

Actualización de las Guías Mexicanas para el Manejo Médico del Cáncer Renal Metastásico (CRM)

Update the Mexican Guidelines for the medical Management Metastatic Renal Cancer

Erazo Valle-Solís Aura A,¹ Aguilar-Ponce José Luis,² Alías-Melgar Alejandro,¹ Alvarado-Cabrero Isabel,³ Álvarez-Avitia Miguel Ángel,² Rogelio Aragón-Tovar Anel,⁴ Arellano-Bernal Rosa Himelda,⁵ Benítez-Arroyo Héctor,⁶ Carvajal-García Román,⁷ Cervantes-Sánchez Ma. Guadalupe,¹ Cortez-Betancourt Roberto,¹ De Silva-Gutiérrez Alfonso,⁸ Flores-Guerrero Armando,⁹ Franco-González Edwin Efraín,¹⁰ Galicia-Sámano Ricardo,¹¹ González César,¹² González-Guerrero Juan Francisco,¹³ Hernández-Chávez Guillermo Allan,⁶ Hernández-Toriz Narciso,³ Hinojosa-Gómez José,¹⁴ Juárez-Ramiro Alejandro,¹ Lázaro-León Jesús Miguel,¹⁵ López-Chuken Yamil Alonso,¹⁶ Manzanilla-García Hugo Arturo,¹⁷ Medina-Soto Francisco,⁴ Ochoa-Carrillo Francisco Javier,² Palomo-González Alberto,¹⁸ Pérez-Montiel Delia,² Pérez-Zincer Fernando,¹⁹ Pimentel-Rentería Alberto Alonso,²⁰ Rivera-Rivera Samuel,³ Salas-González Efraín,⁶ Serrano-Brambila Eduardo,²¹ Silva Juan Alejandro,³ Solano-Moreno Héctor Alfonso,²² Solares-Sánchez Mario Emmanuel,² Jiménez-Ríos Miguel Ángel,² Valencia-Cedillo Raquel³

► RESUMEN

Un grupo de especialistas mexicanos relacionados con el diagnóstico y manejo de los pacientes con cáncer renal se reunió para revisar y actualizar los lineamientos de manejo de esta neoplasia en su etapa IV, en la cual la enfermedad es avanzada y suele existir un proceso metastásico en desarrollo, cerca o distante del primario.

► ABSTRACT

A Group of Mexican specialists with expertise in diagnosis & management of metastatic renal cancer patients decided to gather, in order to review and update the guidelines on the management of this cancer at stage IV, where the disease has advanced, and many a time there is already a neoplastic progression going on at a nearby or distant site from primary. Stage IV patients require

¹Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, D.F.

²Instituto Nacional de Cancerología, D.F.

³Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, IMSS, D.F.

⁴Centro Médico Nacional de Especialidades No. 25 del IMSS, Monterrey, N.L.

⁵Hospital Manuel Gea González, SS, D.F.

⁶Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, Guadalajara, Jal.

⁷Hospital Regional Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal.

⁸Hospital de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús", Villahermosa, Tab.

⁹Hospital Aranda de la Parra, León, Gto.

¹⁰Hospital Regional ISSSTE de Mérida, Yuc.

¹¹Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Estado de México

¹²Hospital Muguerra de Monterrey, N.L.

¹³Hospital Universitario UANL, Monterrey, N.L.

¹⁴Centro de Cáncer ABC, INCan, D.F.

¹⁵Hospital General de México, SS, D.F.

¹⁶Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario, UANL, Monterrey, N.L.

¹⁷Hospital General de México, SS, D.F.

¹⁸IMSS, UMAE, Mérida, Yuc.

¹⁹Hospital Central Militar, D.F.

²⁰Hospital General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Puebla, Pue.

²¹Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS, D.F.

²²Hospital de Especialidades del CMNO, IMSS, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís. Dirección: CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, Edif. Enseñanza 2º Piso, Subdirección de Enseñanza. Tel.: 5200 5003, ext. 14628. Cel. 044 55 5402 3310. Correo electrónico: aerazo@issste.gob.mx, auaer@prodigy.net.mx

Los pacientes en etapa IV requieren una intervención médica importante y muchos no han podido responder adecuadamente a los tratamientos o cursan con tumores irresecables. En México se necesitan guías para el manejo del cáncer renal metastásico (CRM), ante el desarrollo reciente de fármacos con capacidad para lograr una mayor respuesta en términos de la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS, *progression free survival*) y de la tasa de mortalidad general (OS, *overall survival*), acompañada de un perfil de efectos secundarios aceptable. Éste es el caso de los inhibidores de las cinasas de tirosina (TK, *tyrosine kinases*), anticuerpos monoclonales e inhibidores específicos con blanco en rapamicina. Las investigaciones sobre dichos fármacos han publicado resultados que han llevado a las principales instancias de salud a aceptarlos en el arsenal terapéutico del cáncer renal metastásico.

Palabras clave: Cáncer renal metastásico (CRM), supervivencia libre de progresión, inhibidores de cinasas de tirosina (TK), anticuerpos monoclonales, fármacos con blanco en rapamicina de mamíferos (mTOR)

a complex medical management, and many of them have already failed to several drugs in the earlier stages, or portray unresectable tumor. In Mexico, updated guides are needed for the management of metastatic renal cancer, thanks to the development of several compounds that depict capability to get better response rates in terms of progression free survival (PFS), and overall survival (OS), with an acceptable adverse reactions profile. That is the case of tyrosine kinases (TKs) inhibitors, monoclonal antibodies, and specific mTOR inhibitors. Research on all these pharmacological new options has reported a more than encouraging output from clinical trials, ushering these drugs in the new therapeutic arsenal for the fight against metastatic renal carcinoma.

