



11^º CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**
MITOS Y LEYENDAS

Carcinoma de células renales

Juan Antonio Guerra

27.11.2016

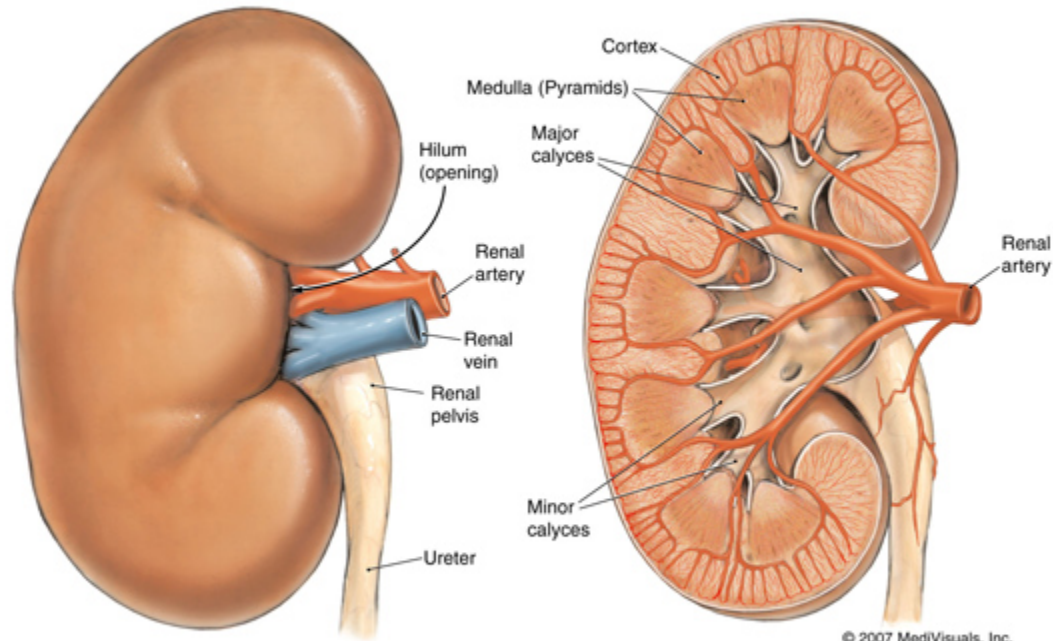
Anatomía de los Riñones



- Los riñones son los órganos excretores de los vertebrados
- Órgano par, parte posterior abdominal
- El riñón derecho está debajo del hígado y el izquierdo debajo del diafragma y adyacente al bazo.
- Sobre cada riñón hay una glándula suprarrenal.
- La asimetría dentro de la cavidad abdominal causada por el hígado da lugar a que el riñón derecho esté levemente más abajo que el izquierdo.
- Los riñones están ubicados en el retroperitoneo, a la altura de la última vértebra dorsal y las primeras vértebras lumbares (de D12 a L3).
- Los polos superiores de los riñones están protegidos, parcialmente, por las costillas 11ª y 12ª
- Cada riñón está rodeado por dos capas de grasa (perirrenal y pararrenal)

Anatomía Funcional del Riñón

The Right Kidney



BLOOD SUPPLY

INTERNAL STRUCTURE

© 2007 MediVisuals, Inc.

Epidemiología

- El cáncer de células renales es responsable de un **2% de todos los tumores malignos en el adulto**.
- Es **dos veces más frecuente en hombres** que en mujeres.
- Influencia racial: más frecuente en **afroamericanos** que en raza caucásiana.
- La mayoría de los casos se diagnostican **entre la 4ª y la 6ª década** de la vida (a partir de los 50 años de edad), pero se puede presentar a cualquier edad.

Factores de Riesgo

- El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de **forma esporádica** (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un **síndrome hereditario** (5% de los casos).
- El **hábito tabáquico** (dobla el riesgo de desarrollar esta enfermedad)
- La exposición a ciertos **productos químicos** (cadmio, asbestos, petróleo)
- **Obesidad**
- La enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a **diálisis crónica** (30% de estos pacientes desarrollaran un cáncer renal).
- *El uso indiscriminado de analgésicos* (aspirina y fenacetina),
- **Factores genéticos:** recientemente se han podido establecer las bases genéticas y moleculares de esta enfermedad.

