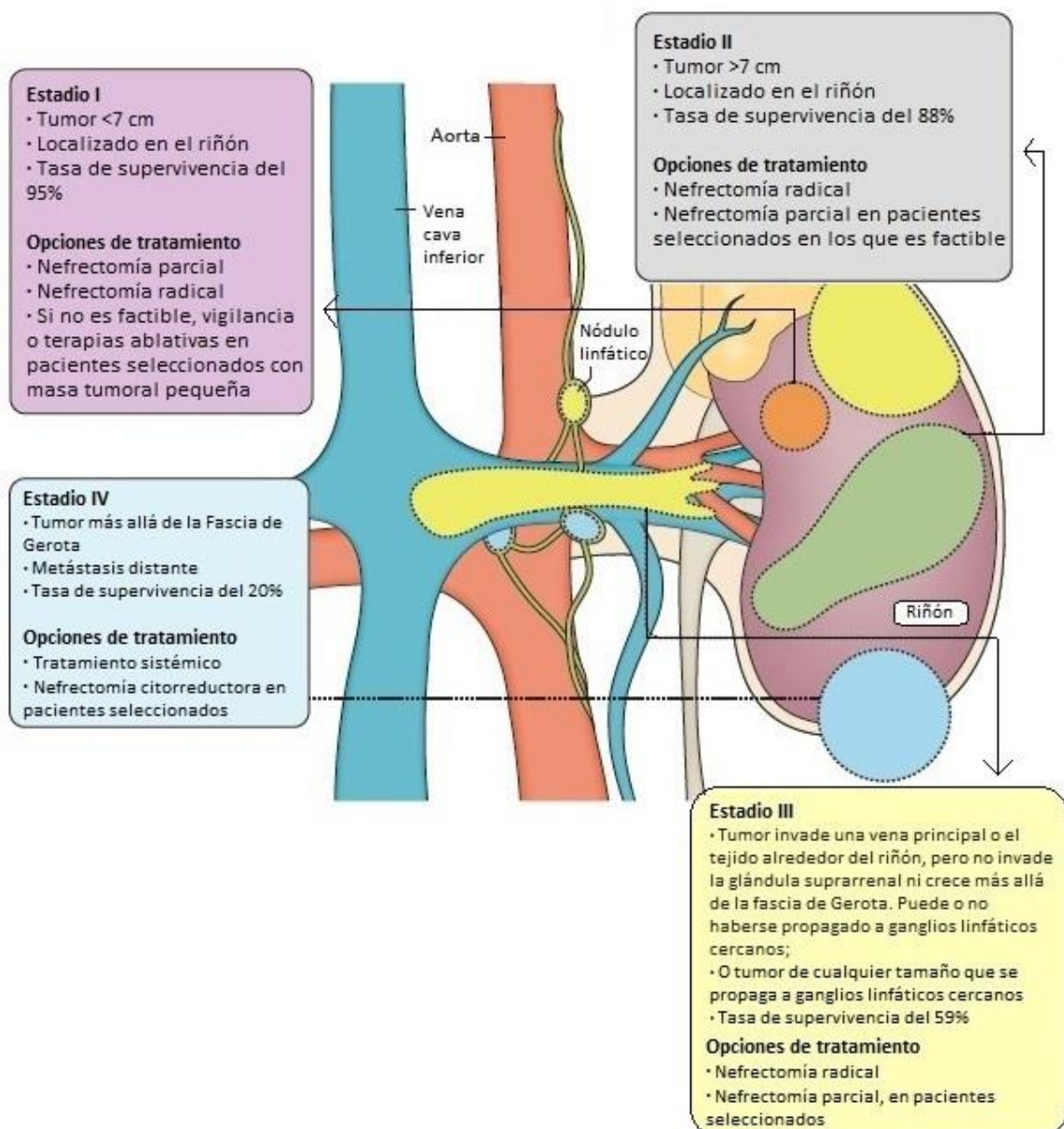


Figura 4. Estadios del cáncer de células renales, tasa de supervivencia relativa a 5 años y tratamientos recomendados. Modificada de Hsieh et al., 2017.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico actual de pacientes con cáncer de células renales, centrándonos especialmente en el tratamiento que se administra a pacientes con enfermedad metastásica. Debido a que los tratamientos utilizados en los estadios avanzados de la enfermedad no suelen ser curativos, otro objetivo de este trabajo es recopilar los nuevos tratamientos que actualmente se encuentran en fase clínica de experimentación para pacientes con este tipo de cáncer.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en páginas de distintas organizaciones de la salud especializadas en el cáncer como el Instituto Nacional del Cáncer, American Cancer Society, Asociación Española Contra el Cáncer y National Comprehensive Cancer Network. De estas organizaciones se recopiló la información general sobre el cáncer y sobre el cáncer renal. La fecha de la actualización de la guía de National Comprehensive Cancer Network que se consultó fue junio de 2019.

Para detectar información reciente que pudiese no estar recogida en esas organizaciones de salud, además se realizó una búsqueda el día 30 de marzo de 2019 en la base de datos PubMed, sobre los artículos de revisión publicados en inglés desde el año 2018 (incluido), utilizando las palabras de búsqueda (renal cancer OR renal cell carcinoma) AND (metástasis OR metastatic) en el título o abstract del artículo. Tras revisar los títulos y abstracts se seleccionaron 17 artículos. También se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados.

La búsqueda de los medicamentos en ensayos clínicos se realizó el día 10 de agosto de 2019 en la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer. Los filtros utilizados fueron: primary cancer type "Kidney (including Renal Cell) Cancer, subtype "Clear Cell Renal Cell Cancer" y stage "Stage IV Renal Cell Cancer", dando como resultado un total de 46 ensayos clínicos que fueron revisados.

4. RESULTADOS

El tratamiento sistémico del CCR ha evolucionado mucho a lo largo de los años, permitiendo que la supervivencia media de los pacientes aumente de forma significativa. En la actualidad, se basa principalmente en tres terapias: quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapias, siendo estas dos últimas las más utilizadas y efectivas (Hsieh et al., 2017; Escudier et al., 2019).