Keywords: Metastatic renal cancer, progression free survival, tyrosine kinases (TKs) inhibitors, monoclonal antibodies, mammalian target on rapamycin (mTOR) drugs.

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma renal ocupa un lugar importante entre todas las neoplasias. Reportes de la primera década del siglo XXI indican que esta neoplasia rebasa los 200 000 nuevos casos cada año en el mundo. En México se han registrado durante esta década ~ 1 500 diagnósticos al año, mientras que en todo el mundo se calcula que ~ 210 000 nuevos diagnósticos se establecen al año. El objetivo de este documento es presentar una actualización del manejo médico del cáncer renal metastásico (CRM), con interés particular en definir el perfil de uso actual de los fármacos adaptado a México, ya sea dentro de esquemas combinados o en monoterapia, usados durante la etapa más avanzada de la neoplasia.

El tratamiento médico oncológico ha experimentado una revolución por el diseño de nuevos fármacos que son cada vez más específicos de su actividad, los cuales actúan a nivel molecular sobre receptores de membrana para inhibir distintos factores de crecimiento, al bloquear a los receptores que los activan. Los fármacos *biológicos* y las terapias *con blanco molecular* han mostrado una efectividad similar, pero son significativamente más seguros que

los fármacos empleados en las quimioterapias convencionales con agentes citotóxicos. En México, el acceso a esos fármacos de vanguardia no es fácil, por el hecho de que algunos compuestos no están incluidos en los cuadros básicos o tienen un costo elevado. Es importante contar con guías de uso de esos fármacos adaptadas a la realidad nacional y basadas en los más recientes informes publicados, así como en guías ya establecidas a nivel internacional; el objetivo de esta reunión ha sido generarlas.

▷ ANTECEDENTES

El cáncer renal (CR) representa en cifras epidemiológicas entre el 2% y el 3% de todas las neoplasias malignas. Durante las últimas seis décadas ha aumentado su incidencia en un 2% anualmente, sin que se conozca la razón de tal aumento ya que no se ha podido atribuir al incremento poblacional. La edad media del paciente con diagnóstico es de 65 años. Alrededor de 90% de los tumores renales es del tipo llamado carcinoma de células renales (CCR) y de éstos un 85% es de células claras; la patología menos frecuente es papilar, de tumores cromóforos y del conducto de Bellini o túbulo conector (<1 %). Entre

las neoplasias identificadas en relación con antecedentes familiares, la más común es la que se conoce como enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) debida a mutación del gen VHL. La tasa de supervivencia relativa a cinco años en Estados Unidos para el periodo 1999-2005 fue de 69.4%. Los factores determinantes para un pronóstico de supervivencia de ≥ 5 años son el grado del tumor, extensión local, afectación de ganglios regionales y evidencia metastásica en el diagnóstico. El cáncer renal suele proyectar metástasis a pulmón, hueso, cerebro, hígado y glándulas suprarrenales.¹

▷ DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DEL CR

Los síntomas del CR se conocen bien (hematuria, palpación de la masa en un flanco y dolor lumbar). Es difícil observar en un primer contacto signos de proceso metastásico que favorezcan el diagnóstico (osteodinia, adenopatía y síntomas pulmonares). Son comunes los diagnósticos de CRM debidos a estudios de imagen que se ordenaron por una causa distinta al cáncer. Los carcinomas pequeños en etapas primarias que se observan tempranamente se pueden abordar de una manera conservadora, aunque debe analizarse bien el tejido resecado con toda atención para reconocer adenopatías supraclaviculares, masas abdominales, varicocele, edema de miembros inferiores y nódulos subcutáneos. Las pruebas de laboratorio son las habituales. Entre las pruebas de diagnóstico por imagen figuran las siguientes:¹

- TAC de abdomen y pelvis, con y sin contraste
- Radiografía o TAC de tórax
- IRM para valorar la vena cava inferior (también para estadificación, cuando no se puede usar medio de contraste por alergia o insuficiencia renal)
- La masa renal central puede indicar presencia de carcinoma de células uroteliales
- Ante niveles elevados de fosfatasa se realizan rastreos óseos
- Ante sospecha de metástasis cerebral se realiza TAC o IRM
- El rastreo con tomografía por emisión de positrones no se recomienda en estudios iniciales para CR

La masa renal central puede indicar la presencia de carcinoma de células uroteliales; están indicados los rastreos óseos ante niveles elevados de fosfatasa; si se sospecha metástasis cerebral se realiza TAC o IRM; el

rastreo con tomografía por emisión de positrones no se recomienda en estudios iniciales para CR.

▷ TRATAMIENTO PRIMARIO Y ESTADIFICACIÓN

La biopsia por punción guiada por TAC de pequeñas lesiones renales o lesiones en otros sitios accesibles, o bien la nefrectomía citorreductora, pueden efectuarse para confirmar el diagnóstico de CR. La resección quirúrgica aún se considera el único tratamiento eficaz para el CR clínicamente localizado. Las opciones son nefrectomía radical y cirugía conservadora de nefronas. La nefrectomía radical incluye resección perifascial del riñón, grasa perirrenal, ganglios linfáticos regionales y glándula suprarrenal ipsolateral. La disección de ganglios linfáticos no se considera terapéutica, pero sí útil en la medida en que proporciona información para el pronóstico, ya que los pacientes con afectación ganglionar son proclives a las recidivas y metástasis distantes, aunque se realice linfadenectomía.