Factores de Riesgo

- **Pacientes con un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer renal antes de los 40 años, los que presentan cáncer renal bilateral o multifocal en un mismo riñón pueden tener un componente hereditario.**
 - En estos casos se puede recomendar al paciente y familiares pruebas específicas con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad.
 - Sólo un **5% de los tumores renales** que se diagnostican forman parte de un síndrome hereditario, la inmensa mayoría son esporádicos.
- Asociación con otras neoplasias: dos estudios de series de registro de pacientes han encontrado **mayor incidencia de linfomas en pacientes con carcinoma de células renales.**

Clasificación histológica

- El **carcinoma de células renales** representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales, típicamente se origina en la corteza renal y presenta varios subtipos.
 - **Carcinoma de células claras** (80%) es el más frecuente. En este tipo de cáncer renal se han validado los resultados de la terapia dirigida y la inmunoterapia.
 - **Carcinoma papilar** (15%). Se divide en dos subclases: tipo 1 y tipo 2 (este último de comportamiento más agresivo), se tratan actualmente de la misma manera que el carcinoma de riñón de células claras.
 - **Carcinoma cromóforo y oncocitoma** (5%), este último es de crecimiento muy lento y rara vez tiene capacidad para diseminarse.
 - **Carcinoma de los conductos colectores** (<1%), se comporta de modo similar al carcinoma de células transicionales de vejiga y vías urinarias. El mejor tratamiento para este tipo de carcinoma es la quimioterapia basada en platinos.
 - **Variante sarcomatoide**: puede coexistir con cualquiera de los subtipos anteriores y conlleva un comportamiento más agresivo del tumor por su crecimiento más rápido. Se llama sarcomatoide porque al examinarlo con el microscopio se asemeja al sarcoma.
- El **carcinoma de células transicionales** se origina en la pelvis renal y no en la corteza, es un tipo histológico que sugiere enfermedad de las vías urinarias (desde la pelvis renal, pasando por los uréteres hasta vejiga y uretra). Este tipo de tumores tiene un comportamiento y tratamiento diferentes
- El **nefroblastoma o Tumor de Wilms** es otro tipo de cáncer renal que se presenta típicamente en la infancia.
- El **angiomiolipoma** es un tumor benigno que tiene un aspecto característico en la tomografía computarizada (TAC). Tiende a crecer y no se disemina, se puede manejar de forma conservadora o con cirugía.

Presentación Clínica

- El carcinoma de células renales se asocia con una gran variedad de signos y síntomas, lo cual hace más difícil el diagnóstico. **Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos.**
- Hasta un **40%** de los pacientes se diagnostican de **manera casual** de un tumor renal cuando se realizan una Ecografía o una TAC por otras razones.
- Se ha descrito como típica la asociación de **hematuria , masa palpable y dolor en costado**, pero esta triple asociación tan solo está presente en un **10%** de los casos. La **hematuria aparece en más de la mitad de los casos**, pero puede no ser visible y tan solo evidenciarse en un análisis de orina (hematuria microscópica).
- La **anemia, fiebre y pérdida de peso** son relativamente frecuentes en este tipo de tumores.
- Menos frecuentes son la **policitemia** (aumento de hemoglobina) y la **hipercalcemia**

Métodos diagnósticos

- Exploración física
- Análisis
- Ecografía
- TAC
- RM
- PET-TC

Estadificación

CARCINOMA DE CELULAS RENALES. ESTADIOS.

T1: tumor ≤ 7.0 cm en dimension; limitado al riñón

T2: tumor >7.0 cm en dimension; limitado al riñón

T3: el tumor se extiende a los vasos principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos circundantes sin invadir la fascia de Gerota

T4: tumor invade más allá de la fascia de Gerota

N0: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos

N1: metástasis en un único ganglio linfático

N2: metástasis en >1 ganglio linfático

M1: metástasis a distancia



Estadificacion

CARCINOMA RENAL. ESTADIOS TNM

- **ESTADIO I:** T1 N0 M0
- **ESTADIO II:** T2 N0 M0
- **ESTADIO III:** T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N0 M0;
T3 N1 M0
- **ESTADIO IV:** T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0;
cualquier T cualquier N M1

Factores pronósticos

- Aproximadamente un **30%** de los pacientes se presentarán como **enfermedad diseminada o metastásica** en el momento del diagnóstico y **un tercio** de los restantes **desarrollarán metástasis** a lo largo de su evolución.
- El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:
 - **El estadio de la enfermedad:** a medida que avanza el estadio (de I a IV), menores son las posibilidades de curación.
 - La **edad** del paciente y su **estado general** de salud.
 - En la enfermedad avanzada o metastática los **niveles de hemoglobina**, lactato deshidrogenasa (**LDH**) y **calcio** en sangre, conjuntamente con el **estado general** y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, son factores que clasifican a los pacientes en tres grupos de riesgo pronóstico:
 - Grupo de buen pronóstico
 - Grupo pronóstico intermedio
 - Grupo de mal pronóstico

Tratamiento: Cirugía

Cuando la enfermedad se presenta localizada al riñón, puede ser **potencialmente curativa** y en principio debe ofrecerse a los pacientes con estadios I, II o III.