La tabla 4 muestra un resumen global del tratamiento farmacológico de primera y segunda línea para el CCR avanzado de células claras.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CCR DE CÉLULAS CLARAS		
Riesgo	Favorable	Pobre/intermedio
Regímenes preferidos	<ul style="list-style-type: none"> · Axitinib + pembrolizumab · Pazopanib · Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> · Ipilimumab + nivolumab (categoría 1) · Axitinib + pembrolizumab (categoría 1) · Cabozantinib
Otros regímenes recomendados	<ul style="list-style-type: none"> · Ipilimumab + nivolumab · Cabozantinib (categoría 2B) · Axitinib + avelumab 	<ul style="list-style-type: none"> · Pazopanib · Sunitinib · Axitinib + avelumab
Útiles en determinadas circunstancias	<ul style="list-style-type: none"> · Vigilancia activa · Axitinib (categoría 2B) · Il-2 a alta dosis 	<ul style="list-style-type: none"> · Axitinib (categoría 2B) · Il-2 a alta dosis · Temsirolimus
TERAPIA ALTERNATIVA DEL CCR DE CÉLULAS CLARAS		
Regímenes preferidos	Otros regímenes recomendados	
<ul style="list-style-type: none"> · Cabozantinib (categoría 1) · Nivolumab (categoría 1) · Ipilimumab + nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> · Axitinib (categoría 1) · Lenvatinib + everolimus (categoría 1) · Axitinib + pembrolizumab · Everolimus · Pazopanib · Sunitinib · Axitinib + avelumab (categoría 3) 	
Útiles en determinadas circunstancias		
<ul style="list-style-type: none"> · Bevacizumab o biosimilar (categoría 2B) · Sorafenib (categoría 2B) · Il-2 a alta dosis para pacientes seleccionados (categoría 2B) · Temsirolimus (categoría 2B) 		

Tabla 4. Principios del tratamiento sistémico para el CCR metastásico o de estadio IV de células claras. Modificada de National Comprehensive Cancer Network, 2019.

4.1. Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento cuyo uso está ampliamente extendido en oncología. Consiste en administrar un medicamento citotóxico o una combinación de ellos con el fin de interrumpir o enlentecer el crecimiento de las células tumorales. Su administración puede ser mediante vía oral o vía intravenosa. Estos medicamentos llegan a la sangre y, por tanto, a todas las partes del cuerpo, por lo que la quimioterapia suele ser eficaz para tratar los cánceres que se han diseminado (SEOM, 2019; American cancer society, 2019e).

Desafortunadamente, este tratamiento no solo ataca a las células cancerosas, sino también a las sanas, sobre todo a aquellas situadas en la médula ósea, en el revestimiento de la boca, en el intestino y en los folículos pilosos, ya que son células que se dividen rápidamente, al igual que las cancerosas. Esto conlleva a la aparición de una gran cantidad de efectos adversos, los más comunes son fatiga, úlceras en la boca, riesgo de infección, náuseas y vómitos, caída del pelo, pérdida de apetito y diarrea (American Society of Clinical Oncology, 2018; American cancer society, 2019e).

A diferencia de otros cánceres, el CCR a menudo es resistente a la quimioterapia, por lo que este no es un tratamiento convencional para el CCR (American Society of Clinical Oncology, 2018).

Esta falta de sensibilidad a la quimioterapia ha impulsado los esfuerzos de investigación sobre nuevas opciones de tratamiento, de las que hablaremos a continuación (Makhov et al., 2018).

4.2. Terapias dirigidas

La terapia dirigida utiliza fármacos que bloquean el crecimiento y diseminación del cáncer interfiriendo con moléculas específicas (“dianas moleculares”). Al estar diseñadas para actuar en sus dianas, las células sanas por lo general se ven menos afectadas, a diferencia de lo que ocurre al emplear quimioterapia. Estos fármacos permiten que la enfermedad remita o que se detenga su avance, pero no tienen el poder de curarla. Se utilizan para tratar el cáncer de riñón avanzado (National Cancer Institute, 2019d).

Dentro de las terapias dirigidas podemos destacar:

- Terapia antiangiogénica
- Inhibidores de mTOR (del inglés, mammalian Target of Rapamycin)

4.2.1. Terapia antiangiogénica

El uso de fármacos antiangiogénicos configura el pilar fundamental del tratamiento del CCR avanzado y su descubrimiento en los últimos años ha permitido aumentar las medianas de supervivencia (tiempo que pasa desde el diagnóstico o el principio del tratamiento hasta que la mitad de los pacientes mueren) en gran medida (SEOM, 2019).

Este tratamiento se basa en detener el proceso de angiogénesis, es decir, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares preexistentes.

Como se especificó en la introducción, el gen más comúnmente mutado en el CCR es el gen VHL (Iacovelli et al., 2018). Esta mutación hace que se produzca una cantidad excesiva de una determinada proteína que recibe el nombre de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La unión del VEGF con sus receptores (VEGFR), de tipo tirosina cinasa, activa diversas vías de señalización intracelular que conducen a la activación de algunos procesos celulares, como la angiogénesis y la proliferación celular, entre otros (Hsieh et al., 2017). En definitiva, este aumento en la producción de VEGF produce un aumento en la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que se ha demostrado imprescindible para la proliferación tumoral, ya que sin ellos no llegarían al tumor los nutrientes necesarios para seguir avanzando (SEOM, 2019).

Los fármacos inhibidores de la angiogénesis pueden bloquear el VEGF y, por tanto, el proceso de angiogénesis de dos formas:

- Inhibiendo ciertas protein cinasas receptoras como el VEGFR, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) o el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET). Los fármacos aprobados con esta función son: Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib y Tivozanib.
- Mediante el uso de un anticuerpo monoclonal, en este caso solo está aprobado un fármaco: Bevacizumab (Hsieh et al., 2017; American Society of Clinical Oncology, 2018).