Alrededor de la mitad de los pacientes con esta clase de tumores que son tratados con nefrectomía radical tiene una supervivencia de largo plazo, aunque tras la resección quirúrgica recurre un 20% a 30% de los tumores localizados. Las metástasis pulmonares son las más frecuentes lesiones a distancia de CR y se presentan en 50%-60% de los pacientes. Después de la resección quirúrgica de tumores en etapas I, II, III y IV, las tasas de supervivencia a cinco años son de 96%, 82%, 64% y 23%, respectivamente.¹ La estadificación² se observa en la

Figura 1.

La radioterapia tras nefrectomía no ha demostrado beneficio alguno, incluso entre pacientes con compromiso ganglionar o resecciones incompletas. El plan de seguimiento debe individualizarse con revisiones, anamnesis y estudios de imagen, pruebas de función hepática y renal y otras.

Algunos estudios documentan la capacidad de IL-2 en dosis altas para incrementar las tasas de respuesta en comparación con su administración en dosis bajas. En la actualidad están disponibles ya novedosos agentes de terapia blanco que inhiben a las cinasas de tirosina (TK) y se encuentran en estudio en tratamientos de primera y segunda líneas. Hasta la fecha, cinco fármacos de este tipo han recibido aprobación de la FDA para manejar CRM: malato de sunitinib, tosilato de sorafenib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab en combinación con IFN- α y más recientemente pazopanib.

Es determinante la estratificación de los pacientes de acuerdo con el riesgo para elegir una terapia. La NCCN de Estados Unidos recomienda seguir los lineamientos

sobre riesgo del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).

Entre los factores de riesgo y las variables predictivas para supervivencia de corta duración se encuentran los niveles sanguíneos elevados de DHL (> 1.5 veces el límite superior normal), las concentraciones elevadas de calcio, la anemia, un periodo < 1 año entre el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento sistémico, y un nivel funcional bajo (Karnofsky $< 80\%$). La estadificación se incluye en la **Figura 1**.

▷ MANEJO DE LA ENFERMEDAD EN ETAPA IV

Los pacientes en etapa IV pueden ser también aptos para cirugía si existen, por ejemplo, ganglios linfáticos sospechosos de la enfermedad, los cuales pueden presentar hiperplasia sin relación con el tumor, y adenopatía susceptible de ser intervenida. Además, hay un pequeño subgrupo de pacientes con CR primario, tumor potencialmente resecable y un sitio metastásico aislado en quienes están indicadas la nefrectomía o la metastasectomía; la resección es posible en caso de recurrencia aislada tras nefrectomía. No obstante, al parecer se puede conseguir una supervivencia de largo plazo en un número reducido de pacientes tratados con radioterapia en el manejo de las metástasis óseas.

Al atender a pacientes con enfermedad primaria y metástasis múltiples potencialmente resecables se recomienda la nefrectomía citorreductora antes del tratamiento sistémico. Estudios aleatorizados han mostrado que existe un beneficio al administrar interferón (IFN) luego de la nefrectomía reductora. La terapia para la paliación sintomática, sobre todo en los individuos con bajo nivel funcional y con evidencia de enfermedad metastásica, incluye un control adecuado del dolor.¹

▷ PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO PARA CRM

Hasta fecha reciente, las opciones de tratamiento sistémico para CRM se limitaban a la administración de citocinas y la participación en los estudios clínicos con los agentes novedosos. En pacientes con CRM de células claras metastásico o recurrente, los lineamientos de la NCCN de Estados Unidos recomiendan IL-2 en dosis altas, dado que ha demostrado inducir índices de respuesta notables, incluidos algunos casos de remisión completa. En consecuencia, en personas con un nivel funcional alto (Karnofsky ≥ 80), especialmente en aquéllos con enfermedad de escaso volumen o de predominio pulmonar, la NCCN recomienda interleucina 2 en dosis altas en

pacientes específicos seleccionados. Aunque las citocinas han sido el tratamiento de referencia desde hace 15 años, existe un cuerpo de evidencia sobre el uso de otros compuestos, como los inhibidores de cinasas de tirosina (TK) para la primera y segunda líneas de tratamiento. Existen varios fármacos aprobados ya por la FDA para su uso terapéutico en el CRM de estadio IV metastásico, entre ellos sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab combinado con IFN- α y pazopanib (**Tabla 1**).¹

▷ TRATAMIENTO DEL CRM MEDIANTE AGENTES CON BLANCO MOLECULAR

SORAFENIB

El sorafenib es un fármaco de molécula pequeña que inhibe a múltiples isoformas de la cinasa serina-treonina intracelular, *Raf* (c-RAF y b-RAF), a receptores con actividad de cinasas de tirosina (TK), como VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , y a las mutaciones genéticas para leucemia FIT3 y c-KIT. Está indicado para el tratamiento del CRM de células claras y de riesgo bajo a intermedio con falla a las citocinas (IFN e IL-2). Esto se demostró en un estudio de fase III tomado del protocolo TARGET.³ En el gran estudio TARGET, la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) notificada de sorafenib contra placebo fue de 5.5 meses *vs* 2.8 meses y las tasas de repuesta son de 10% *vs* 2%.⁴ La supervivencia final fue 17.8 meses *vs* 15.2 meses ($p = 0.14$). Un análisis de este estudio mostró que el sorafenib es efectivo y seguro en pacientes de edad avanzada (≥ 60 años).⁵

Los datos del sorafenib como primera línea no son positivos, tal y como se ha demostrado en un estudio de fase II,⁶ en el cual la supervivencia libre de progresión comparada con IFN fue semejante: 5.7 meses *vs* 5.6 meses. El sorafenib no está indicado como primera línea (sin tratamiento previo). En otras histologías, como de células cromóforas y papilares, excepto las sarcomatoides, existen estudios de limitado poder que apoyan el uso del sorafenib, con una respuesta objetiva de 25%.⁷ La combinación de sorafenib con otros agentes (citocinas, bevacizumab, temsirolimus), no ha mostrado un beneficio clínico.⁸ No se han publicado estudios que sustenten el beneficio clínico en neoadyuvancia. En cuanto a su dosificación, se recomienda un inicio de dosis de 400 mg dos veces al día y administración continua del fármaco hasta que se registre toxicidad o progresión.