Para tratar el cáncer de células renales puede utilizarse una intervención quirúrgica que extirpa parte del riñón o todo el riñón. Existen los siguientes tipos de cirugía:

- **Nefrectomía radical:** procedimiento quirúrgico que extrae el riñón, la glándula suprarrenal, el tejido de alrededor y, por lo general, algunos ganglios linfáticos cercanos. A veces deben resecarse también parte de órganos adyacentes en caso de que el tumor esté adherido. Normalmente se realiza mediante cirugía abierta a través del abdomen pero en caso de tumores pequeños podría realizarse mediante laparoscopia. Es potencialmente curativa.
- **Nefrectomía parcial:** procedimiento quirúrgico para extraer el tumor y parte del tejido que lo rodea con el fin de conservar tejido renal sano y funcional. Se puede realizar una nefrectomía parcial para evitar la pérdida de la función renal cuando el otro riñón está dañado o ya se ha extirpado, también en caso de tumores bilaterales o bien tumores únicos pequeños (< 6 cm)
- **Nefrectomía simple:** Procedimiento quirúrgico para extirpar solo el riñón.

Una persona puede vivir con solo una parte de un riñón que funcione, pero si se extirpan los dos riñones o si no están funcionando, necesitará diálisis (procedimiento para limpiar la sangre mediante una máquina exterior al cuerpo) o un trasplante de riñón (sustituir el riñón enfermo por un riñón sano donado).

Tratamiento: Cirugía

- Cuando no es posible operar para extraer el tumor, se puede usar un tratamiento llamado **embolización arterial** para reducir el tumor. Se inserta un catéter hasta la arteria renal. A través de este catéter se inyecta una sustancia especial que obstruye la circulación del riñón.
- La **crioablación** y la **ablación por radiofrecuencia**: son otras alternativas para tratamiento local del tumor en caso de no ser viable la nefrectomía parcial por varias razones (condición médica del paciente). El objetivo es destruir el tumor mediante congelación (crioablación) o mediante alta energía (radiofrecuencia). Son útiles sólo en caso de tumores de pequeño tamaño.
- **Cirugía en cáncer renal avanzado (estadio IV)**: la opción de cirugía para pacientes con enfermedad diseminada o extendida tiene como objeto reducir el mayor volumen de masa tumoral posible (cirugía citorreductiva) y es útil en algunos pacientes que son candidatos a recibir posteriormente tratamiento con inmunoterapia (mejores resultados con menos volumen tumoral y beneficio demostrado en supervivencia en dos estudios aleatorizados) o con terapia dirigida (estudios preliminares refrendan la utilidad de cirugía citorreductiva previa al tratamiento con estos fármacos de uso reciente).
- Se reserva para algunos casos con enfermedad metastásica única (sobre todo metástasis pulmonares). No es una opción válida para pacientes con múltiples localizaciones metastásicas y mal estado general.
- **Cirugía de metástasis** (las células tumorales tienen la capacidad de viajar por vía sanguínea y anidar fuera del riñón formando metástasis a distancia): la cirugía de metástasis puede ser útil en casos muy seleccionados, especialmente en metástasis pulmonares de poco volumen y de pequeño tamaño.

Tratamiento: Radioterapia

- La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza radiación de alta energía para eliminar las células cancerosas. La radioterapia externa utiliza una máquina fuera del cuerpo para dirigir la radiación hacia el tumor. La forma en la que se administra la radioterapia depende del tipo de cáncer que se está tratando y del estadio en que se encuentra.
- En cáncer renal, la radioterapia sobre el tumor primario se considera una **opción de tratamiento paliativa**, es decir, no curativa y se puede considerar en algunos casos con enfermedad localizada al riñón y condiciones médicas desfavorables para someterse a una cirugía. En caso de **afectación de los márgenes de resección quirúrgicos** se podría utilizar como tratamiento complementario a la cirugía aunque esta estrategia no parece claramente demostrada en los estudios clínicos.
- A menudo la radioterapia se utiliza en cáncer renal para **paliar síntomas derivados de las metástasis óseas**.

Tratamiento Médico

- Cuando se trata de un cáncer renal avanzado, la cirugía no es curativa y por lo tanto se recomienda un tratamiento con fármacos que actúen globalmente y lleguen a todos los órganos del cuerpo (**tratamiento sistémico**) con la finalidad de conseguir remisión de la enfermedad o impedir la progresión de la misma. El cáncer recurrente de células renales es un cáncer que ha reaparecido después de haber sido tratado y puede reaparecer en el riñón o en otras partes del cuerpo incluso años después del tratamiento inicial. En aquellos casos en los que la enfermedad recae o bien progresa tras la cirugía, debemos proponer también un tratamiento sistémico. En casos seleccionados de recaída única se puede considerar la cirugía de rescate si es factible.

Quimioterapia

- La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza fármacos para interrumpir o enlentecer el crecimiento de células cancerosas, ya sea mediante la eliminación de las células o evitando su multiplicación. Cuando la quimioterapia se administra en forma oral o se inyecta en una vena, circula por el torrente sanguíneo y ataca a las células cancerosas en todo el cuerpo (quimioterapia sistémica). **En general, el cáncer de células renales, a diferencia de otro tipo de tumores es resistente a quimioterapia.** Por lo tanto necesitamos otras estrategias terapéuticas.

