



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TRATAMIENTO DEL CANCER DE RIÑON Y  
PERSPECTIVAS DE FUTURO**

Autora: Olga de Ágreda San José

Tutora: María Porres Martínez

Concocatoria: Junio 2019

## INDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCION.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Epidemiología.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Principales factores de riesgo y medidas preventivas .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Etiología.....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Fisiopatología.....</b>	<b>4</b>
<b>2.5 Detección, síntomas y signos, diagnóstico .....</b>	<b>5</b>
<b>2.6 Pronóstico.....</b>	<b>5</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>6</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>5.1 Tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica (estadio IV).....</b>	<b>7</b>
<b>5.2 Algoritmo del tratamiento del cáncer renal metastático .....</b>	<b>10</b>
<b>5.3 Nueva inmunología aplicada a la enfermedad y sus dianas terapéuticas .....</b>	<b>12</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>18</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>18</b>

## 1. RESUMEN

El cáncer de riñón representa aproximadamente el 5% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer. La forma más común de cáncer de riñón es el carcinoma de células renales (CCR), el cual surge en las células del epitelio renal. Este comprende diferentes subtipos histológicos y moleculares. El tratamiento de elección consiste en la extirpación quirúrgica del tumor, reservando el tratamiento farmacológico para la forma metastásica de la enfermedad: el carcinoma de células renales en estadio IV o metastásico (CCRM). El avance de la biología molecular y citogenética ha permitido el desarrollo de distintos agentes dirigidos que mejoran el resultado del tratamiento en estos pacientes. Además, prometedores avances en inmunoterapia están revolucionando la forma de tratar actualmente el CCR. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tratamiento de primera línea y potenciales tratamientos para el cáncer de riñón. La principal base de datos utilizada ha sido PubMed, además de la consulta de páginas especializadas en oncología. Tras la búsqueda de información de los distintos fármacos aprobados actualmente, vemos que la enfermedad se puede abordar con distintas estrategias, ya sea mediante terapia dirigida hacia el factor de crecimiento endotelial o su receptor (VEGF/VEGFR), terapia dirigida hacia la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) o inmunoterapia activa, eligiendo unos u otros en función de los algoritmos de tratamiento establecidos, los cuales están determinados por el grupo pronóstico al que pertenece el paciente. También se observó que el tratamiento del cáncer renal ha cambiado drásticamente en los últimos 12 años, primero con la aprobación de sunitinib en primera línea de tratamiento, posteriormente con la incorporación de cabozantinib y finalmente con la aprobación de la combinación Nivolumab/Ipililumab, la cual es actualmente la opción de tratamiento con mayor potencial según resultados de los ensayos clínicos. Además se espera que los prometedores resultados de los ensayos de fase III de las combinaciones de inhibidores del factor de crecimiento endotelial junto con inhibidores de puntos de control inmunológico (VEGF/ICI) revolucionen la forma de tratar la enfermedad y sean aprobados próximamente. Sin embargo éstos plantean una serie de preguntas y preocupaciones que han de resolverse con investigación adicional, para conseguir finalmente la selección del régimen terapéutico óptimo y secuenciar correctamente a los pacientes con CCRM, siendo para ello especialmente relevante incorporar biomarcadores predictivos y pronósticos a los modelos de riesgo actuales.

*Palabras clave: cáncer renal avanzado, terapia dirigida, inhibición VEGF, inmunoterapia, puntos de control inmunológico*

## 2. INTRODUCCION

### 2.1 Epidemiología

El CCR supone el 3-5% de todos los nuevos casos de tumores malignos en adultos, siendo el sexto más común en hombres y el octavo en mujeres (1). Datos actualizados afirman que éste supone el 85% de los carcinomas renales, de los cuales el 70% presentan histología de células claras. Otros subtipos celulares menos comunes incluyen los tumores papilares, cromofóbos, oncocíticos y del conducto colector (conducto Bellini) (2). En el año 2018 se estimaron en todo el mundo, en ambos sexos y en todas las edades, 403.262 casos nuevos, cifra que ha disminuido respecto a las dos últimas décadas, además de 175.098 muertes y 1.025.730 casos que prevalecen en los últimos 5 años (3).

## 2.2 Principales factores de riesgo y medidas preventivas

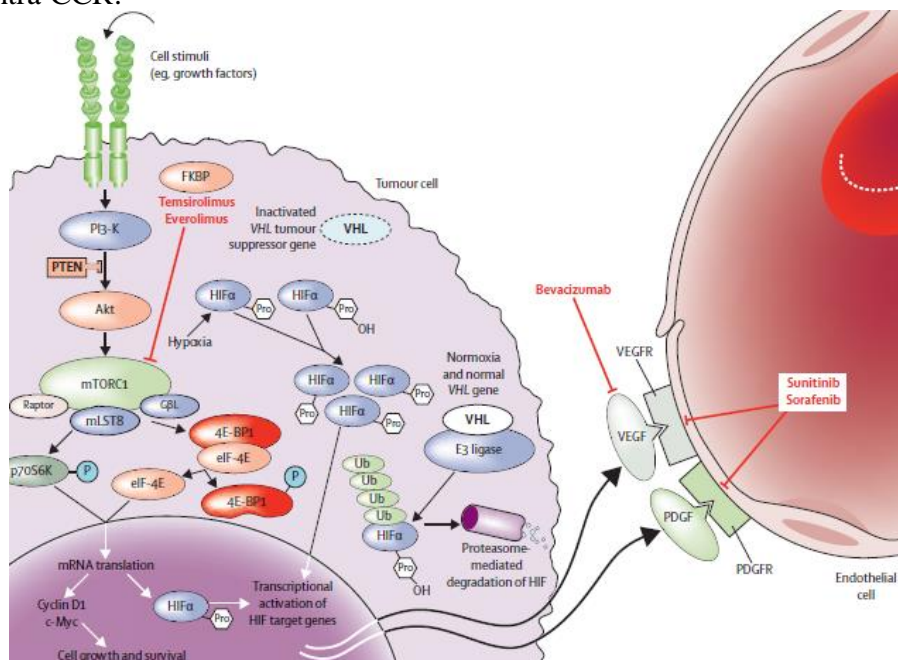
Los factores de riesgo bien conocidos son: fumar activa o pasivamente, obesidad, hipertensión, y se sospecha de otras causas como factores ambientales o exposición a tóxicos (tricloroetileno). Por otro lado tomar frutas y vegetales ha mostrado efectos protectores en ciertos estudios. Además el CCR es más común en pacientes con insuficiencia renal (IR) terminal o que tienen IR crónica adquirida. Aun así la mayoría de pacientes no tienen un factor de riesgo identificable(4).