La toxicidad se presenta en un 27% de los enfermos contra 7% para el placebo. Los efectos adversos vinculados con este fármaco, de acuerdo con el estudio TARGET, incluyen diarrea, fatiga, hipertensión, síndrome de mano-pie y exantema. En reportes de casos se

Figura 1.
Tratamiento de primera línea.



Adaptado de: Lineamientos de la NCCN para la Práctica OncológicaTM. Cáncer Renal V.2.2011

Tabla 1.
Estadificación de carcinoma de células renales.

Tumor primario	Ganglios linfáticos regionales (N)	Agrupamiento por etapas			
TX no es posible evaluar el tumor primario	NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	Etapa I	T1	N0	M0
T0 sin evidencia de tumor primario			T2	N0	M0
T1 Tumor de < 5 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón	N0 Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales	Etapa III	T1	N1	M0
T1a Tumor de < 4 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón	N1 Metástasis en un solo grupo linfático regional		T2	N1	M0
T1b Tumor > 4 cm, pero < 7 en su mayor dimensión, limitado al riñón	N2 Metástasis en más de un ganglio linfático regional	Etapa IV	T3	N0	M0
T2 Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón			T3	N1	M0
T3 Tumor que se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero no más allá de la fascia de Gerota			T3a	N0	M0
T3a Tumor que invade directamente la glándula suprarrenal o la grasa perirrenal y/o del seno renal, pero no más allá de la fascia de Gerota			T3a	N1	M0
T3b Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena renal o a sus ramas sedimentarias (que contienen músculos) o a la vena cava por debajo del diafragma			T3b	N0	M0
T3c Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava			T3b	N1	M0
T4 Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota			T3c	N0	M0
			T3c	N1	M0
			T4	N0	M0
			T4	N1	M0
			Cualquier T	N2	M0
			Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de: AJCC Cancer Staging Manual. Springer Verlag, 2002, Sixth Edition.

presenta el síndrome de mano-pie hasta en 33%.⁹ Estos efectos adversos han obligado a discontinuar la terapia en un 21% *vs* 6% en pacientes del grupo de placebo.

TEMSIROLIMUS

El temsirolimus es un inhibidor específico de la proteína con blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). La proteína mTOR regula las necesidades nutricionales para crecimiento celular y la angiogénesis, mediante la regulación por incremento o disminución (*up regulation* y *down regulation*, respectivamente) de diversas proteínas. El temsirolimus está indicado en el manejo de primera línea del cáncer renal

de células claras y no claras, así como de segunda línea en individuos con enfermedad con resistencia a las citocinas (como una recomendación de categoría 2A) y resistencia a las TK (categoría 2B). Su eficacia y seguridad se demostraron en el estudio de fase III reconocido como Global ARCC,¹⁰ realizado con pacientes con CCR avanzado de etapa IV, sin tratamiento previo y con mal pronóstico.

Dicho estudio lo comparó con el IFN- α y se observó una diferencia en la tasa de PFS de 5.5 meses *vs* 3.1 meses, en favor del temsirolimus. El objetivo principal del trabajo, la supervivencia general (OS, *overall survival*), fue de 10.9 *vs* 7.3 meses, también favorable al temsirolimus.

Un análisis posterior presentado en ASCO 2007 demostró el beneficio del temsirolimus en pacientes con histologías de células no claras.¹⁰ La dosis estándar es de 25 mg, administrados en infusión IV/30-60 min, una vez por semana. Los efectos adversos observados comprenden exantema (47%), estomatitis (41%), dolor (28%), edema periférico (35%), infección (20%), así como trombocitopenia, neutropenia, hiperlipidemias, hiperglucemia, hipercolesterolemia y neumonitis intersticial en 0.5 a 5%. La interrupción del tratamiento es de un 7%. Está recomendado como tratamiento de primera línea del CCR avanzado de células claras y no claras de mal pronóstico (categoría I).

SUNITINIB

El sunitinib es un inhibidor multikinasa que inhibe selectivamente a PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) α y β ; asimismo, inhibe al receptor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR 1-2 y 3), el receptor de células madre (c-KIT), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R), la cinasa de tirosina tipo FMS y el receptor del factor neurotrópico (RET). El sunitinib está indicado, con una recomendación de categoría 1, para terapia de pacientes con CRM en fase IV recurrente o irrecsectable, con histología de células claras, en primera línea de tratamiento, mientras que en la histología de células no claras y de mal pronóstico la recomendación es de categoría 2.

Un estudio multinacional de gran escala y de fase III valoró al sunitinib en el manejo de CRM en pacientes con todos los factores de riesgo, nunca tratados con terapia sistémica y con histología de células claras. Los individuos se asignaron a interferón α (IFN- α) o sunitinib con un 90% de pacientes nefrectomizados en la población total. Se valoró el desempeño en términos de la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) y de manera secundaria la tasa de supervivencia global, la tasa de respuesta y la seguridad. El tratamiento con sunitinib se acompañó de tasas elevadas de respuesta objetiva del 47% en comparación con 12% para IFN- α . La mediana de PFS fue de 11 meses para el grupo de sunitinib y de cinco meses en el de IFN- α .