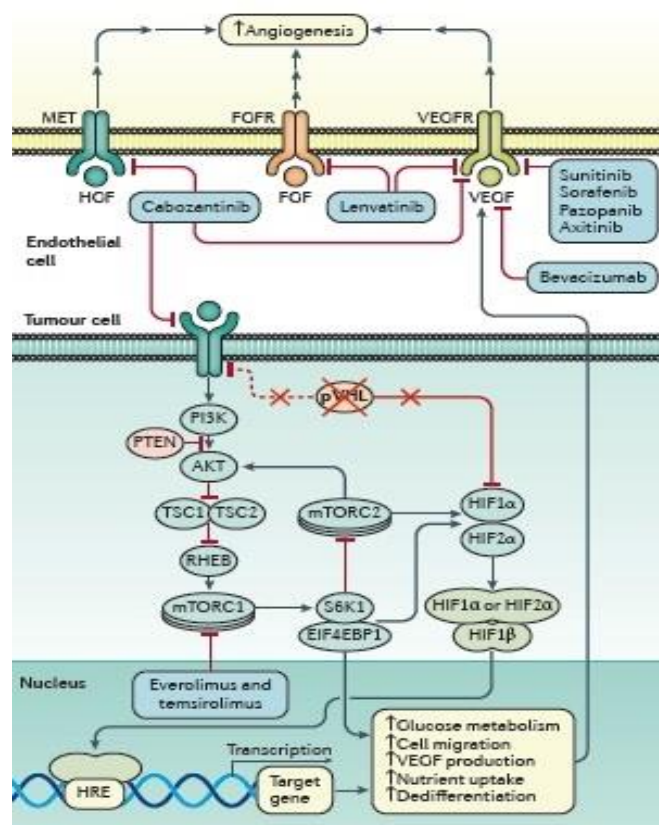


Figura 5. Inactivación del gen VHL en el CCR y su aplicación en las terapias dirigidas (Hsieh et al., 2017).

Sorafenib: este fármaco es un inhibidor multikinasa y presenta actividad tanto antiangiogénica como antiproliferativa (CIMA, 2017). Fue el primer inhibidor tirosin quinasa del VEGF en obtener la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA), en 2005. Sin embargo, hasta 2007 no estuvo disponible en España (Gill et al., 2018).

Se administra vía oral. La dosis recomendada en adultos es de 400 mg tomados dos veces al día, es decir, 800 mg/día. Debe administrarse en ayunas, ya que la administración con comida reduce su absorción. El tratamiento debe continuarse mientras se observe beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

Está indicado en el tratamiento de pacientes con CCR avanzado en los que el tratamiento previo con interferón- α o interleukina-2 ha fracasado o aquellos que se consideran inapropiados para dicho tratamiento (CIMA, 2017).

La eficacia y seguridad de sorafenib en el tratamiento del CCR avanzado se ha estudiado en dos ensayos clínicos. En ambos ensayos se comparó a sorafenib con un placebo, y se observó que la supervivencia libre de progresión (SLP) era significativamente mayor en el grupo de sorafenib en comparación con el placebo. Los ensayos fueron realizados en pacientes con CCR de células

claras del grupo de pronóstico bueno o intermedio, pero no en el grupo de pronóstico malo (CIMA, 2017; Kanesvaran et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Los efectos adversos más comunes de este fármaco son cansancio, diarrea, aumento de la presión arterial, irritaciones de la piel y síndrome de pies y manos (dolor, hinchazón, enrojecimiento y ampollas en las manos y los pies) (American cancer society, 2019e).

Sunitinib: es también un inhibidor multikinasa dirigido a varios receptores de tirosina cinasas. Inhibe la angiogénesis y la proliferación celular, lo que explica su actividad antitumoral (CIMA, 2017; American cancer society, 2019e). Fue aprobado en 2006 en Estados Unidos para el tratamiento del CCR a una dosis de 50 mg/día durante 4 semanas seguidas, seguidas de dos semanas de descanso, en ciclos de 6 semanas. En España fue aprobado en 2007 (SEOM, 2019). Se administra vía oral, con o sin alimentos (CIMA, 2017).

Está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCR metastásico, en todos los grupos de riesgo pronóstico. También ha demostrado actividad antitumoral sustancial en la terapia de segunda línea del CCR metastásico tras la progresión en la terapia con citocinas (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

En un ensayo en el que se comparó sunitinib con el interferón- α , se observó la superioridad de sunitinib en términos de SLP y de supervivencia global (SG) (Hsieh et al., 2017).

Existe otro ensayo en el que se comparó la eficacia de la administración de sunitinib solo respecto a su administración tras realizar la NC. El resultado del ensayo mostró que la eficacia de sunitinib solo no fue inferior a la nefrectomía seguida de sunitinib en pacientes con CCR de los grupos de pronóstico malo o intermedio (Méjean et al., 2018).

Entre los efectos adversos más comunes que produce sunitinib se incluyen náuseas, diarrea, úlceras en la boca, cambios de color del cabello o la piel, debilidad, bajos niveles de glóbulos blancos y rojos y síndrome de pies y manos (American cancer society, 2019e).

Pazopanib: fármaco con mecanismo de acción similar al sunitinib. Presenta actividad en el cáncer renal con dosis de 800 mg/día (SEOM, 2019).

Es un fármaco para uso por vía oral. Se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (CIMA, 2017).

Está indicado en el tratamiento de primera línea del CCR metastásico en pacientes de cualquiera de los tres grupos de riesgo pronóstico. Algunos ensayos clínicos realizados también aseguran la eficacia de pazopanib en el tratamiento de segunda línea del CCR metastásico tras tratamiento previo con citocinas (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Se llevó a cabo un ensayo clínico en el que se evaluaba al pazopanib con respecto a un placebo. La mayoría de los participantes padecían CCR del tipo células claras. La mitad de los pacientes habían recibido previamente terapia con citocinas. Los resultados confirmaron que la SLP en el grupo del pazopanib era mayor que en el grupo placebo (National Cancer Institute, 2019d).

Otro ensayo evaluó la eficacia del tratamiento de primera línea con sunitinib en comparación con el pazopanib. No se ha visto diferencia en la supervivencia observada entre las dos opciones de tratamiento. Sin embargo, su perfil de seguridad sí que es diferenciado, asociándose pazopanib a menos fatiga, síndrome de mano-pie y menos trombocitopenia que sunitinib y asociándose sunitinib a menor elevación de transaminasa que pazopanib. Un 70% de los pacientes prefieren pazopanib debido a su mayor calidad de vida, frente a un 22% de pacientes que prefieren sunitinib (National Comprehensive Cancer Network, 2019). Además, resulta importante mencionar que estos dos fármacos son actualmente los tratamientos más comúnmente utilizados en pacientes con un pronóstico intermedio o bueno (Escudier et al., 2019).

Algunos de los efectos secundarios más comunes de pazopanib son hipertensión arterial, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, problemas hepáticos y alteraciones en la coagulación y la curación de heridas (American cancer society, 2019e).

Axitinib: es un inhibidor potente y selectivo de los receptores del VEGF. Inhibe la supervivencia y proliferación celular de las células endoteliales mediada por VEGF.