## 2.3 Etiología

En torno al 2-3% de los CCR son hereditarios por síndromes autosómicos dominantes, siendo el más común la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL), en el que se hereda un defecto en el gen bialélico VHL, supresor de tumores. Sin embargo, la mayoría de CCR son esporádicos, y de estos el 60% se producen por defectos en ambos alelos del gen VHL. En cualquier caso, para que se produzca tumoración ambas copias del gen VHL han de estar inactivadas.(5)

## 2.4 Fisiopatología

La proteína VHL (producto final del gen) es supresora de tumores. En condiciones normales se une al factor inducible por hipoxia (HIF $\alpha$ ) favoreciendo su degradación e impidiendo así que este se transloque al núcleo y conduzca a la transcripción de los genes inducibles por hipoxia que codifican proteínas angiogénicas (necesarias para que se aporten nutrientes y oxígeno y se de crecimiento tumoral), reguladoras del crecimiento celular y captadoras de glucosa. Estas son el factor de necrosis tumoral (TGF $\alpha/\beta$ ), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF  $\beta$ ) que se unen a sus receptores presentes en la superficie de la célula endotelial. Si se pierde la proteína VHL pasaría lo mismo que en situación de hipoxia: HIF $\alpha$  no se degrada, y éstas se sobre expresan creando un microambiente favorable para la proliferación de las células epiteliales, produciéndose cooperatividad patológica entre las células del CCR y vascularización adyacente. Por ello las vías que regula VHL son estudiadas como potenciales objetivos de terapias contra CCR.



**Figura 1: Rutas biológicas y dianas terapéuticas en carcinoma de células renales(6)**

Por otro lado, se ha visto que la activación de la vía mTOR, a través de los estímulos celulares y la vía PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3 kinasa) también conduce a la producción del HIF $\alpha$  y a su acumulación. La sobreexpresión de HIF $\alpha$  parece ser necesaria pero no suficiente para inducir tumorigénesis renal, por lo que la inhibición de HIF $\alpha$  es suficiente para disminuir el crecimiento de CCR en modelos preclínicos (5,6).

## 2.5 Detección, síntomas y signos, diagnóstico

Actualmente el 50% de los casos son detectados por casualidad, gracias al uso generalizado de técnicas radiológicas no invasivas (tomografía computarizada), que permite su detección en estadios tempranos y pequeños, los cuales son potencialmente curables. Este hecho hace que la detección mediante la aparición de la tríada sintomatológica clásica (dolor de costado, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable) sea menos frecuente que en el pasado(7). Aun así en torno al 30% de los pacientes presenta enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución (8)

Los síntomas más frecuentes son síndromes paraneoplásicos como hipercalcemia, fiebre inexplicable, eritrocitosis y síndrome de Stauffer (signos de colestasis no relacionados con la infiltración tumoral en el hígado o enfermedad hepática intrínseca, que normalmente se resuelven después de la resección de un tumor renal).

Las pruebas de laboratorio en caso de sospecha de CCR son: el recuento de creatinina sérica, hemoglobina, leucocitos y plaquetas, proporción de linfocitos por neutrófilos, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva (CRP) y calcio corregido en suero.

La biopsia de núcleo de tumor renal puede proporcionar información sobre la malignidad histopatológica y el estadio del tumor.(7)

## 2.6 Pronóstico

Los factores que pueden predecir el curso tanto de la enfermedad localizada como metastásica son: la extensión de la enfermedad, la histología, la clasificación y los factores clínicos.

En el caso de la enfermedad localizada los modelos pronósticos usados con más frecuencia son la puntuación de estadio, tamaño, grado y necrosis (SSIGN) y el sistema integrado de estadificación de la Universidad de California Los Angeles (UISS).(7)

Por otro lado, el modelo aplicado actualmente para clasificar a los pacientes de los ensayos clínicos con enfermedad metastásica según el riesgo y aconsejarles sobre su pronóstico, es el Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), el cual tiene en cuenta 6 factores pronósticos de riesgo, que son:

- Intervalo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año.
- Karnofsky < 80%
- Concentración sérica de calcio corregido > del límite superior de normalidad (LSN).
- Hemoglobina < del límite inferior de la normalidad (LIN)
- Neutrófilos > LSN.
- Plaquetas > LSN

Según la presencia de estos se divide a los pacientes con CCRm en 3 grupos pronósticos de riesgo:

- favorable: ningún factor de riesgo. Supervivencia global a 2 años del 75%.

- intermedio: 1 ó 2 factores de riesgo. Supervivencia global a 2 años del 53%.
- de mal pronóstico: 3 a 6 factores de riesgo. Supervivencia global a 2 años del 7% .  
(9,10)

### 3. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tratamiento de primera línea y potenciales tratamientos para el cáncer de riñón, centrándonos principalmente en la forma metastásica de la enfermedad.

### 4. METODOLOGÍA

La revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda de publicaciones de los últimos 5 años en las bases de datos: PubMed, Medline y UpToDate. Los términos buscados son "cáncer de riñón", "kidney cancer", "renal cell carcinoma", "targeted therapy", "checkpoints inhibitors", "combination immunotherapy". También se ha obtenido información a través de páginas especializadas en oncología como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de EEUU y la European Society for Medical Oncology (ESMO); y de la lectura de las fichas técnicas de medicamentos obtenidas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Todas estas fuentes han sido consultadas entre febrero y mayo de 2019.

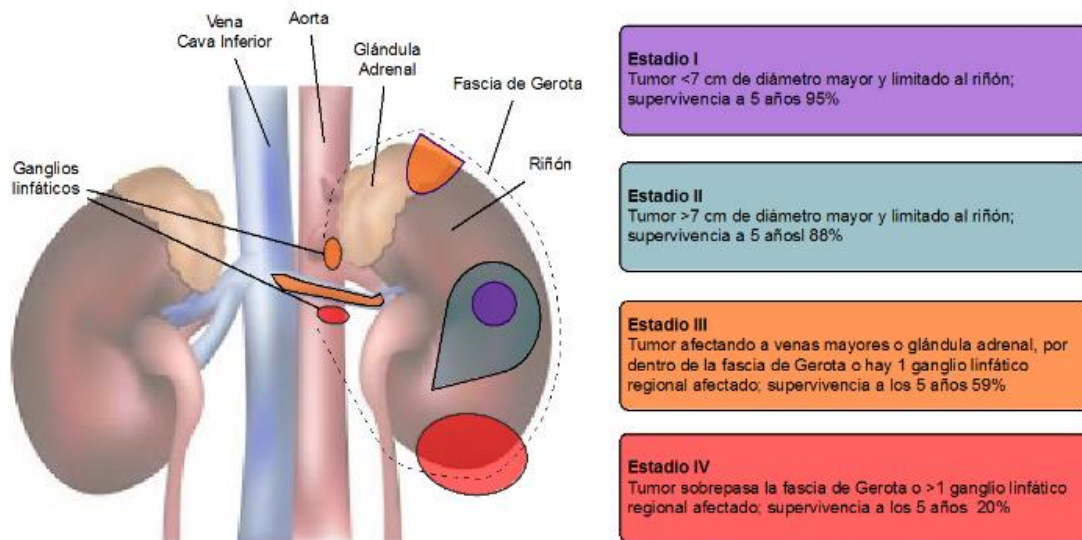
### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Según el estadio de la enfermedad, el pronóstico y tratamiento es diferente. El sistema más utilizado de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) es el del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (11). Éste utiliza la extensión anatómica de la enfermedad para definir grupos de estadios pronósticos, que evalúa 3 aspectos clave de información: T = tumor primario; N = ganglio linfático regional; M = metástasis a distancia. Las metástasis ganglionares y a distancia se clasifican simplemente como ausente (N0, M0) o presente (N1, M1) (12).