El sunitinib mostró un beneficio en la supervivencia global (26.4 vs 21.8 meses) en el escenario de la primera línea. Los episodios adversos más frecuentes en todos los grados fueron: diarrea (61%), fatiga (54%), náusea (52%), disgeusia (46%), anorexia (34%), dispepsia (31%), vómito (31%), hipertensión (30%) y estomatitis (30%). Los efectos adversos graves (toxicidades de grado 3 y 4) se juzgan aceptables. Los efectos adversos de

grados 3 y 4 con sunitinib fueron neutropenia (18%), trombocitopenia (9%), anemia (8%), hiperamilasemia (8%), hipofosfatemia (6%), diarrea (9%), náusea (5%), síndrome de mano-pie (9%) e hipertensión (12%). Sólo la fatiga fue más alta en el grupo de interferón α (12% vs 7%). Otro efecto de importancia, la disminución de la fracción de expulsión cardíaca o FEVI, se presentó en el 13% en todos los grados, y un 3% de grado 3 en personas tratadas con sunitinib.¹²

El tratamiento con el sunitinib se ha vinculado con cambios en la función tiroidea. Datos recientes han evaluado el riesgo de hipotiroidismo y en el grupo del sunitinib se presentó en todos los grados en un 14% de pacientes, si bien de grado 3 sólo en el 2%.⁹ Por lo tanto, se le asignó una recomendación de categoría 1 para uso en pacientes con CRM en fase IV, recurrente o irrecsectable, con histología de células claras, en primera línea de tratamiento, mientras que en histología de células no claras y de mal pronóstico la recomendación es de categoría 2. Entre las recomendaciones antes del uso del sunitinib se advierte que deben realizarse antes del tratamiento un historial clínico completo, exploración física, exámenes de laboratorio (BH, QS y PFH, DHL y calcio sérico), antes de cada ciclo, y como estudios agregados, ECG, determinación de la FEVI y pruebas de función tiroidea. Estos estudios deben efectuarse cada dos a tres meses, o de acuerdo con los síntomas.

La dosis recomendada para inicio de tratamiento con sunitinib es de 50 mg cada 24 h, por 28 días, alternado con dos semanas de descanso. La modificación de la dosis se debe realizar en reducciones de 12.5 mg, de acuerdo con la toxicidad que presente el sujeto. La dosis mínima eficaz es de 25 mg/día. No se requiere ajuste posológico en presencia de daño hepático leve o moderado (Child – Pugh A o B). En pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min y en pacientes con hemodiálisis) la farmacocinética fue similar que en pacientes con función renal normal.¹³ Se debe considerar el riesgo de posibles interacciones farmacológicas relacionadas con sunitinib con el uso de inhibidores e inductores del citocromo P-450-3A4.¹⁴

EVEROLIMUS

El everolimus (EVE/RAD001) se deriva del sirolimus (una lactona macrocíclica natural producida por *Streptomyces* higroscópicas), el cual presenta efectos inmunosupresores y angiogénicos. Actúa sobre la proteína celular con blanco en rapamicina (mTOR), un regulador de las vías señaladoras vinculadas con el crecimiento anormal, con proliferación y falla apoptótica en las células cancerosas.

En la actualidad se valora en el manejo clínico de varias neoplasias, incluidos el linfoma y los tumores neuroendocrinos.¹⁵

El estudio de fase III que comparó el EVE + mejor cuidado de apoyo contra el placebo + mejor cuidado de apoyo en pacientes que progresaron después de terapia con SOR o SUN (NCT00410124) demostró que EVE prolonga la tasa de DFS (supervivencia libre de enfermedad) hasta cuatro meses contra sólo 1.9 meses en el grupo de placebo ($p < 0.0001$). Los efectos adversos fueron leves a moderados en intensidad. Por su parte, el estudio RECORD 1, también de fase III, terminó de forma prematura después de que un análisis preliminar programado mostró para EVE una supervivencia libre de progresión (PFS) de 4.9 meses respecto de tan sólo 1.9 meses para pacientes que recibieron placebo; la supervivencia global media fue de 14.8 para el grupo de EVE contra 14.4 meses para el grupo con placebo. El 80% de los pacientes del grupo placebo hizo la transición a la administración de everolimus.

Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones (44%), estomatitis (37%) en todos los grados, así como linfopenia (15%) e hiperglucemia (12%). La estomatitis de grados 3 o 4 se registró en 3% de los individuos, lo mismo que neumonitis. La toxicidad pulmonar se presentó en un 14%. La dosis recomendada de everolimus es de 10 mg VO/24 h, hasta registrarse toxicidad o progresión tumoral. La reducción posológica se establece a 5 mg si se presenta toxicidad de grados 3 a 4. En cuanto a la toxicidad pulmonar, se ha sugerido que de cursar neumonitis leve o asintomática (cambios radiológicos mínimos) se continúe el tratamiento. Si se presentan síntomas moderados se recomienda interrumpir el tratamiento hasta la mejoría y reiniciar a dosis de 5 mg/24 h. Si se trata de síntomas graves se interrumpe el tratamiento. La actual recomendación de everolimus señala su administración como segunda o tercera líneas después de la progresión a un inhibidor de cinasa de tirosina (TKI) con nivel de recomendación 1A.¹⁵

BEVACIZUMAB

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante con actividad inhibitoria sobre el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A), al cual se une y anula. La FDA lo aprobó en combinación con el interferón para el tratamiento del cáncer renal de células claras avanzado en el año 2009. En el estudio AVOREN de fase III se comparó la combinación de BEV + IFN- α con el placebo + IFN- α y se reconoció que la adición

del bevacizumab al IFN- α aumentaba de forma sustancial la mediana de supervivencia libre de progresión (10.2 *vs* 5.4 meses) en comparación con el IFN- α + placebo. La mediana de supervivencia global (OS) fue favorable para BEV + IFN- α (23.3 *vs* 21.3 meses) sobre IFN- α + PLA, aunque sin peso estadístico; no existen datos maduros disponibles al momento. Otro estudio (CALG-B) evaluó la misma combinación y se observaron resultados similares.¹⁶