La dosis recomendada en adultos es de 5 mg cada 12 horas. Se administra vía oral, con o sin alimentos (CIMA, 2017).

Axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado para su uso en determinadas circunstancias en pacientes de cualquier grupo de riesgo pronóstico. También está indicado en el tratamiento de segunda línea tras fracaso de un tratamiento previo con sunitinib o citocinas (CIMA, 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Como terapia de segunda línea, el tratamiento con axitinib ha demostrado claramente superioridad clínica frente a sorafenib (Makhov et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Algunos efectos secundarios comunes de axitinib son hipertensión arterial, cansancio, náuseas, vómitos, diarrea, poco apetito, pérdida de peso, síndrome de pies y manos y estreñimiento. Es posible que también provoque que la glándula de tiroides se vuelva hipofuncionante (American cancer society, 2019e).

Cabozantinib: es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin cinasa implicados en la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la progresión metastásica del cáncer. Inhibe los receptores de MET y VEGF, entre otros.

Se administra vía oral y no deben tomarse alimentos 2 horas antes de la administración ni una hora después. La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día (CIMA, 2017).

Está indicado para el tratamiento de primera línea del CCR metastásico en adultos de cualquier grupo de riesgo pronóstico y para el tratamiento de segunda línea después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF (CIMA, 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

El ensayo CABOSUN comparó cabozantinib con sunitinib. Los resultados afirmaron que cabozantinib presenta tanto mayor SLP como mayor SG respecto a sunitinib (Wallis et al., 2018; Lalani et al., 2019).

Otro ensayo evaluó a cabozantinib frente a everolimus (inhibidor mTOR) en el entorno de la segunda línea. Los pacientes habían sido tratados con un inhibidor de la tirosina cinasa de VEGF previamente. Las aumentadas SG y SLP de cabozantinib respecto a everolimus hacen que cabozantinib se considere una opción preferida para el tratamiento de segunda línea del CCR avanzado (National Cancer Institute, 2019d; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Los efectos adversos comunes incluyen diarrea, cansancio, náuseas, vómitos, hipertensión arterial, síndrome de pies y manos, estreñimiento, falta de apetito y pérdida de peso (American cancer society, 2019e).

Lenvatinib: este fármaco también es un inhibidor de los receptores tirosina cinasa. Inhibe selectivamente la actividad de los receptores del VEGF, además de otros como son los FGFR y el

receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), también relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas.

La dosis recomendada de lenvatinib es 18 mg/día en combinación con 5 mg/día de everolimus. Se administra vía oral, y debe tomarse todos los días a la misma hora, con o sin alimentos (CIMA, 2017).

Está indicado en combinación con everolimus como tratamiento de segunda línea en adultos con CCR avanzado (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Un ensayo demostró que la combinación lenvatinib/everolimus prolonga significativamente la SLP y la supervivencia observada en comparación con la administración de everolimus solo (Kanesvaran et al., 2018; Makhov et al., 2018). La FDA y la European Medicines Agency (EMA) han aprobado esta combinación, sin embargo, debe considerarse una opción aceptable principalmente cuando no se pueda administrar nivolumab o cabozantinib (Escudier et al., 2019).

Levatinib presenta como efectos adversos comunes: diarrea, cansancio, náuseas y vómitos, úlceras en la boca, hipertensión arterial, pérdida de apetito y de peso, dolor en articulaciones y músculos e hinchazón en los brazos o piernas (American cancer society, 2019e).

Tivozanib: bloquea de forma potente los 3 receptores del VEGF, lo que permite su actividad antiangiogénica y antitumoral.

Su posología consiste en administrar 1340 microgramos/día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso, completando un ciclo de tratamiento de 4 semanas. Se toma vía oral, con o sin alimentos.

Ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de primera línea de adultos con CCR avanzado. También está indicado para el tratamiento de segunda línea tras la progresión del cáncer después de un tratamiento con citocinas (CIMA, 2017).

Se ha demostrado que tivozanib mejora la SLP y la tasa de respuesta frente a sorafenib, especialmente en pacientes del grupo de pronóstico bueno (Escudier et al., 2019; Lalani et al., 2019).

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen hipertensión, disfonía, cansancio y diarrea (CIMA, 2017).

Bevacizumab: a diferencia de todos los anteriores, bevacizumab es un anticuerpo monoclonal. Su mecanismo de acción consiste en unirse a la proteína VEGF circulante y neutralizarla. Esta neutralización produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral. De esta forma, el crecimiento tumoral queda inhibido (CIMA, 2017; National Cancer Institute, 2019d).

Se administra vía intravenosa. La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada dos semanas (CIMA, 2017).

En España está aprobada la combinación de bevacizumab/interferón- α para el tratamiento de primera línea del CCR metastásico en los pacientes de todos los grupos de riesgo pronóstico desde 2008. Sin embargo, su forma de administración y los efectos secundarios que provoca hacen que su uso en la práctica clínica sea limitado (Hsieh et al., 2017; SEOM, 2019).

Se han realizado varios ensayos para estudiar este fármaco, entre ellos, el ensayo AVOREN comparó bevacizumab+interferón- α con placebo+interferón- α . Los resultados confirmaron que la combinación bevacizumab+interferón- α produce un aumento significativo de la SLP y de la tasa de respuesta tumoral. Además, no se observaron aumentos significativos de los efectos adversos con respecto a placebo+interferón- α (National Comprehensive Cancer Network, 2019; Escudier et al., 2019; Lalani et al., 2019).

Otro ensayo liderado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) comparó a bevacizumab en monoterapia con bevacizumab+temsirolimus, bevacizumab+sorafenib y sorafenib+temsirolimus. En todos los casos la SLP fue similar, aunque todas las combinaciones provocaban un mayor número de eventos adversos con respecto a bevacizumab en monoterapia. Actualmente la única combinación aprobada de las anteriores es bevacizumab+interferón- α (Gill et al., 2018).

Entre los efectos secundarios que produce bevacizumab se incluyen hipertensión arterial, cansancio y dolores de cabeza (American cancer society, 2019e).

4.2.2. Inhibidores de mTOR

La proteína mTOR es una serina-treonina-quinasa cuya actividad se sabe que está desregulada en algunos cánceres humanos, siendo más activa en algunos tipos de células cancerosas que en las células sanas. Esta proteína ayuda a controlar ciertas funciones celulares, entre ellas la

multiplicación celular. Su inhibición, por tanto, permite bloquear la proliferación tumoral (CIMA, 2017; National Cancer Institute, 2019d).