<i>Estadio</i>	<i>Descripción</i>	<i>Tratamiento primario</i>
I	El tumor mide 7 centímetros o menos y se limita en el riñón.	-Nefrectomía parcial. -Nefrectomía radical si la parcial no es posible o tiene localización central. -Vigilancia activa en pacientes seleccionados -Técnicas de ablación térmica (criocirugía, ablación por radiofrecuencia) son una opción en pacientes seleccionados. En cualquier caso ha de haber seguimiento posterior
II	El tumor mide más de 7 centímetros y se limita en el riñón.	Ambos estadios tienen las mismas opciones: -Nefrectomía parcial o radical y posterior tratamiento adyuvante.
III	El tumor puede ser de cualquier tamaño y se disemina hacia ganglios linfáticos	-Si tiene histología celular clara y alto riesgo: ensayo clínico preferido o vigilancia o sunitinib adyuvante.

	vecinos o vena renal o vena cava o estructuras en el riñón que recolectan la orina o la capa de tejido graso alrededor del riñón.	-Todos los demás: ensayos clínicos o vigilancia.
IV	El cáncer se ha propagado más allá de la capa de tejido graso alrededor del riñón, llegando a otros órganos y provocando metástasis a distancia	Se verá en el apartado 5.1.

**Tabla 1. Descripción de los estadios pronósticos en CCRm y sus correspondientes tratamientos.**



**Figura 2. Extensión anatómica del tumor, estadio y supervivencia a los 5 años.(9)**

Nos centramos en el estadio IV en el que el tumor se ha metastizado a distancia.

### 5.1 Tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica (estadio IV)

En estadio IV se pueden dar tres casos:

1. El tumor presenta oligometástasis y sea potencialmente extirpable quirúrgicamente mediante nefrectomía y metastectomía quirúrgica o técnicas ablativas.
2. El tumor tenga múltiples sitios metastásicos y que se extirpable quirúrgicamente mediante nefrectomía citoreductora en pacientes seleccionados.
3. El tumor no sea extirpable quirúrgicamente, en cuyo caso se procedería a la toma de muestra del tejido, que en caso de tener histología de células claras se le plantearían una serie de opciones: solicitar el ingreso en un ensayo clínico, comenzar el tratamiento farmacológico de primera línea, cirugía para eliminar las metástasis, radioterapia estereotáxica extracraneal o técnicas ablativas para la enfermedad oligometastásica junto con los mejores cuidados de soporte (13):

Los fármacos utilizados actualmente dada su probada eficacia y seguridad se pueden dividir principalmente en 3 grupos. Por un lado tenemos los fármacos antiangiogénicos que bloquean la vía del VEGF. Esta puede ser bloqueada a través de dos estrategias: el uso de inhibidores del receptor tirosina kinasa (ITK) que bloquean el dominio intracelular del receptor VEGF

(VEGFR), o el uso un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al VEGF circulante evitando la activación del VEGFR (14).

**TABLA 2: TERAPIA DIRIGIDA ANTI-VEGF/VEGFRs**

ITK del VEGF		
Fármaco	Estudio	Resultado
<b>Sunitinib</b> (Sutent®)	Motzer RJ et al 2007	Mostró un beneficio estadísticamente significativo respecto al <b>IFN<math>\alpha</math></b> en cuanto a la SLP y el OR, aunque no se observaron diferencias en la SG. Sin embargo al realizar un análisis exploratorio de los pacientes que no recibieron ningún medicamento anticancerígeno después del estudio, se vio que la mediana de la SG relacionada con el sunitinib era dos veces mayor que con el IFN $\alpha$ .
<b>Pazopanib</b> (Votrient®)	Serberg CN et al. 2010  Motzer RJ et al. 2013 COMPART Z	Mostró un beneficio estadísticamente significativo respecto al <b>placebo</b> en cuanto a la SLP. En un ensayo posterior frente a <b>sunitinib</b> se vio que no era inferior a éste en términos de SLP. Este ensayo analizó el perfil de seguridad de ambas drogas: la diarrea y la hepatotoxicidad son más frecuentes con pazopanib, mientras que la fatiga y el síndrome de mano-pie fueron más comunes con sunitinib.
<b>Axitinib</b> (Inlyta®)	Rini BI y col, 2011 AXIS  Motzer et al. 2013	Axitinib mostró beneficio estadísticamente significativo respecto al <b>sorafenib</b> tanto en SLP como en OR. Resultados similares se dieron en otro ensayo de fase III mostrando mejorías en SLP y OR. Sin embargo estos resultados fueron inferiores a los del sunitinib o el pazopanib, por lo tanto, el axitinib sigue siendo una opción en la segunda línea.
<b>Sorafenib</b> (Nexavar®)	Escudier B et al. 2009 TARGET	A pesar de tener poca OR la SLP fue más larga en el en el brazo de sorafenib que en el de <b>placebo</b> .
<b>Cabozantinib</b> (Cabometyx®)	Choueiri et al. 2016 METEOR  Choueiri et al. 2017 CABOSUN	Mostró un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP, OR Y SG respecto a <b>everolimus</b> , Además en un ensayo posterior vs <b>sunitinib</b> , mostró un beneficio clínico significativo en la SLP y la OR como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm de riesgo intermedio o deficiente.
<b>Lenvatinib</b> (Kisplyx®) + <b>everolimus</b>	Motzer RJ et al. 2015	Ensayo de fase II en el que lenvatinib+everolimus demostró un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SLP sobre el <b>lenvatinib</b> y el <b>everolimus</b> sin asociarse, para los pacientes con CCRm que han progresado después de una terapia dirigida contra VEGF anterior.
<b>Tivozanib</b> (Fotivda®)	Motzer RJ et al 2014.	Mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP y la OR respecto a <b>sorafenib</b> mediante revisión radiológica independiente. (15)
IVEGF		
<b>Bevacizumab</b> (Avastin®)	Escudier B et al. 2007 AVOREN.	En ambos, la mediana de SLP fue significativamente más larga y con un aumento significativamente mayor en OR en la brazo con bevacizumab que en el brazo con



+ INF $\alpha$	Escudier B et al. 2010 CALGB 90206	placebo+INF $\alpha$ o INF $\alpha$ .
----------------	--	---------------------------------------

SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; OR: tasa de respuesta objetiva. PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, KIT: receptor de factor de células madre , FLT3: tirosin-kinasa 3 tipo Fms , CSF-1R factor estimulador de colonias y RET: receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial, FGF: receptor del factor de crecimiento fibroblástico , MET proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos, INF $\alpha$ : interferón  $\alpha$  (16,17)