Inmunoterapia

- Es un tipo de terapia biológica que estimula la capacidad del sistema inmune para combatir el cáncer. Se emplean sustancias producidas por el cuerpo o fármacos elaborados para estimular, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra la enfermedad.
- Varias estrategias basadas en inmunoterapia se han utilizado para aumentar la inmunidad antitumoral. La administración de **citoquinas clásicas** como **Interleukina 2 (IL-2)** e **Interferon α (IFN α)**, tiene eficacia clínica demostrada desde la década de los 80, sin embargo hoy en día su uso en la clínica ha disminuido considerablemente debido a la eficacia de nuevos tratamientos diana que han demostrado mayor eficacia clínica y mejor perfil de tolerancia.

Inmunoterapia

- **INTERLEUKINA 2 (IL-2)**
- Es el fármaco que ha demostrado mayor eficacia de los dos de inmunoterapia.
- La pauta de administración más eficaz son las **altas dosis en bolus intravenoso** 600.000 U/kg cada 8 horas cinco días consecutivos (máximo 14 dosis consecutivas). **La probabilidad de respuesta** (reducción del tamaño tumoral) está en torno al 15-20% (la **mitad son respuestas completas**, es decir, desaparición completa del tumor) con una **larga duración de respuesta** (hasta 19 meses). Sin embargo los **efectos secundarios graves son frecuentes**, lo que requiere administración del tratamiento en regimen de hospitalización y vigilancia estrecha del paciente. Algunos de estos efectos indeseables son: hipotensión arterial, arritmias, escalofríos, dolores articulares, náuseas y vómitos, disnea, dificultad respiratoria, alteración de las enzimas hepáticas, trastornos de la función renal, confusión, alteraciones cutáneas.
- Debido a la toxicidad de esta pauta se han buscado regímenes alternativos con el mismo fármaco y así las **bajas dosis en administración subcutánea** (SC) consiguen en diferentes estudios las mismas posibilidades de supervivencia con **menos efectos secundarios**. La dosis utilizada son 3 millones de unidades dos veces al día vía subcutánea cinco días a la semana durante 6 semanas consecutivas. Si no hay crecimiento del tumor a los 21 días se administra un 2ª ciclo igual. Con esta pauta las posibilidades de **respuesta** están en torno al **22%** y se consigue estabilizar el tumor hasta en un 48% de los casos. Se puede administrar ambulatoriamente al paciente (sin necesidad de ingreso hospitalario) y es la pauta más utilizada.
- Existen factores conocidos que ayudan a predecir **mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con IL-2**:
- - buen estado general del paciente,
 - que haya transcurrido más de un año desde la nefrectomía,
 - que el número de localizaciones metastásicas sea limitado
 - ausencia de metástasis óseas y hepáticas
 - histología de células claras con patrón alveolar en la biopsia.