Algunas pruebas sugieren que los inhibidores de los VEGFR tienen una mayor eficacia clínica que los inhibidores mTOR, aunque ningún ensayo de fase III ha comparado directamente los dos (Gill et al., 2018).

Everolimus: este fármaco se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe a mTOR, lo que reduce la actividad de varias proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Everolimus es un potente inhibidor de la proliferación de las células tumorales y, además, ha demostrado que reduce la glicolisis en tumores sólidos.

Deben administrarse 10 mg de everolimus al día mediante vía oral, con o sin comida (CIMA, 2017).

Está indicado como tratamiento de segunda línea del CCR avanzado, después del tratamiento con otros medicamentos como sunitinib o sorafenib (American cancer society, 2019e; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

En el ensayo RECORD 1 se comparó everolimus con un placebo para tratar a pacientes con CCR metastásico en los que la enfermedad había progresado tras usar sunitinib o sorafenib. La SLP fue de 4.9 meses para everolimus frente a 1.9 meses del placebo (National Comprehensive Cancer Network, 2019; Lalani et al., 2019).

Se realizó otro ensayo en el que se pretendía evaluar la no inferioridad del tratamiento de primera línea con everolimus frente a sunitinib, sin embargo, los resultados mostraron que la SLP fue mayor al utilizar sunitinib como tratamiento de primera línea (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Entre los efectos secundarios más frecuentes encontramos mayor riesgo de infecciones, náuseas, aumento de los niveles de colesterol y azúcar en sangre, diarrea, cansancio y acumulación de líquido (American cancer society, 2019e).

Temsirolimus: el mecanismo de acción de este fármaco es similar al de everolimus. Se utiliza para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado en pacientes con al menos tres factores de riesgo pronóstico y se administra por vía intravenosa, mediante perfusión intravenosa. Su administración requiere una dosis previa de difenhidramina intravenosa o algún antihistamínico similar (CIMA, 2017).

Se realizó un ensayo que comparaba la administración de interferón- α solo con temsirolimus solo y con la combinación temsirolimus/interferón- α . Se demostró que la administración de temsirolimus solo presentaba una SG significativamente aumentada respecto a las otras dos opciones. Además, la SLP fue mayor en el grupo de temsirolimus solo frente al de interferón- α solo. La combinación, además de presentar menor SLP y SG que temsirolimus solo, también provocó un aumento de los eventos adversos (Lalani et al., 2019; Escudier et al., 2019; National Comprehensive Cancer Network, 2019). Sin embargo, un estudio poblacional encontró que temsirolimus solo se utiliza en el 3% de los pacientes como tratamiento de primera línea (Gill et al., 2018).

Los efectos secundarios más comunes de este fármaco son muy similares a los que provoca everolimus (American cancer society, 2019e).

4.3. Inmunoterapias

El sistema inmunitario es un conjunto de células, tejidos y órganos que reconocen sustancias extrañas y protegen nuestro cuerpo de ellas. Las células cancerosas son reconocidas por las células del sistema inmunitario como extrañas, desencadenando lo que se conoce como respuesta inmunitaria con el fin de destruir estas células “malignas”. Sin embargo, en el cáncer renal, es frecuente que el control por parte del sistema inmune de la generación y proliferación de los tumores esté desregulado.

Por esta razón, estas terapias pueden ser muy útiles ya que se basan en el uso de medicamentos que refuerzan el sistema inmunitario para que el cuerpo sea capaz de combatir el cáncer y destruir las células tumorales con mayor eficacia (American Society of Clinical Oncology, 2018; SEOM, 2019; American cancer society, 2019e). Existen varias formas de conseguir este objetivo:

- Utilizando inhibidores de los puntos de control inmunitario o inmune checkpoint inhibitors (ICIs).
- Utilizando citocinas.

4.3.1. Inhibidores de los puntos de control inmunitario

Los puntos de control inmunitario son unas proteínas que se encuentran en la superficie de las células y se encargan de controlar la respuesta inmunitaria desactivando las células T hasta que

sean necesarias, para que no ataquen a las células normales. Sin embargo, las células cancerosas pueden utilizar estos puntos de control para evitar ser atacadas por el sistema inmunitario.

Los ICIs son medicamentos que bloquean los puntos de control inmunitario, consiguiendo que las células T no se desactiven y puedan atacar a las células cancerosas (National Cancer Institute, 2019d). Sin embargo, la acción de los ICIs puede provocar que el sistema inmunitario ataque también a otras partes del cuerpo, generando efectos adversos que podrían llegar a ser graves (American cancer society, 2019e).

Las proteínas de puntos de control contra las que actúan los ICIs son la proteína de muerte programada 1 (PD-1), el ligando de la proteína de muerte programada 1 (PD-L1) y el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) (National Cancer Institute, 2019d).

- **Inhibidores de PD-1:** estos fármacos se unen a PD-1 y bloquean su interacción con PD-L1. La interacción de PD-1 con su ligando provoca la inhibición de la proliferación de las células T y de la secreción de citocinas. Por esta razón, la inhibición de esta interacción potencia las respuestas de las células T, que atacarán a las células tumorales (CIMA, 2017).

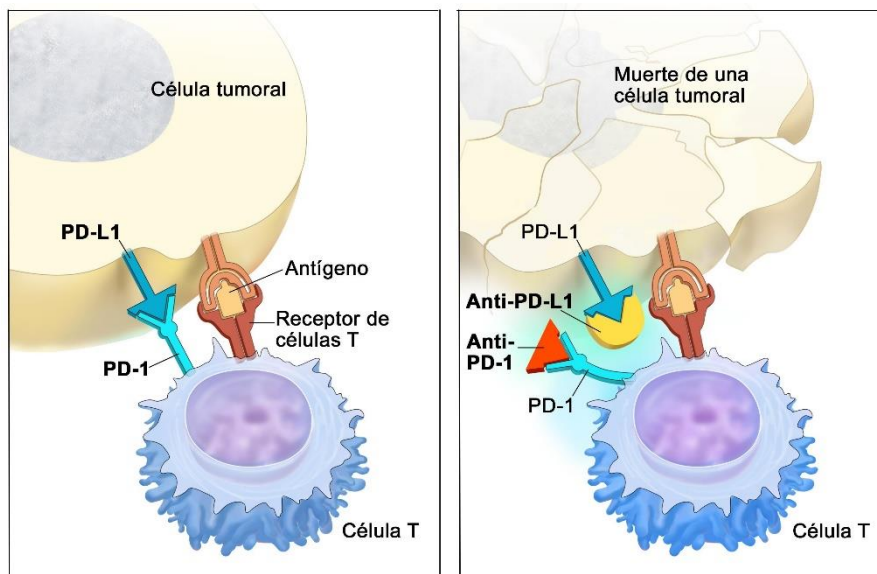


Figura 6. Mecanismo de acción de los inhibidores PD-1 y de los inhibidores PD-L1.
Modificada de National Cancer Institute, 2019d.