Otra estrategia posible para inhibir la angiogénesis es la inhibición de la vía mTOR , serina-treonina implicada en la traducción de proteínas reguladoras del ciclo celular y de los factores HIF 1 y 2 inducibles por hipoxia. Sin embargo, suelen asociarse a otras terapias ya que tienen un papel limitado como agentes únicos en el CCR. Suele usarse como alternativa en pacientes cuya enfermedad ha progresado con múltiples inhibidores de la vía del VEGF, nivolumab y cabozantinib.(14)

**TABLA 3. TERAPIA DIRIGIDA HACIA mTOR**

Inhibidores mTOR		
Fármaco	Estudio	Resultados
<b>Temsirolimus</b> (Torisel®)	Hudes et al. 2007 ARCC  Hutson et al. J 2014 INTORSECT	Los tres brazos de tratamiento fueron temsirolimus, <b>IFN<math>\alpha</math></b> , o <b>IFN<math>\alpha</math>+temsirolimus</b> . El brazo de los asignados al temsirolimus experimentó el mejor resultado clínico, con una SG superior.  En el estudio INTORSECT en pacientes con CCRm con progresión a sunitinib, el uso de temsirolimus en segunda línea no demostró ventaja en SLP en comparación con <b>sorafenib</b> , por lo que no se recomienda como tratamiento de segunda línea.
<b>Everolimus</b> (Afinitor®)	Motzer et al. 2008 RECORD-1  Motzer R. J y col 2014 RECORD 3	La SLP fue significativamente más larga en el brazo de everolimus que en el brazo de <b>placebo</b> . Posteriormente, otros estudios como RECORD-2 y RECORD-3 han probado everolimus en otros entornos. En RECORD-3, ensayo de fase II de no inferioridad, se comparó la secuencia <b>everolimus-sunitinib</b> frente a <b>sunitinib-everolimus</b> en pacientes con CCRm no tratados, dando resultados que apoyan tratamiento estándar del sunitinib de primera línea seguido de everolimus en la progresión. (16,17)

Por último tenemos la inmunoterapia activa, que pretende conseguir la activación general del sistema inmune mediante la administración de citoquinas o de fármacos anti-PD1, anti-PDL1 y anti-CTLA-4; a la cual se recurre ya que a pesar del gran avance ofrecido por las terapias dirigidas en el CCR en la última década, los inhibidores VEGF/VEGFR y mTOR no siempre resultan beneficiosos para todos los pacientes ni siempre producen respuestas duraderas, además suelen surgir resistencias a estos agentes tras mostrar un beneficio inicial.

**TABLA 4. INMUNOTERAPIA ACTIVA**

<b>CITOQUINAS</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Estudios</b>	<b>resultado</b>
<b>INF <math>\alpha</math></b> (Rodeferon-A®)	Negrier et al 1998 Flanigan et al. 2001 Minasian et al. 1993 Motzer et al. 2002	La actividad de INF $\alpha$ en monoterapia se evaluó en varios grandes ensayos antiguos. La tasa de respuesta general fue buena pero la mayoría de las respuestas fueron parciales y rara vez persistieron más allá de un año. Ha sido reemplazado por terapia dirigida e inhibidores de puntos de control en inmunoterapia, excepto en combinación con bevacizumab (18).
<b>IL2 en dosis altas</b> (Proleukin®)	Fyfe G et al. 1995	Demostó mayor eficacia que INF $\alpha$ y dio lugar a respuestas persistentes. Sin embargo presenta toxicidad severa y fueron pocos los pacientes que resultaron beneficiados. Fue considerada una opción importante, pero actualmente ha sido desplazada por nuevas terapias inmunológicas más activas y mejor toleradas, aunque todavía podría ser una opción en pacientes con características pronósticas favorables (14).
<b>ANTICUERPO MONOCLONAL</b>		
<b>Nivolumab</b> (Opdivo®)	Motzer RJ et al 2015 CHECKMA TE 025	Demostó su eficacia sobre <b>everolimus</b> alcanzando una SG y una OR significativamente mayores. Gracias a éste el nivolumab consiguió su aprobación por la FDA en mayo de 2016. Actualmente el desarrollo clínico del nivolumab en el CCR es muy fuerte.
<b>COMBINACIONES ICI</b>		
<b>Ipilimumab</b> (Yervoy®) + <b>nivolumab</b>	Hans J. Hammers, et al 2017 CHECKMA TE 016  Motzer RJ et al 2018 CHECKMA TE 214	El ensayo clínico de fase I CHECKMATE 016 estudió la asociación de nivolumab con <b>sunitinib</b> , <b>pazopanib</b> o <b>ipilimumab</b> frente al nivolumab solo, demostrando la seguridad de la combinación de nivolumab con el ipilimumab que además dio lugar a respuestas duraderas con una SG prometedora. Gracias a éste la combinación fue probada en primera línea CCRm, revolucionando la forma de tratar la enfermedad. Posteriormente el ensayo de fase III demostró mejorías estadísticamente significativas en la SG y OR frente a <b>sunitinib</b> . (19)

*IL2: interleukina 2, CTLA4: antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico(16,17)*

## 5.2 Algoritmo del tratamiento del cáncer renal metastático

Los algoritmos para tratamiento sistémico se centran principalmente en el manejo del CCR con histología de células claras, ya que la mayoría de ensayos de referencia se han realizado en el este subtipo histológico que es el más común.

### - Primera línea de tratamiento

La elección del tratamiento está determinada por el grupo pronóstico al que pertenece el paciente, el cual se asigna según el modelo de riesgo IMDC mencionado en el apartado 2.6.

En pacientes con riesgo favorable, los agentes dirigidos contra VEGF deben seguir siendo el patrón de tratamiento con sunitinib, pazopanib o bevacizumab combinado con IFN. Actualmente ambos TKI son los tratamientos más usados comúnmente.

Tivozanib es otro patrón de tratamiento en esta población de pacientes cuando está disponible. Se ha incorporado recientemente al tratamiento de primera línea al ser aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como tal. Además de estos fármacos aprobados en grandes ensayos de fase III, se ha visto cierta eficacia con sorafenib, altas dosis de interleucina 2 (IL2), y bajas dosis de IFN combinado con bevacizumab, que deben ser considerados como opciones posibles cuando no estén disponibles los tratamientos estándar. De forma similar, IFN como agente único no debe considerarse como opción estándar.

**Estándar:**  
Sunitinib  
Pazopanib  
Bebacizumab  
Tivozanib

**Opción:**  
Altas dosis de IL2  
Bevacizumab+bajas dosis de IFN

**Figura 4. Tratamiento de primera línea en pacientes de riesgo favorable.**

**Estandar:**  
Nivolumab+Ipilimumab

**Opción:**  
Cabozantinib  
Sunitinib  
Pazopanib  
Tivozanib  
Bevacizumab + IFN

**Figura 5. Tratamiento de primera línea en pacientes de riesgo intermedio**

En pacientes con riesgo intermedio se ha incorporado recientemente la combinación de nivolumab e ipilimumab como el nuevo patrón de tratamiento. Sin embargo esta medida no se aplica en pacientes de riesgo favorable, ya que en los ensayos realizados con esta población de pacientes el sunitinib demostró tasas de respuesta y supervivencia global mayores que con la combinación. Si no se dispone de ésta, como opciones alternativas se administrarán agentes dirigidos contra VEGF de la misma forma que en pacientes con buen riesgo, o cabozantinib. Fue aprobado por la EMA en pacientes con riesgo intermedio y malo.