Los efectos más frecuentes vinculados con su toxicidad en estos estudios han sido hipertensión arterial sistémica, proteinuria y trombosis/embolismo. No se registró algún efecto adverso nuevo con la combinación en comparación con los previstos para cada uno de los agentes. Se recomienda la combinación de bevacizumab + IFN- α como primera línea terapéutica en el carcinoma renal de células claras metastásico, con riesgo bajo e intermedio, con una recomendación de categoría 1. La dosis considerada como estándar es de 10 mg/kg del bevacizumab cada dos semanas, con 9 millones de unidades internacionales de IFN- α tres veces por semana. Hay subgrupos (<65 años, metástasis pulmonares) de pacientes informados en las publicaciones que pudieran tener mayor beneficio con esta combinación. Puede requerirse ajuste posológico de uno o ambos fármacos de acuerdo con la toxicidad (la modificación de la dosis del IFN no modifica la eficacia). Se recomienda iniciar el tratamiento cuatro a cinco semanas después de un procedimiento quirúrgico.

AXITINIB

El axitinib es un nuevo inhibidor de cinasas de tirosina que inhibe a VEGFR 1, 2 y 3, c-KIT y al receptor β del factor de crecimiento relacionado con plaquetas (PDGFR- β) y que aún no está aprobado para su uso por ninguna agencia reguladora de medicamentos. Es un imidazol de rápida absorción, con una concentración plasmática pico a las 2 a 6 h después de su administración. Se puede incrementar su absorción con la comida en un 50%. Su vida media es de 2 a 5 h. Su perfil de seguridad se vincula con fatiga, hipertensión arterial, diarrea y síndrome de mano-pie. El axitinib se ha probado como segunda línea en pacientes con falla a las citocinas y como rescate para algunos antiangiogénicos en estudios de fase II. Existe un estudio en curso de fase III que compara el axitinib con el sorafenib como segunda línea. El reclutamiento concluyó en 2010 y se esperan los resultados. El paciente ideal es aquél con falla al tratamiento con citocinas. La dosis utilizada hasta ahora es de 5 mg dos veces al día.^{17,18}

PAZOPANIB

El pazopanib es un inhibidor de cinasas de tirosina con efecto antiangiogénico. Como un indazol pirimidina, compite con el ATP para unirse con la parte intracelular del receptor de cinasas de tirosina e inhibe la activación del ATP. Sus blancos son los receptores 1, 2 y 3 de VGF y PDGF α y β , al suprimir la angiogénesis y detener la activación de las vías que intervienen en la proliferación celular, supervivencia, permeabilidad vascular y migración de las células. La dosis recomendada es de 800 mg/día y posee un área bajo la curva 1 037 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ y concentración media máxima de 58.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Las concentraciones pico se alcanzan de 2 a 4 h después de la administración.¹⁹

La biodisponibilidad del pazopanib en seres humanos no se ha publicado. Ésta se altera con la ingesta de alimentos y puede duplicar la absorción. Su unión a proteínas es de 99% y el pazopanib es un sustrato para resistencia a glucoproteína p y de proteína resistente de cáncer de mama. Su metabolismo es esencialmente hepático, a través de p450 3 a 4. La eliminación tiene lugar por las heces y por vía renal es menor de 4%, con una vida media de 30.9 h. En un estudio diseñado para pacientes con enfermedad avanzada/metastásica se incluyó inicialmente a pacientes que habían progresado a tratamiento sistémico previo con citocinas. Sin embargo, se enmendó el protocolo y se incluyó a pacientes vírgenes al tratamiento en primera línea, pero se continuó la comparación contra placebo, debido a que existían dificultades para el uso de fármacos como sunitinib, sorafenib, IFN o IL-2.¹⁹

El estudio tuvo dos grupos: pacientes vírgenes al tratamiento ($n = 233/54\%$) y pacientes con tratamiento previo basado en citocinas ($n = 200/46\%$), con población total de 435 individuos. La tasa de PFS fue de 11.1 *vs* 2.8 meses para el grupo de pacientes sin terapia y de 7.4 *vs* 4.2 meses para el grupo con terapia previa.¹⁹

Se alcanzó una respuesta objetiva promedio de 30% en ambos grupos, con una duración media de respuesta de un año. Debido a defectos del diseño del estudio no se conoce la sobrevida por grupos de riesgo. La actualización en supervivencia en su uso como primera línea es de 22.9 meses para pazopanib y 20.5 meses para placebo. Los efectos adversos incluyeron toxicidad de grados 3 y 4 y afectaron a un 40% con pazopanib y a 20% con placebo. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, hipertensión arterial y astenia. La toxicidad sistémica es menor de 4% y un 12% de los pacientes presentó alteración de las pruebas de funcionamiento hepático. Un 19% de los sujetos discontinuó el tratamiento. Se ha

propuesto que puede ser un agente ideal como primera línea y se administra en dosis de 800 mg/día.¹⁹

▷ TRATAMIENTO DEL CCR DE CÉLULAS NO CLARAS

La inclusión en un estudio clínico es la estrategia preferible para el manejo de los pacientes con histología de células no claras. El temsirolimus es el único agente que ha demostrado actividad en esta histología neoplásica. Análisis de subgrupos de pacientes del estudio ARCC han demostrado dicho beneficio, independientemente de la edad, y el mayor beneficio se observó con características de riesgo adversas. El sunitinib y sorafenib son dos agentes con recomendación de tipo 2A en este entorno. La NCCN ha incluido al pazopanib y la quimioterapia como una designación de categoría 3 en la primera línea de terapia para cáncer avanzado recidivante o irreseccable y con histología de células no claras etapa IV. En los estudios realizados con capecitabina o gemcitabina (con o sin 5-FU) se observa una actividad discreta de estos regímenes quimioterapéuticos. La inmunoterapia parece promover la recidiva en esta población de pacientes.¹