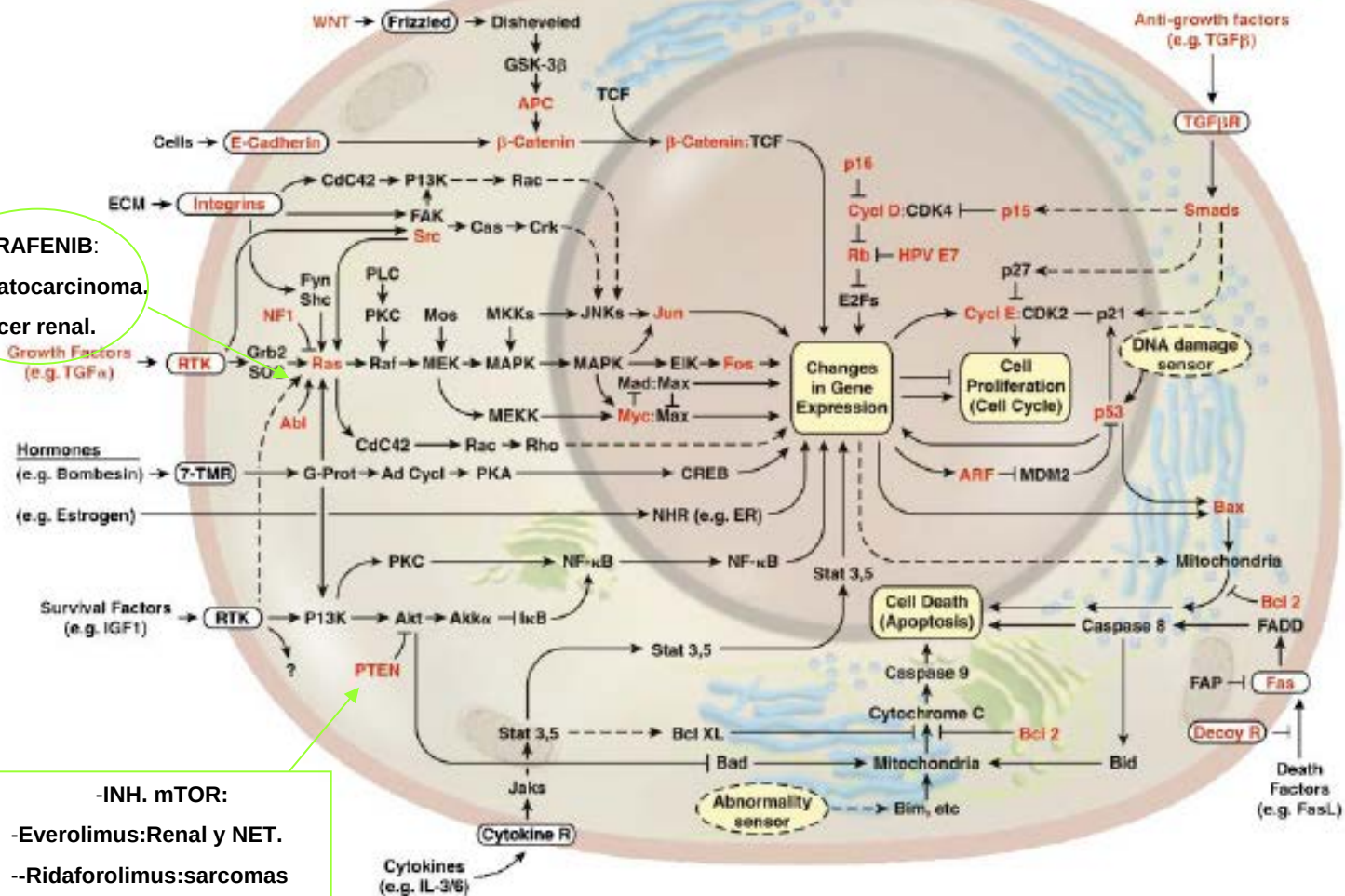
Inmunoterapia

- **INTERFERON (IFN α)**
- Como fármaco único consigue tasas de **respuesta en torno al 15%** con una duración mediana de 4 meses. La mayoría son respuestas parciales y no suelen durar más de un año. No existe clara relación dosis-respuesta.
- La dosis habitual está entre 5-10 millones de unidades / día por vía subcutánea.
- Entre los efectos secundarios destacan síndrome pseudogripal (síntomas parecidos a una gripe), disminución de peso, alteración del sentido del gusto, anemia, leucopenia y alteraciones de la analítica hepática.
- Varios estudios aleatorizados han evaluado el impacto de IFN en la supervivencia de los pacientes demostrando un modesto beneficio.
- En combinación con otros fármacos, cabe destacar el resultado de un estudio aleatorizado que compara quimioterapia con Vinblastina frente a Vinblastina+IFN, pues bien, la supervivencia fué mejor para el tratamiento combinado (38 vs 68 sem), beneficio por tanto atribuible al IFN.
- IFN es un fármaco **adecuado para combinar con nuevas dianas terapéuticas** y se convierte en la rama control o estándar de estudios aleatorizados posteriores a la era de la inmunoterapia.
- Existen **nuevos agentes inmunoterápicos en desarrollo clínico en cáncer renal con resultados preliminares muy alentadores** y esperamos tener nuevos fármacos en el mercado en los próximos años si son fructíferos finalmente los resultados definitivos de los ensayos clínicos que ya están en marcha con nuevos agentes.
- **COMBINACIÓN INTERLEUKINA-INTERFERON**
- Un estudio aleatorizado francés comparó IL-2 sola frente a IFN solo frente a la combinación de ambos, la tasa de respuestas fue superior para la combinación, sin embargo no hubo diferencias significativas en supervivencia.

Terapia dirigida

- La terapia dirigida utiliza fármacos y otras sustancias que pueden identificar y eliminar células cancerosas específicas sin dañar las células normales. Son los fármacos denominados **dianas terapéuticas**. Estos fármacos pueden producir remisión de la enfermedad o bien impedir la progresión de la misma en la mayoría de los casos pero no curan la enfermedad.
- La **terapia antiangiogénica** es un tipo de terapia dirigida para el cáncer avanzado de células renales con resultados muy prometedores en los últimos estudios. Actúa sobre receptores críticos de los vasos sanguíneos desarrollados en el propio tumor. Con este tipo de terapia se impide la formación de nuevos vasos sanguíneos por parte del tumor que son imprescindibles para que éste se nutra y así seguir avanzando, el resultado es que el tumor deja de crecer o reduce su tamaño.
- Entre los fármacos antiangiogénicos, los mejores resultados se han conseguido con **Sunitinib**, **Pazopanib**, **Bevacizumab**, **Sorafenib**, **Axitinib** y recientemente **Tivozanib**.
- Los denominados **inhibidores de la vía mTOR** que es una vía que tiene un papel fundamental en el metabolismo, crecimiento, y proliferación de la célula tumoral, han demostrado actividad en esta enfermedad en estudios aleatorizados y actualmente disponemos de dos fármacos: **Temsirolimus** y **Everolimus**.