Entre los efectos adversos que pueden producir los inhibidores PD-1 se incluyen: cansancio, tos, náuseas, sarpullido en la piel, estreñimiento, pérdida de apetito, diarrea y dolores en las articulaciones (American cancer society, 2019e).

Entre los inhibidores de PD-1 encontramos:

Nivolumab: este anticuerpo monoclonal se administra mediante perfusión intravenosa en una dosis de 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas o 480 mg durante 60 minutos cada 4 semanas.

Se realizó un ensayo en el que se comparaba nivolumab con everolimus en pacientes en los que la terapia con sunitinib o pazopanib había fallado. El ensayo mostró una supervivencia observada superior con nivolumab. Además, aparecieron un mayor número de eventos adversos de cualquier grado con everolimus. De modo que, sobre la base de este estudio, se incluye a nivolumab como una opción de tratamiento de segunda línea del CCR avanzado (Flippot et al., 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Recientemente, se ha aprobado la combinación nivolumab/ipilimumab como tratamiento de primera línea preferido en pacientes con CCR avanzado de los grupos de pronóstico intermedio y malo. Esta nueva indicación ha sido posible gracias a la realización de un ensayo de fase III en el que se comparaba la combinación nivolumab/ipilimumab frente a sunitinib. El ensayo ha demostrado una superioridad significativa de la combinación en cuanto a los índices de supervivencia globales y de respuesta objetiva. Además, con sunitinib se observó un mayor porcentaje de eventos adversos. Esto fue así en los grupos de pronóstico intermedio y malo, pero, por el contrario, en el grupo de pronóstico bueno tanto las tasas de respuesta como la SLP fueron superiores con sunitinib. Aun así, la guía del National Comprehensive Cancer Network para el cáncer renal recomienda el uso de nivolumab/ipilimumab como tratamiento de primera línea en la categoría 2A para pacientes del grupo de pronóstico bueno, pero la aprobación de la FDA es más estrecha en la primera línea, incluyendo solamente los grupos de pronóstico intermedio y malo (Motzer et al., 2018; Escudier et al., 2019; National Comprehensive Cancer Network, 2019). La aprobación de esta combinación ha marcado el inicio de una nueva era en el paisaje terapéutico del CCR avanzado (Amin & Hammers, 2019).

Con respecto a la utilización de la combinación nivolumab/ipilimumab en la segunda línea de tratamiento, un ensayo de fase I demostró que esta combinación es segura y ofrece una respuesta duradera en pacientes con CCR avanzado de cualquier grupo de riesgo pronóstico (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Pembrolizumab: también recientemente, se han obtenido los resultados de un ensayo en el que se ha estudiado la combinación pembrolizumab/axitinib frente a sunitinib. Se ha

podido observar que la SLP y la tasa de respuesta eran superiores al administrar la combinación en cualquiera de los tres grupos de riesgo pronóstico. Por ello, se ha aprobado el uso de pembrolizumab/axitinib como terapia de primera línea del CCR (Rini et al., 2019).

- **Inhibidores de PD-L1:** estos fármacos también bloquean la interacción entre PD-1 y su ligando PD-L1, pero, como se observa en la figura 6, éstos los hacen uniéndose a PD-L1 en lugar de a PD-1.

Avelumab: se utiliza en combinación con axitinib en el tratamiento de primera línea, ya que un ensayo reciente ha mostrado que la combinación proporciona una SLP significativamente superior respecto a la administración de sunitinib (Motzer et al., 2019). Se administra mediante infusión intravenosa y algunos de los efectos adversos que produce la combinación con más frecuencia son: cansancio, diarrea, hipertensión arterial, tos, respiración entrecortada y dolor abdominal (American cancer society, 2019e).

- **Inhibidores de CTLA-4:** CTLA-4 es una proteína de la superficie de las células T que se une a otra proteína que recibe el nombre de proteína B7. Esta unión provoca que las células T se mantengan inactivas y que no ataquen a las células cancerosas. Los inhibidores de CTLA-4 se unen a CTLA-4 y bloquean esta unión, activando a las células T, que destruirán las células cancerosas (National Cancer Institute, 2019d).

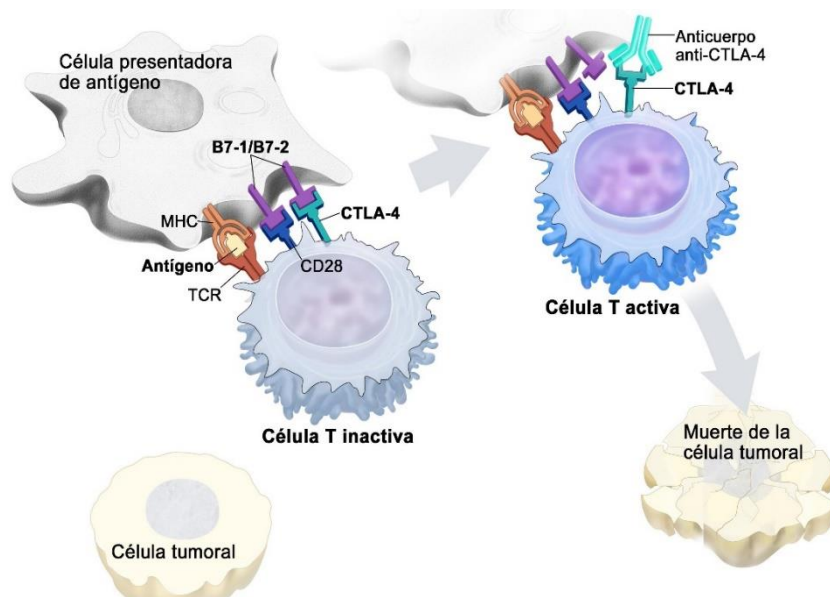


Figura 7. Mecanismo de acción de los inhibidores de CTLA-4. Modificada de National Cancer Institute, 2019d.