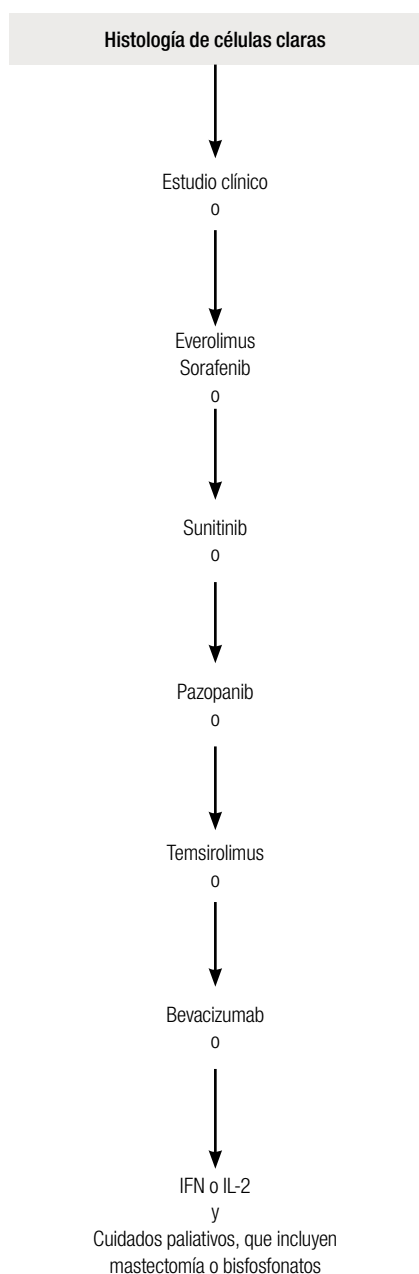
▷ TRATAMIENTO SUBSECUENTE (SEGUNDA LÍNEA) DE CRM

En este apartado se debe repetir una serie de nociones ya comentadas con anterioridad en el análisis de la primera línea de tratamiento de CRM. Sin duda alguna, esto es ineludible y necesario para dimensionar la información pertinente al tratamiento subsecuente del CRM (**Figura 2**).

El everolimus (RAD001), un inhibidor de mTOR de administración oral, ha sido aprobado por la FDA, en marzo del 2009, para pacientes con CCR avanzado. El estudio RECORD 1, un trabajo multinacional de fase III, mostró que este fármaco produjo una supervivencia libre de progresión o PFS de 4.9-5.5 meses *vs* 1.8-1.9 meses, en el grupo no tratado. El everolimus ha demostrado ser activo en pacientes con falla ante sunitinib y sorafenib, y tiene un perfil de seguridad que comprende estomatitis (40% *vs* 8% en placebo), exantema (25% *vs* 4%), y fatiga (20% *vs* 16%). La NCCN considera el everolimus con una recomendación de categoría 1, posterior al tratamiento con citocinas.

En un trabajo de fase II, de suspensión de tratamiento, se demostró que el sorafenib es eficaz en la reducción tumoral en una proporción considerable de un subgrupo de pacientes. Esto llevó a la realización del estudio TARGET, en el que se mostró actividad y capacidad para aumentar la supervivencia global (OS) y la supervivencia

Figura 2.
Tratamiento consecutivo.



Modificado de: AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition, 2002.

libre de enfermedad (DFS). Ambos estudios se llevaron a cabo con pacientes previamente tratados con citocinas.

El sunitinib es un fármaco que también ha demostrado ser activo entre pacientes con falla al tratamiento de inhibición de citocinas. La NCCN ha recomendado el sorafenib y sunitinib como categoría 1, cuando se usan después de falla a las citocinas, y como categoría 2 cuando se administran luego de tratamiento con un inhibidor de cinasas de tirosina.

El pazopanib también ha demostrado actividad en pacientes ya tratados. La NCCN lo considera como una recomendación de categoría 1 en sujetos tratados con citocinas, y como de categoría 3 cuando se trata de personas con falla previa a inhibidores de TK.

El temsirolimus está recomendado (categoría 2A) después de falla a la terapia con citocinas, y pasa a categoría 2B cuando se trata de pacientes que recibieron inhibidores de TK.

Por último, IFN- α , IL-2 y bevacizumab son recomendaciones de categoría 2B para la NCCN. Los cuidados de apoyo son importantes en el manejo de pacientes con CRM. Pueden incluir la cirugía de metástasis distintas y distantes. Se requiere la vigilancia de la salud ósea de estos individuos, así como la administración de bisfosfonatos. Tanto los cuidados a seguir como los estudios por realizar dependen absolutamente de las condiciones individuales del paciente.¹

▷ APÉNDICE DE PATOLOGÍA

Identificar los aspectos más importantes que debe incluir el reporte histopatológico permite al urólogo establecer un diagnóstico, obtener información en relación con el pronóstico, considerar la posibilidad de un tratamiento adyuvante y determinar la forma en que se realizará el seguimiento de éste. La utilidad global del sistema de etapificación TNM 2002 es aceptable, si bien la utilidad de algunas variables es controversial. En cuanto al tamaño tumoral, los tumores T1 se subclasifican como T1a si miden 4 cm o menos y, de ser mayores, se clasifican como T1B. Algunos autores enfatizan que el punto de corte debe ser a los 5 o 5.5 cm. Por otro lado, los tumores mayores de 7 cm, pero limitados al riñón, son PT2. Algunos autores sugieren que las neoplasias < 10 cm tienen mejor pronóstico que las > 10 cm.¹⁹