SORAFENIB:
Hepatocarcinoma.
Cáncer renal.



Terapia dirigida: Sunitinib

- Es un fármaco de **administración oral** que inhibe la proliferación y el crecimiento tumoral a varios niveles.
- Dos estudios iniciales demostraron actividad (reducción del tamaño tumoral) en la mayoría de pacientes. En pacientes que no habían respondido previamente a inmunoterapia las **posibilidades de respuesta rondan el 40%** y el tiempo medio a la progresión fue de 8 meses.
- En enero de 2006 fue aprobado en EEUU para el tratamiento del cáncer renal a una dosis de **50 miligramos al día 4 semanas seguidas**, descansando otras dos, en ciclos de 6 semanas.
- Un año después, se publicaron los resultados de un **estudio aleatorizado en primera línea** de pacientes con cáncer renal avanzado (antes de recibir ningún otro tratamiento), se comparaba **Sunitinib frente a Interferon** y las respuestas fueron significativamente superiores para Sunitinib (**31 vs 6%**), también se demostró un **retraso notable en la progresión de la enfermedad (11 meses frente a 5 meses)**. Además cabe reseñar que la calidad de vida fue superior para el grupo que recibió Sunitinib. Esta fue la primera vez que se demostró **un beneficio sobre inmunoterapia en un estudio randomizado. Una actualización del estudio publicada recientemente muestra un beneficio significativo en la supervivencia global (26 meses para el grupo de Sunitinib)** y por primera vez **la expectativa de vida en pacientes con cáncer renal metastásico se prolonga a los dos años**. En España disponemos de este fármaco desde 2007.
- Entre los **efectos secundarios** los más frecuentes son la fatiga, hipertensión arterial, náuseas, diarrea, cambios en la pigmentación de piel y cabello, síndrome mano-pie (enrojecimiento, dolor, inflamación y ampollas en palmas o plantas), sangrado, trastornos del tiroides (niveles bajos de hormonas tiroideas), problemas cardíacos

Terapia dirigida: Pazopanib

Fármaco de **administración oral** con mecanismo de acción similar al Sunitinib que también ha demostrado actividad en cáncer renal con dosis de 800 mg/día.

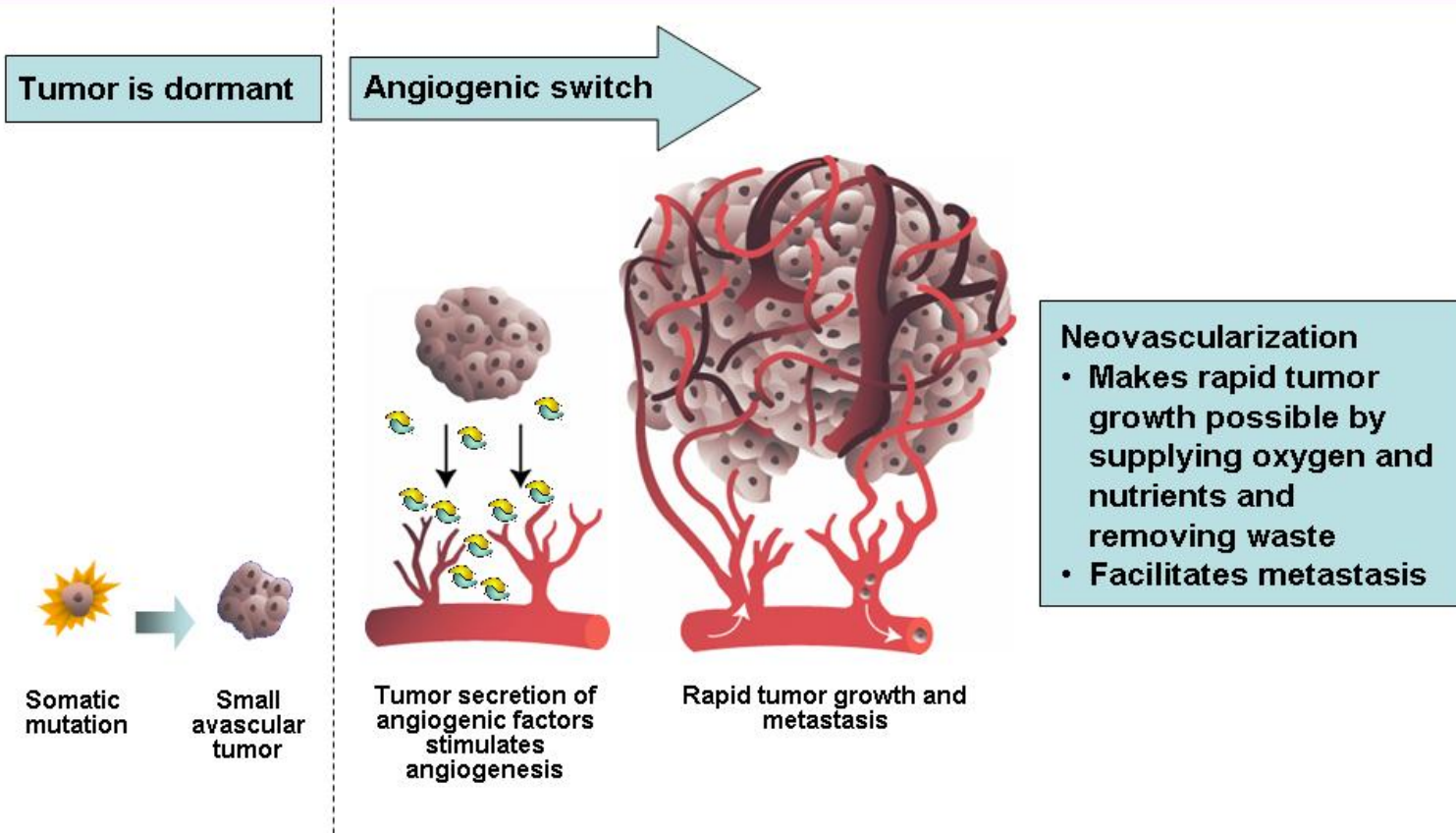
- En **2009** se publicaron los resultados de un estudio aleatorizado que incluía alrededor de 400 pacientes (algunos sin tratamiento previo y otros tratados antes con inmunoterapia). Se comparaba la administración de Pazopanib frente a placebo y se demostró un **mayor tiempo a la progresión** para los que recibieron el fármaco (9 vs 4 meses). El retraso en la progresión fue mucho más acusado en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo (11 meses frente a 2.8 meses). Entre los efectos secundarios destacaron la **diarrea, hipertensión arterial, náuseas, vómitos, anorexia, cambios en el color del cabello y el más importante la alteración de la bioquímica hepática**.
- En septiembre de **2012** en el **Congreso de la Sociedad Europea de Oncología** se comunicaron los datos de un estudio comparativo con Sunitinib (tratamiento de referencia en primera línea) en pacientes con cáncer renal avanzado sin tratamiento previo, los resultados de este estudio revelan que Pazopanib no es inferior a Sunitinib en supervivencia sin progresión y consigue similar tasa de respuestas y supervivencia global. En cuanto a los efectos adversos, Pazopanib provoca menos fatiga y mucositis que Sunitinib sin embargo Pazopanib se asocia con una mayor tasa de alteración de la bioquímica hepática. Un estudio novedoso evaluó la preferencia de pacientes que habían sido sometidos a un tratamiento secuencial de Sunitinib y Pazopanib, los resultados de preferencia fueron claramente favorables al Pazopanib por su mejor perfil de tolerancia y su menor impacto en la calidad de vida.