En pacientes con riesgo de mal pronóstico, de forma similar a los de riesgo intermedio, el patrón de tratamiento es la combinación de nivolumab y ipilimumab. Como opciones alternativas se contempla el uso cabozantinib, temsirolimus y TKI (sunitinib y pazopanib) aunque su recomendación no está del todo clara. En algunos pacientes de este grupo, sólo se deben recomendar los cuidados paliativos.

**Estándar:**  
Nivolumab+Ipilimumab

**Opción:**  
Cabozantinib  
Sunitinib  
Pazopanib  
Temsirrolimus

**Figura 6. Tratamiento de primera línea en pacientes de mal pronóstico**

- *Segunda línea de tratamiento*

**Estándar:**  
Nivolumab  
Cabozantinib  
Tivozanib

**Opción:**  
Axitinib  
Everolimus  
Lenvatinib+everolimus

**Figura 7. Tratamiento de segunda línea.**

Post TKI: El tratamiento de segunda línea cambió drásticamente por el informe de dos grandes ensayos clínicos que muestran mejoría con nivolumab y cabozantinib sobre everolimus (CheckMate 025 y Meteor respectivamente). Ambos son usados para tratamiento tras 1 o 2 ITK y su disponibilidad es aún limitada, por lo que se deben diferenciar varias situaciones para recurrir a ellos: si sólo se dispone de nivolumab, se debe recomendar, y si se dispone de nivolumab y cabozantinib, se recomienda cualquiera ellos.

Por otro lado, la combinación de lenvatinib y everolimus mostró beneficio sobre everolimus en un estudio aleatorizado de 150 pacientes y gracias a este fue aprobado por la EMA y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Sin embargo, debido al tamaño de este estudio, solo se debe considerar como una opción aceptable cuando no se puede administrar nivolumab o cabozantinib. Si no se dispone de ninguno de estos fármacos, se puede utilizar everolimus o axitinib como opción alternativa.

La duración óptima del tratamiento, especialmente para el nivolumab, sigue siendo incierta, así como el beneficio del tratamiento más allá de la progresión.

### 5.3 Nueva inmunología aplicada a la enfermedad y sus dianas terapéuticas

La capacidad característica del CCR para atraer distintas poblaciones de células inmunes al microambiente tumoral y desactivarlas mediante mecanismos de tolerancia, ha captado el interés por desarrollar nuevos ICI (Inhibidores de puntos de control inmune) para el CCRm, convirtiéndolo en una diana inmunoterapéutica prometedora para estos.

El objetivo de los ICI se basa en evitar la interacción reguladora del receptor de muerte programado (PD-1) y su ligando (PDL-1). PD-1 es un receptor coinhibidor expresado en linfocitos T y B activados, mientras que su ligando es expresado de manera anormal por células tumorales, asociándose a patología adversa, a un comportamiento agresivo del tumor y a una supervivencia deficiente, teniendo un papel crítico en la disminución de las respuestas inmunológicas al interactuar tanto con PD1 como con otros ICI. La interacción de ambos desencadena el deterioro de la función de los linfocitos T.

Otro CPI es el receptor citotóxico del antígeno 4 de los LT (CTLA-4), inmunoglobulina regulada por linfocitos T CD4+ Y CD8+ y expresado constitutivamente en LT reguladores. Éste actúa como contrapeso a la activación de los LT, ya que inhibe la cascada de estimulación de LT y como consecuencia disminuye la capacidad de respuesta de éstos.

Se empezaron a desarrollar Anticuerpos monoclonales para unirse a estos ICIs y hacerlos incapaces de agotar al sistema inmune, desencadenando LT activados muy potentes para destruir los tumores citotóxicos que inducían respuestas duraderas y que mostraban una elevada supervivencia global en este grupo de pacientes. Estos son: **pembrolizumab y nivolumab** (inhibidores de PD-1); **atezolizumab, durvalumab y avelumab** (inhibidores del PD-L1); **e ipilimumab** (inhibidor de CTLA-4).(20)

Tras demostrarse la eficacia del nivolumab en el estudio CheckMate 025, otros ICI están siendo estudiados de forma individual, como pembrolizumab, en cualquier entorno terapéutico, en el ensayo Keynote 427, analizando principalmente los datos de OR, pero sus resultados aún no han sido publicados. En el entorno adyuvante también se están analizando pembrolizumab y atezolizumab frente a placebo en los ensayos IMmotion 010 y Keynote 564 respectivamente, pero este sigue en un estado de reclutamiento.(21)

Sin embargo, los pacientes tratados solamente con inmunoterapia o terapias dirigidas contra VEGF no experimentarán respuestas objetivas. Por lo que se vio la necesidad de combinar ambas terapias en ensayos de fases tempranas.

En el ámbito de la primera línea, se han realizado varios estudios notables de fase I y II que analizan la terapia combinada de terapia anti-VEGF junto con inmunoterapia (VEGF/ICI), dando datos preliminares que indican altas tasas de OR y de control de enfermedades (DCR), así como altos porcentajes de efectos adversos de grado 3/4, siendo pazopanib+pembrolizumab la combinación que más presentaba llegando al 90% de los casos y bevacizumab+atezolizumab la que menos con un 40%. Los resultados de estos primeros

ensayos han revelado que la terapia de combinación VEGF/ICI podría ser una opción de tratamiento viable en el futuro con una posible toxicidad significativa y para pacientes seleccionados, a la espera de los resultados de los ensayos principales de fase III (20).

Combinación	Nombre del estudio	Fase del estudio	EA de grado 3/4
Atezolizumab+bevacizumab	IMmotion151	II	40%
Pembrolizumab+pazopanib	Keynote 018	II	90%
Avelumab+axitinib	Javelin Renal 100	I/II	58%
Pembrolizumab+lenvatinib	NCT02501096	I/II	70%
Avelumab+cabozantinib	NCT03200587	I	71%
Pembrolizumab+axitinib	NCT02133742	I	65%

**Tabla 5. Ensayos recientes en CCRm que combinan estrategias de terapia anti-VEGF e inmunoterapia en primera línea. EA: Efectos adversos.**