Siempre se ha evaluado la invasión a la grasa perirrenal, pero no la invasión a la grasa del seno renal, lo que parece tener un efecto más adverso en el pronóstico. La invasión suprarrenal en forma directa se considera una

categoría T3a, pero su pronóstico se considera peor respecto de cuando hay invasión a la grasa perinefrítica. Si existe invasión local de la vena cava inferior (PT3a), el paciente tiene peor pronóstico que los pacientes PT3b, razón por la cual esta categoría debe redefinirse. Estudios recientes muestran que si existe en forma simultánea infiltración en la grasa perinefrítica y un trombo en la vena cava, el pronóstico es peor. En cuanto a las metástasis a los ganglios hiliares, el número de ganglios afectados ≤ 13 puede tener un efecto en la posibilidad de emitir metástasis a distancia y por tanto se debe reevaluar el estado ganglionar en estos pacientes.²⁰

En cuanto a la invasión del sistema pielocalicial, se trata de un tópico que se encuentra en discusión y controversia, debido a que algunos autores indican que este dato puede relacionarse con un peor pronóstico. En cuanto al grado tumoral, el grado de Furhman se ha utilizado por muchos años, y se ha relacionado en buena medida con el pronóstico; en consecuencia, una neoplasia limitada al riñón pero con grado 2 de Furhman tiene peor pronóstico que una con grado 1. Sin embargo, los grandes avances en este campo ponen de manifiesto que este sistema de grados no es reproducible en neoplasias como los carcinomas cromóforos; en realidad, se han propuesto nuevos sistemas.

Por otro lado, existen carcinomas como los tubulolquísticos que son difíciles de evaluar en cuanto a su conducta biológica. La invasión microvascular es otro parámetro en investigación, y tal vez tenga un pronóstico adverso, como en la mama o la próstata, en donde la permeabilidad en sitios distantes se relaciona con el pronóstico. La necrosis tumoral se vincula con mal pronóstico, y tal vez guarde relación con la sobreexpresión de factores de proliferación, como el Ki67 y el factor de crecimiento endotelial (VEGF).²¹

► SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

La última clasificación de los carcinomas renales corresponde a la de la OMS 2004, aunque existen más tipos tumorales descritos posteriormente y no incluidos en dicha clasificación. Aun cuando se ha demostrado que el tipo histológico tiene valor pronóstico *per se*, lo más importante de reconocer a estos tumores por sus nombres específicos es que sus vías de desarrollo son diferentes y así deben ser las terapias a instituir. Por ejemplo, el carcinoma de células claras convencional y la enfermedad de VHL permiten conocer por qué los subtipos de carcinomas se comportan en forma diferente y por qué los factores pronósticos habituales no son tan útiles en este

escenario. La depuración de los métodos de clasificación es el resultado de combinar los hallazgos morfológicos con los moleculares. Algunos autores han propuesto algoritmos que permiten evaluar mejor el pronóstico de los pacientes y toman en cuenta el tamaño del tumor, las metástasis en ganglios linfáticos, las metástasis a distancia, el estadio tumoral, el grado nuclear y la necrosis por coagulación. A cada factor se le asigna un valor y de esa forma se establecen parámetros pronósticos.^{22,23}

REFERENCIAS

1. Lineamientos de la NCCN para la Práctica Oncológica. Cáncer Renal V.2.2011. Disponible en: www.nccn.org
2. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer Verlag, 2002.
3. Eisen T, Oudard S, Szczylak C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1454-1463.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 27:3312-3318, 2009.
5. Sablin MP, Bouaita L, Balleyguier C, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: retrospective analysis in 90 patients [abstract 5038]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:244s.
6. Escudier B, Szczylak C, Hutson TE. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:1280-1289, 2009
7. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Escudier B, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Oncol* 2008;26:127.
8. Motzer RJ. New perspectives on the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an introduction and historical overview. Disponible en: www.TheOncologist.com. Consultado en abril 27, 2011.
9. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Act Oncol* 2008;47:176-186.
10. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, et al., for the Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-2281.
11. Dutcher JP, Szczylak C, Tannir N, et al. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). Proceedings from the American Society of Clinical Oncology Conference. 2007. Chicago, IL. Abstract # 5033.
12. Ravaud A. Treatment associated adverse events management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with target therapies. *The Oncologist* 2011; 16(suppl 2): 32-44.
13. Rey PM, Villavicencio H. Sorafenib: tolerance in patients on chronic hemodialysis: a single-center experience. *Oncology* 2008; 74:245.
14. Khosravan R, Toh M, Garrett M, et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:472.
15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-4265.
16. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *JCO* 2010;2144-2150.
17. Rini B, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462-8.
18. Sonpabde G, Hudson T, Rini B. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(5): 741-748.
19. Keisner S, Shah S. Pazopanib. The newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;71(4):443-54, Abstract: LBA22 ESMO 2010.

20. Sternberg C, Davis I, Mardiak J, Szczyluk C, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-1068.
21. What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens. *Eur Urol* 2007; 51: 1194-1201.
22. Algaba F, Arce Y, Santaularia JM, Villavicencio MH. La biopsia intraoperatoria en patología oncológica urológica. *Eur Urol* 2004; 45: 437-443.
23. Downsac TM, Schultzel M, Schi H, Sanders C, Zunera T, Robins SG. Renal cell carcinoma: risk assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;70:59-70.