Ipilimumab: como ya hemos mencionado, este anticuerpo monoclonal se administra en combinación con nivolumab. Se administra en forma de infusión intravenosa generalmente una vez cada tres semanas. Algunos de sus efectos adversos más comunes son diarrea, picor, cansancio o erupciones en la piel (American cancer society, 2019e).

4.3.2. Citocinas

Las citocinas son pequeñas proteínas elaboradas por ciertas células inmunitarias y no inmunitarias. Pueden ser sintetizadas en el laboratorio con el fin de reforzar el sistema inmunitario (American cancer society, 2019e; National Cancer Institute, 2019d).

Citocinas como interferón- α e interleucina-2 (Il-2) a dosis altas han demostrado tener eficacia clínica desde los años noventa para tratar el CCR metastásico. Sin embargo, ambos fármacos ofrecen beneficios a un reducido grupo de pacientes (aquellos con una biología favorable de la enfermedad) y, además, están asociados con una elevada toxicidad, sobre todo en el caso de Il-2 a dosis altas (Hsieh et al., 2017). Por ello, actualmente su uso ha sido desplazado por nuevos tratamientos con mayor eficacia y menor toxicidad (SEOM, 2019).

Interleucina-2: es una citocina elaborada por los linfocitos T y su uso a altas dosis había sido el pilar de la terapia para el CCR metastásico hasta la aparición de los inhibidores del VEGF en 2005 (Amin & Hammers, 2019). Actualmente se administra mediante vía intravenosa a pacientes altamente seleccionados en centros que tienen experiencia con este tipo de tratamiento (Lalani et al., 2019; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, las altas dosis de Il-2 producen gran cantidad de efectos secundarios, entre ellos se incluyen: cansancio extremo, presión arterial baja, acumulación de líquido en los pulmones, dificultad para respirar, ataques cardiacos, daño al riñón, sangrado intestinal, cambios mentales, fiebre alta y escalofríos, entre otros (American cancer society, 2019e).

Interferón- α : es una proteína producida de forma natural por el cuerpo en pequeñas cantidades. Tiene varias funciones en el cuerpo, ralentiza la división de las células tumorales, reduce la capacidad de las células tumorales para protegerse del sistema inmunitario y fortalece el sistema inmunitario.

El interferón- α se administra mediante vía subcutánea y produce menos efectos secundarios que II-2, aunque por sí mismo no es tan eficaz, por lo que actualmente se utiliza en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado en combinación con bevacizumab, como ya hemos indicado (American cancer institute, 2019; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

4.4. Ensayos clínicos

Los pacientes con CCR, además de poder recibir un tratamiento estándar como los mencionados anteriormente, tienen la opción de participar en ensayos clínicos. Estos ensayos clínicos son estudios en desarrollo que pretenden mejorar los tratamientos actuales (National Cancer Institute, 2019d). Algunos de los ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo actualmente se hallan en la tabla 5.

Estudio	Fase	Fármacos
NCT03793166	III	Ipilimumab/nivolumab seguido de nivolumab versus cabozantinib/nivolumab
NCT03428217	II	Telaglenastat/cabozantinib versus placebo/cabozantinib
NCT03203473	II	Nivolumab con o sin ipilimumab tras tratamiento inicial con nivolumab
NCT03097328	II	Sapanisertib
NCT03117309	II	Nivolumab con o sin ipilimumab como terapia de primera línea
NCT02501096	Ib/II	Lenvatinib/pembrolizumab
NCT02599324	I/II	Ibrutinib versus la combinación de ibrutinib con everolimus, paclitaxel, docetaxel, pembrolizumab o cetuximab
NCT03334409	II	Pazopanib clorhidrato versus pazopanib clorhidrato/ácido ascórbico
NCT03138512	III	Nivolumab/ipilimumab versus placebo
NCT02771626	I/II	Telaglenastat/nivolumab
NCT01684397	I/II	Pazopanib clorhidrato/bevacizumab
NCT03875313	I/II	Telaglenastat/talazoparib
NCT03501381	II	Aldesleukina a alta dosis con o sin entinostat
NCT03172754	I/II	Axitinib/nivolumab
NCT02811861	III	Lenvatinib/everolimus o lenvatinib/pembrolizumab versus sunitinib
NCT03308396	I/II	Durvalumab/guadecitabine
NCT03173560	II	Lenvatinib/everolimus
NCT03937219	III	Cabozantinib/nivolumab/ipilimumab versus nivolumab/ipilimumab/placebo
NCT03682289	II	Ceralasertib versus ceralasertib/olaparib
NCT03065179	II	Nivolumab/ipilimumab/radioterapia corporal estereotáctica (SBRT)
NCT03015740	I/II	Sitravatinib/nivolumab
NCT02781506	II	Nivolumab/radioterapia ablativa estereotáctica (SABR)
NCT02535533	I/II	Axitinib/L-selenometionina

Tabla 5. Ensayos clínicos en desarrollo sobre CCR metastásico de células claras. Modificada de National Cancer Institute, 2019e.

5. DISCUSIÓN

Contemplando el gran avance del tratamiento del CCR metastásico en los últimos años, y con todas las opciones posiblemente disponibles para los pacientes en el futuro, la selección óptima del tratamiento más adecuado para cada paciente resulta fundamental (Gill et al., 2018).

Los médicos, ante esta variedad de posibles opciones terapéuticas, deben tener en cuenta una serie de factores a la hora de escoger el mejor tratamiento, aun así, cada médico puede tener una opinión diferente sobre cuál es el plan de tratamiento más adecuado.

Como se ha mencionado a lo largo del trabajo, las características del paciente que va a recibir el tratamiento son cruciales, tanto su edad, como su estado general de salud, como el grupo de riesgo pronóstico al que pertenece servirán de indicadores para elegir un tratamiento u otro. El médico también deberá contemplar las posibles interacciones con fármacos utilizados normalmente por el paciente, así como los posibles efectos secundarios, el precio del tratamiento y las preferencias del paciente (American Society of Clinical Oncology, 2018; Atkins & Tannir, 2018).