Por otro lado en la actualidad hay múltiples ensayos de fase III que se están desarrollando, en los que se dan combinaciones de axitinib/avelumab (Javelin Renal 101) , axitinib/pembrolizumab (Keynote 426), lenvatinib/pembrolizumab (Clear) , bevacizumab/atezolizumab (IMmotion 151) y cabozantinib/nivolumab (CheckMate 9ER)(20); todos ellos comparados con el sunitinib en el entorno de primera línea. De estos se realizan comparaciones principalmente entre los ensayos clínicos fundamentales, en concreto los 2 primeros estudios mencionados muestran resultados positivos y superiores a sunitinib en términos de SLP y RO y se espera que ambas combinaciones se conviertan próximamente en el tratamiento de elección y se incorporen en futuras directrices. Aun así las comparaciones cruzadas entre ensayos no son definitivas, ya que serían necesarios estudios cara a cara que comparen la eficacia y la toxicidad de estas combinaciones, además de tratamientos prospectivos del mundo real para aportar datos de tolerancia de estos nuevos tratamientos.(20,22) Por otro lado también sería interesante de cara a ensayos futuros cambiar el brazo control de sunitinib a ipilumab y nivolumab (21)

Fármaco experimental	Fármaco de referencia	Nombre del estudio
Lenvatinib+pembrolizumab vs everolimus+lenvatinib	Sunitinib	Clear
Bevacizumab+atezolizumab	Sunitinib	IMmotion 151
Axitinib+avelumab	Sunitinib	Javelin Renal 101
Axitinib+ pembrolizumab	Sunitinib	Keynote 426
Cabozantinib+nivolumab	Sunitinib	CheckMate 9ER

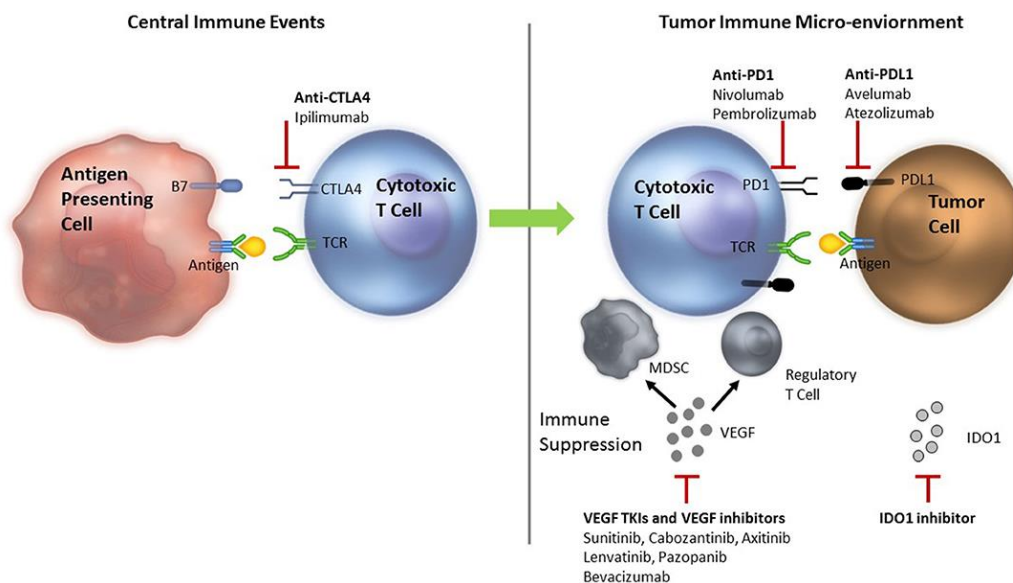
**Tabla 6. Ensayos clínicos en curso de fase III de primera línea en CCRm con combinaciones de IVEGF e inmunoterapia**

Sin embargo estos estudios hacen que nos planteemos una serie de preguntas:

- *¿Los inhibidores PD1 y PD-L1 sinergizan con la terapia dirigida hacia VEGF? ¿Cuál es el papel de la terapia dirigida en esta combinación?*

Se vio que altos niveles séricos y tumorales de VEGF se asocian a una mala supervivencia específica de la enfermedad en estos pacientes. Esto se debe a que el VEGF tiene un papel clave en el CCRm, y por ello se han desarrollado potentes inhibidores del VEGF que han demostrado tener eficacia terapéutica significativa al inhibir la neoangiogénesis como se ha visto en el apartado 5.2. Sin embargo, la neoangiogénesis también influye en el estado inmunológico, ya que se altera la cantidad y la calidad de infiltrado en el microambiente inmune del tumor (TME) al disminuir el tráfico de células inmunitarias en este, por lo que al inhibir el VEGF también se modula el TME contribuyendo de esta forma a la actividad antitumoral. Además la presencia del VEGF en el TME también conduce a la supresión de la respuesta inmune por distintos mecanismos: inhibe la maduración de células dendríticas disminuyendo así la presentación de antígenos, aumenta el reclutamiento de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y de células T reguladoras (Treg) e inhibe el desarrollo de células T en el TME. De esta forma si VEGF es inhibido se mejora la función de las células dendríticas, la presentación de antígenos, normalizan la vasculatura del tumor aumentando el tráfico de células inmunes, produciendo mayor infiltración de células T citotóxicas y disminuyendo los MDSCs y las células TReg.

Se puede concluir por lo tanto que la inhibición del eje del VEGF a través de sus TKIs correspondientes y de anticuerpos anti VEGF, revierten potencialmente la supresión inmune inducida por VEGF, aunque la comprensión de cómo los distintos TKIs tienen diferentes capacidades para modular el TME es limitada. Por ello evaluarlos en combinación con los ICIs parece ser un paso lógico(23).



**Figura 8: Justificación de la combinación de ICIs con inhibidores VEGF: Modulación de la respuesta inmune antitumoral(23)**

- *¿Cómo elegir el IVEGF más apropiado para combinar con el ICI y cuál sería su dosis más correcta?*

Los IVEGF deben apoyar la inmunoterapia con una modulación inmune positiva del TME y ha de ser tolerable, siendo ahí donde reside la dificultad, ya que es necesario encontrar una combinación con una toxicidad aceptable.

Lo más intuitivo hubiera sido combinar nivolumab con sunitinib, sin embargo en el estudio Checkmate 016 de fase I, en el que se evaluó la seguridad de esta asociación, tuvieron lugar toxicidades significativas de grado 3-4, teniendo que ser interrumpido a pesar de observar una alta respuesta objetiva y durabilidad de la respuesta. Por otra parte en los estudios CheckMate 016 y Keynote 0-18 se vio que la combinación pazopanib-nivolumab no era factible, ya que a pesar de que el pazopanib presentara una inhibición adecuada del VEGF y una buena actividad inmunomoduladora, demostró tener una baja tolerabilidad al dar lugar a toxicidad hepática limitante con efectos adversos de grado 3-4 en el 80-90% de pacientes.

En comparación el axitinib demostró tener menos hepatotoxicidad que sunitinib y pazopanib, y podría suponer una mejor alternativa en asociación con ICI, la cual ya se está probando en los ensayos Javelin Renal 101 con resultados alentadores en los que se observan beneficios de la SLP y de la OR en todos los subgrupos, independientemente de su grupo pronóstico de IMDC, estado de la EP-L1 y el estado previo de nefrectomía. Sin embargo aún no se disponen los datos de SG, por lo que aún no se pueden confirmar los resultados. En el ensayo Keynote 426 también se puso a prueba el axitinib en combinación con pembrolizumab, mostrando resultados similares con un beneficio para la SG, la SLP y la OR en toda la población, independientemente del grupo pronóstico y de la expresión de la EP-L1.