Terapia dirigida: Sorafenib

Es un fármaco que actúa **inhibiendo múltiples pasos necesarios** para la **proliferación y el crecimiento tumoral**, también actúa sobre los **vasos sanguíneos tumorales**. Se administra por **vía oral** y la dosis recomendada es de **400 mg (dos pastillas de 200 mg)** dos veces al día con el estómago lleno.

- Dos estudios aleatorizados demostraron que en pacientes con cáncer renal avanzado tras haber progresado a un tratamiento de inmunoterapia clásico previo (no en primera línea), Sorafenib retrasaba la progresión durante un largo periodo de tiempo comparado con la administración de un placebo (24 semanas frente a 12 semanas) a pesar de una baja tasa de respuestas o reducción del tamaño del tumor (2%). Sorafenib consigue por tanto también una ralentización del crecimiento tumoral. La tolerancia fue buena, entre los efectos secundarios más frecuentes destacan: cansancio, diarrea, irritaciones de la piel, síndrome mano-pie (enrojecimiento, dolor, inflamación y ampollas en palmas o plantas), hipertensión arterial, trastornos sensitivos en los nervios periféricos y alteraciones analíticas (hipofosfatemia, hiperamilasemia, lipasa) sin relevancia clínica.
- En USA se autorizó el uso del fármaco en 1ª y 2ª línea de cáncer renal avanzado a finales de **2005**. En España disponemos desde **2007** del fármaco.
- Datos comunicados en estudios posteriores revalidan el papel de este fármaco en segunda línea tras fallo a Sunitinib (comparado con Temsirolimus en este contexto) con tasas de respuesta mejores que las comunicadas inicialmente (en torno al 23%).

The Angiogenic Switch Is Necessary for Tumor Growth and Metastasis



Terapia dirigida: Bevacizumab

Es un fármaco del **grupo de los anticuerpos monoclonales** con efecto antiangiogénico que inicialmente fue aprobado en 1ª línea de cáncer colorrectal avanzado en combinación con QT, posteriormente en cáncer de mama y pulmón con metástasis y mas adelante para cáncer de riñón avanzado, las ultimas indicaciones han sido para cáncer de ovario y cerebral.