Además de todo esto, existe lo que se conoce como marcadores tumorales, que son sustancias secretadas por las células tumorales o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a otras afecciones. Normalmente se trata de proteínas, sin embargo, recientemente se ha comenzado a usar como marcadores de tumores los patrones de expresión de los genes o los cambios en el ADN. Estos marcadores se han caracterizado y se utilizan en la actualidad en la clínica. Medir las concentraciones de un determinado marcador antes de administrar un tratamiento puede servirle al médico para plantear una terapia adecuada y para predecir la respuesta a un determinado tratamiento (marcadores predictivos) (National Cancer Institute, 2019f). En concreto en el CCR, el único biomarcador genético predictivo validado disponible es un polimorfismo de un solo nucleótido en VEGFR1, que permite predecir la SLP en pacientes tratados con sunitinib. El papel de la expresión PD-L1 como marcador predictivo está menos claro, aunque la presencia de tinción PD-L1 parece predecir la respuesta a los inhibidores de puntos de control hasta cierto punto (Gill et al., 2018; Lalani et al., 2019).

A falta de marcadores predictivos robustos, la selección del tratamiento sigue basándose en los datos clínicos disponibles y en la opinión de los expertos, siendo los factores de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center los criterios primarios de selección.

A pesar de la variedad de opciones de tratamiento disponibles, estos tratamientos no suelen ser curativos, por lo que es aconsejable que los pacientes con CCR metastásico se consideren para ensayos clínicos (Atkins & Tannir, 2018).

6. CONCLUSIONES

1. Hace 15 años la terapia del CCR avanzado lograba medianas de supervivencia de 5-7 meses. Actualmente, la secuenciación terapéutica de nuevos fármacos consigue proyectar medianas de supervivencia superiores a 30 meses, manteniendo una buena calidad de vida para el paciente.
2. El uso de fármacos antiangiogénicos configura el pilar fundamental del tratamiento del CCR avanzado y su descubrimiento en los últimos años ha permitido aumentar las medianas de supervivencia en gran medida.
3. Los inhibidores de puntos de control inmunológico están transformando el tratamiento farmacológico del CCR y en ellos se basan principalmente la mayoría de las investigaciones de los últimos años.
4. Actualmente, los fármacos y combinaciones de fármacos con mejores resultados empleados en la primera línea de tratamiento para el CCR metastásico son: axitinib+pembrolizumab, sunitinib, pazopanib, nivolumab+ipilimumab y cabozantinib.
5. Existen numerosos ensayos clínicos en desarrollo y en el futuro se espera un mayor avance en la farmacoterapia de la enfermedad.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aecc. ¿Qué es el cancer? [Internet]. 2018a [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer>
- Aecc [Internet]. 2018b [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-rinon/sintomas-cancer-rinon>
- American cancer society [Internet]. 2019a [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/acerca/que-es-el-cancer-de-rinon.html>

- American cancer society [Internet]. 2019b [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html>
- American cancer society [Internet]. 2019c [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html>
- American cancer society [Internet]. 2019d [Consultado en julio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/tratamiento/por-etapa.html>
- American cancer society [Internet]. 2019e [Consultado en agosto 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/tratamiento.html>
- American Society of Clinical Oncology [Internet]. 2018 [Consultado en agosto 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-ri%C3%B1%C3%B3n/tipos-de-tratamiento>
- Amin A, Hammers H. The Evolving Landscape of Immunotherapy-Based Combinations for Frontline Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol.* 2019; 9: 3120.
- Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2018; 70: 127-137.
- CIMA [Internet]. 2017 [Consultado en agosto 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30 (5): 706-720.
- Flippot R, Escudier B, Albiges L. Immune Checkpoint Inhibitors: Toward New Paradigms in Renal Cell Carcinoma. *Drugs.* 2018; 78 (14): 1443-1457.
- Gill DM, Hahn AW, Hale P, Maughan BL. Overview of Current and Future First-Line Systemic Therapy for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options in Oncol.* 2018; 19 (6): 1-12.
- 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.

- Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Bimbatti D, Fantinel E, Mosillo C et al. Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2018; 70: 112-117.
- Kanesvaran R, Saux OL, Motzer R, Choueiri TK, Scotté F, Bellmunt J et al. Elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (6): 317-326.
- Lalani AKA, Mcgregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R, Powles T et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *European Urology*. 2019; 75 (1): 100-110.
- Makhov P, Joshi S, Ghatalia P, Kutikov A, Uzzo RG, Kolenko VM. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther*. 2018; 17 (7): 1355-1364.
- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379 (5): 417-427.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289-296.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380 (12): 1103-1115.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (14): 1277-1290.
- National Cancer Institute [Internet]. 2019a [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- National Cancer Institute [Internet]. 2019b [Consultado en junio 2019]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/aspectos-generales-prevencion-paciente-pdq#_15

- National Cancer Institute [Internet]. 2019c [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- National Cancer Institute [Internet]. 2019d [Consultado en julio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq>
- National Cancer Institute [Internet]. 2019e [Consultado en agosto 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/r?t=C9384&st=C4033&stg=C89303%7CC140326%7CC4003&a=&q=&loc=0&tt=&p=&tid=&in=&lo=&rl=2>
- National Cancer Institute [Internet]. 2019f [Consultado en agosto 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1.2020. Junio 2019. [Consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.nccn.org/>
- National institute of diabetes and digestive and kidney diseases [Internet]. 2018 [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/rinones-funcionamiento>
- Ornstein MC, Rini BI. Radical shifts in the first-line management of metastatic renal cell carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2019; 16: 71-72.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkings R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380 (12): 1116-1127.
- SEOM [Internet]. 2019 [Consultado en agosto 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal?showall=1>
- Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology. 2018; 74 (3): 309-321.

8. ANEXO: ABREVIATURAS

- AECC: Asociación española contra el cáncer
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- BHD: Birt-Hogg-Dube
- CCR: Cáncer de células renales
- CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS
- CTLA-4: Antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- EMA: European Medicines Agency
- FDA: Food and Drug Administration
- FGFR: Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
- ICIs: Inmune checkpoint inhibitors
- Il-2: Interleucina-2
- MET: Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos
- MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero
- NC: Nefrectomía citorreductora
- PD-1: Proteína de muerte programada 1
- PD-L1: Ligando de la proteína de muerte programada 1
- PDGF: Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- SABR: Radioterapia ablativa estereotáctica
- SBRT: Radioterapia corporal estereotáctica
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SG: Supervivencia global
- SLP: Supervivencia libre de progresión
- ULN: Límite superior de la normalidad
- VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
- VEGFR: Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
- VHL: Von Hippel-Lindau