La seguridad de bevacizumab combinada con atezolizumab está siendo evaluada en el ensayo de fase II IMmotion 151, la cual está mostrando datos prometedores.

Además se ha de tener en cuenta que el uso de altas dosis de antiangiogénicos puede provocar hipoxia y disminuir el PH del microambiente inmune tumoral, situaciones que no son propicias para que se dé una actividad inmune óptima. Por ello la dosis deberá adaptarse en futuros estudios basados en la evolución del microambiente inmune tumoral. (21,23)

- *¿Cuáles serían los potenciales efectos adversos?*

Las combinaciones ICI/VEGF han mostrado una mayor incidencia de efectos adversos de mayor grado en comparación con los mismos agentes en monoterapia. Al estar causados por distintos mecanismos subyacentes, las estrategias de manejo de estas son muy diferentes y por ello es necesaria una correcta comprensión y educación clara tanto para pacientes como para los médicos tratantes. Por lo tanto, no es lo mismo una reacción mediada inmunológicamente por los ICI que las relacionadas directamente con los TKI, y por ello es importante reconocer el componente causante, ya que en función de cada caso podría necesitar un tratamiento urgente con esteroides para toxicidades generadas por la ruptura de la autoinmunidad o simplemente que el fármaco sea retenido unos pocos días(23).

Los ICI tienen un importante papel fisiológico, ya que se expresan en muchas células incluidas las tumorales, por ello puede llegar a afectar a todos los órganos del paciente. Estas toxicidades específicas son consecuencia de la infiltración de linfocitos T activados en tejidos normales responsables de la autoinmunidad, afectando a la piel, tracto gastrointestinal, glándulas endocrinas, pulmón, nervios, hígado, riñón, células hematológicas, sistema músculo- articular, corazón y ojos. Las más graves ocurren en el 10% de los casos, llegando a ser mortales si no se reconocen y tratan adecuadamente. Las más comunes son la colitis con agentes anti-CTLA4 y neumonitis intersticial con agentes anti PD-1. Otras toxicidades graves son: síndrome de Guillain-Barré, diabetes tipo I con cetoacidosis, síndrome de Stevens-Johnson o complicaciones hemorrágicas con anemia autoinmune y trombocitopenia. Suelen ocurrir en las primeras 4 semanas de tratamiento, aunque también pueden darse al comienzo del tratamiento, durante éste, e incluso meses después de finalizarlo. Por todo esto también se

ha de tener especial cuidado en la selección de los pacientes, investigando sus problemas personales, enfermedades autoinmunes familiares o infecciones virales antes de iniciar el tratamiento para evitar los efectos adversos relacionados con el sistema inmunológico.(24)

- *¿Cómo se evalúan los resultados del tratamiento?*

Se realiza mediante unas normas de evaluación radiológica conocidas como:

- criterios RECIST: Evalúan la respuesta a la quimioterapia y a la terapia dirigida
- criterios iRECIST: Evalúan la respuesta a la inmunoterapia. Estos son una versión adaptada de los criterios anteriores, y se desarrollaron después de la observación de los nuevos patrones de respuesta y tras ir acumulando experiencia con los ICIs, por lo que se ha de reflexionar sobre la elaboración de unos criterios que capten adecuadamente los resultados.(23)

- *¿Cómo elegir la combinación más adecuada? ¿Qué combinación se usará en el futuro?*

Actualmente las distintas combinaciones posibles son:

- ICI dual (nivolumab/ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio/pobre)
- IVEGF/ICI
- Monoterapia secuencial ICI-VEGF

Comparando entre los distintos ensayos se ha visto que las combinaciones ICI/IVEGF de los grandes ensayos de fase III presentan tasas de respuestas más altas (hasta del 50%) y una prolongación pronunciada en la SLP sobre la monoterapia con sunitinib. Sin embargo en ninguno de estos ensayos se incorpora ICT secuencial seguida de un brazo de comparación con monoterapia con PD-1, por lo que es difícil determinar el verdadero impacto. Así pues aunque las tasas de respuesta de la combinación VEGF/ICI son prometedoras, aún no está claro si se puede interpretar actualmente como prueba de la sinergia inmunológica.

Por otro lado apenas hay datos prospectivos de cómo se debe secuenciar ICI e IVEGF, pero datos preliminares de estudios han demostrado actividad para axitinib, sunitinib y cabozantinib tras el tratamiento con ICI.

La inclinación actual es la terapia combinada de 2 ICIs: Nivolumab junto con ipilimumab, ya que muestra un beneficio de la supervivencia tal y como describe el ensayo de fase III CheckMate 214, donde fue comparado con sunitinib; pero es importante seguir viendo los resultados de supervivencia global en los estudios venideros. Serán necesarios más datos de durabilidad de la respuesta y el impacto en la supervivencia para descubrir cuál será la terapia estándar de primera línea en el futuro, pero lo más probable es que el tratamiento de combinación de primera línea se inclinara hacia nivolumab/ipilimumab o VEGF/PD1 como axitinib/pembrolizumab.

La preferencia de uno u otro dependerá de multitud de factores como el país y su correspondiente sistema de atención sanitaria, el entorno clínico, la experiencia y familiaridad previa, la educación, la dotación personal y la elección del paciente, a parte de una serie de factores económicos(23).

- *¿El análisis de los subgrupos de estos ensayos podría ayudar a elegir la mejor combinación?*



Sería útil descubrir en estos pacientes biomarcadores capaces de predecir la respuesta al tratamiento ya que ayudarían a elegir el régimen terapéutico más óptimo. Sin embargo a día de hoy el único biomarcador predictivo eficaz validado prospectivamente es el modelo de riesgo IMDC, hecho que se demostró en el ensayo Checkmate 214 (25). Actualmente se están estudiando:

- *Biomarcadores tisulares:*

Los microarrays en tejidos permiten la evaluación de características histológicas e inmunohistoquímicas de múltiples tumores, consiguiendo resultados moleculares rápidos y podría identificar indicadores pronósticos definitivo(26). Actualmente se encuentra bajo investigación la expresión de PD-L1, que ha dado lugar a datos mixtos, debido a que anteriormente la positividad de PD-L1 predecía el aumento de la eficacia del tratamiento, pero las pruebas usadas para ello eran muy diferentes en cada ensayo. Se vio que la tasa de eficacia de nivolumab+ipilimumab en PD1+ era muy alta y tendrá que ser confirmada de forma prospectiva, mientras que su tasa de eficacia en pacientes de riesgo favorable fue mala. Por todo ello no es aún fiable para tomar decisiones clínicas. (22,23).

Otro biomarcador posible sería la presencia de subconjuntos de células inmunitarias en el microambiente tumoral, el cual presenta un alto grado de infiltración inmunitaria y está enriquecido con células T y macrófagos asociados a tumores (TAM).