- En un estudio randomizado publicado en 2003 que incluía pacientes refractarios o no candidatos a inmunoterapia, se comparaban dos dosis del fármaco (3 y 10 mg/kg) con placebo. Se observó un retraso en la progresión para la dosis 10 mg/kg frente a placebo (4.8 vs 2.5 meses), mayor tasa de estabilizaciones y un mayor porcentaje de pacientes permanecían libres de progresión a los 8 meses (30 vs 5%), no había diferencias en supervivencia.
- Dos estudios aleatorizados (uno europeo y otro americano) demostraron que **Bevacizumab con interferon conseguía dos-tres veces más respuestas tumorales que interferon solo y doblaba el tiempo necesario para la progresión del tumor** frente a interferon solo con tendencia a mejorar la supervivencia de los pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes de Bevacizumab: aumento de la presión sanguínea, sangrado o formación de trombos, mala cicatrización de heridas. El problema de esta combinación son los efectos añadidos del interferon
- En España se aprobó la indicación de Bevacizumab combinado con IFN para cáncer renal avanzado en 2008. Sin embargo **su uso en la práctica clínica es limitado por la forma de administración y por los efectos secundarios que provoca.**
- La combinación de Bevacizumab con otros fármacos eficaces en cáncer renal ha sido evaluada en varios ensayos clínicos con resultados desalentadores.

Terapia dirigida: Temsirolimus

- Es un fármaco de **administración intravenosa** dentro del grupo de los inhibidores de la vía que media el metabolismo y la proliferación celular denominada **mTOR**.
- Ha demostrado actividad en pacientes con cáncer renal tratado previamente con inmunoterapia y también en primera línea (pacientes no tratados previamente).
- Un estudio preliminar en pacientes que habían recibido tratamiento previo con interleukina o interferon, demostró actividad significativa del fármaco incluso en pacientes que cumplían criterios de mal pronóstico. Los resultados de un estudio aleatorizado de 600 pacientes con cáncer renal avanzado de mal pronóstico fueron publicados a finales de 2007, Temsirolimus aumentaba la supervivencia global y retrasaba la progresión comparado con interferon **por eso se aprobó su uso en el tratamiento de primera línea de pacientes de mal pronóstico**.
- Los efectos secundarios más frecuentes: cansancio o debilidad, reacción cutánea (sarpullido), inflamación de las mucosas , nauseas, pérdida de apetito, acumulación de líquido en cara o piernas (edemas), neumonitis (neumonías de causa no infecciosa), anemia, aumento en los niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos) y aumento de las cifras de glucemia. Suelen ser leves habitualmente.

Terapia dirigida: Everolimus

- Es un medicamento inmunosupresor aprobado en Europa para la prevención del rechazo de órganos sólidos tras un transplante.
- Tiene también capacidad para inhibir la vía mTOR. Se administra por **vía oral** y ha demostrado **actividad en cáncer renal tratado previamente con fármacos antiangiogénicos** (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab).
- En julio de 2008 se publicaron los resultados de un estudio aleatorizado de 400 pacientes con cáncer de células claras renal que comparaba Everolimus frente a placebo en pacientes que habían progresado al tratamiento previo con antiangiogénicos. Aquellos que recibieron el fármaco experimentaron un **mayor tiempo hasta la progresión** (4 vs 1.9 meses), un **mayor número de estabilizaciones** (ausencia de crecimiento del volumen tumoral) 63 vs 32%, sin diferencias en la supervivencia global.
- Efectos secundarios: anormalidades en las determinaciones de laboratorio (hiperglucemia, linfopenia) y también inflamación de mucosa oral y neumonitis (neumonía de causa no infecciosa).
- Con estos resultados fue aprobado en USA y en España en cáncer renal que ha progresado a terapia antiangiogénica

Resumen

- Opciones que han demostrado eficacia en primera línea o en el tratamiento de entrada para la enfermedad avanzada:
 - Sunitinib
 - Pazopanib
 - Bevacizumab-interferon
 - Temsirolimus en pacientes con criterios de mal pronóstico
- En segunda línea o tras fallo al tratamiento inicial:
 - Everolimus
 - Sorafenib

Tratamiento adyuvante

- **Después de la cirugía del tumor primario**, en el caso de que se haya realizado una **extirpación completa de toda la enfermedad**, se ha evaluado en diferentes ensayos el papel de estos fármacos como tratamiento complementario en enfermos que no tienen otras localizaciones de enfermedad (**tratamiento adyuvante**) y hasta la fecha **ninguno de estos fármacos ha demostrado mejorar las expectativas de vida de los pacientes si se ha extirpado toda la enfermedad que había.**

Conclusiones

- El carcinoma renal es una enfermedad **poco frecuente**
- La mayoría de las veces cursa de forma **asintomática**
- El tratamiento curativo se basa en la **cirugía**
- **No responde** al tratamiento con **quimioterapia**
- Prometedores resultados con **terapias dirigidas**
- Probablemente sea un tumor que responda a la **inmunoterapia**