Por último también podría estudiarse la presencia de marcadores tumorales circulantes como el ADN tumoral circulante (ADNct) y las células tumorales circulantes (CTC), pudiendo evaluar de forma no invasiva los sitios primarios y metastásicos. La presencia de ADNct detectable se asoció con una mayor carga radiográfica de la enfermedad, sin embargo estos estudios se vieron limitados por el pequeño número de muestras y la falta de comparación. Por otro lado los tumores de CCR son propensos a transiciones epiteliales, por lo que carecen de marcadores epiteliales y la captura de CTC es difícil y suele requerir análisis unicelular.(27)

- *Biomarcadores genómicos:*

Sería interesante que el modelo de riesgo IMDC incorporara en el futuro biomarcadores genómicos para mejorar su rendimiento, como el estado mutacional de los genes PBRM1 y BAP1. PBRM1 (gen de la proteína polibromo-1), codifica un componente del complejo de remodelación de la cromatina, involucrado en la supresión de firmas transcripcionales hipóxicas. Es el segundo gen más comúnmente alterado en pacientes con CCR. La pérdida de éste se asoció con efectos favorables en los estudios Record-3 e IMmotion150 pero los resultados siguen siendo contradictorios. Por otro lado las mutaciones en BAP1, gen que produce una proteína llamada ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa (BAP1), son detectadas en aproximadamente el 10% de los pacientes y se asocian fuertemente con resultados desfavorables del tratamiento.(27)

Otro biomarcador prometedor son las firmas de expresión génica. Estas se desarrollan actualmente para pacientes que se beneficiaron de la ICI, identificándose cuatro subgrupos moleculares diferentes que se asocian a la respuesta y a la supervivencia. En concreto en el estudio IMmotion 150 se demostró que tanto la angiogénesis como la respuesta T efectora/IFN $\gamma$  y las firmas de expresión génica inflamatoria mieloide se asociaron a los resultados clínicos, siendo la terapia más efectiva en tumores con firma de expresión génica de respuesta efectora T/IFN  $\gamma$ .

Por último se encuentra la Carga Mutacional del Tumor (CTM), biomarcador emergente que se define como el número total de mutaciones por área de codificación del genoma tumoral.

Una hipótesis posible es que los pacientes con CCR de mal pronóstico responden mejor a la ICI debido a que tienen una mayor CTM. Sin embargo, la CTM no parece correlacionarse con los grupos pronósticos de IMDC a diferencia de lo que se esperaba. Ésta sigue siendo evaluada.

Lo más seguro es que en un futuro se desarrollen combinaciones de distintas variables biológicas, ya que un solo biomarcador es insuficiente para predecir la respuesta, y éstos deberán ser validados de forma prospectiva en los distintos ensayos clínicos.(21)

## 6. CONCLUSIONES

El cáncer renal no es una enfermedad única, si no que comprende diferentes tipos de cánceres que ocurren en el riñón con distintas histologías y mutaciones en distintos genes, siendo el más común el carcinoma de células claras producido en la mayoría de los casos por mutaciones en el gen VHL. Éste se estadia con el sistema TNM del AJCC, dando lugar a 4 estadios, siendo el tratamiento de elección en los primeros la extirpación quirúrgica del tumor y reservando el tratamiento farmacológico para la forma metastásica de la enfermedad, en la cual nos centramos.

Ésta se puede abordar con distintas estrategias farmacológicas, ya sea mediante terapia dirigida hacia VEGF/VEGFR, terapia dirigida hacia mTOR o inmunoterapia activa, sumando un total de 14 fármacos aprobados que cuentan con sus correspondientes ensayos clínicos en el que mostraron su seguridad y eficacia. La elección de unos u otros se realiza en función de los algoritmos de tratamiento establecidos, los cuales están determinados por el grupo pronóstico al que pertenece el paciente. Al conocer mejor los mecanismos moleculares subyacentes, las opciones terapéuticas para el CCRm se han visto aumentadas rápidamente, cambiando drásticamente las pautas para su tratamiento en los últimos 12 años, primero recomendando terapia dirigida hacia VEGF con pazopanib y sunitib, posteriormente introduciendo cabozantinib, hasta la adición de inmunoterapia primero con nivolumab y posteriormente combinado con ipilimumab. Además los primeros resultados de los recientes ensayos clínicos de fase III con combinaciones VEGF/ICI en primera línea muestran datos prometedores y de gran potencia, siendo los más destacados los de las combinaciones axitinib/avelumab y axitinib/pembrolizumab, las cuales se espera que sean aprobadas próximamente. Sin embargo éstas dan lugar a una serie de preguntas que han de resolverse con investigación adicional, para así poder conseguir finalmente la selección del régimen terapéutico óptimo y secuenciar correctamente a los pacientes con CCRm, en donde cobra especial importancia el descubrimiento de nuevos biomarcadores predictivos y pronósticos que se incorporen a los modelos de riesgo actuales.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 May 12];69(1):7–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21551>
2. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma - UpToDate. UpToDate. 2018.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 May

- 12];68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
4. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2010 May [cited 2019 May 12];7(5):245–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20448658>
  5. Cohen HT, Mcgovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. 2005;2477–90.
  6. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 Mar 28 [cited 2019 May 12];373(9669):1119–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269025>
  7. 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;(February):1–15.
  8. A. Gonzalez ML. Cáncer renal [Internet]. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica . 2019 [cited 2019 May 12]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal?showall=1>
  9. Bernárdez Ferrán B, López Montero E, Duran Piñeiro G, Touris Lores M, Suarez Artime P, Manuel Caro Teller J, et al. MÓDULO CÁNCER RENAL [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: [http://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo\\_06.pdf](http://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo_06.pdf)
  10. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 May 12];14(2):141–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512705594>
  11. Bethesda MD. Renal Cell Cancer(PDQ®) [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2019 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389256>
  12. Atkins MB. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 May 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma>
  13. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. NCCN Guidelines Version 3.2019 Kidney Cancer. 2019;
  14. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 May 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma>
  15. Santoni M, Massari F, Piva F, Carrozza F, Di Nunno V, Cimadamore A, et al. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;
  16. Diaz C, Gabay C, Caldano J, Nannini P. Terapia de alto costo en cáncer de riñón avanzado. *Guía de práctica clínica* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 12]. Available from: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001124cnt-20180305-cancer-rinon-guia-practica-clinica.pdf>
  17. Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González Del Alba A, Duran I. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 May 12];60:77–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898679>
  18. George D, MDeric J. Immunotherapy of renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 May 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-renal-cell-carcinoma#H188413116>
  19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et

- al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;
20. Labriola MK, Batich KA, Zhu J, McNamara MA, Harrison MR, Armstrong AJ, et al. Immunotherapy Is Changing First-Line Treatment of Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2019;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.01.017>
  21. Kammerer-Jacquet S-F, Deleuze A, Saout J, Mathieu R, Laguerre B, Verhoest G, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(7):1692. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/7/1692>
  22. Escudier B. Combination Therapy as First-Line Treatment in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2019 May 12];380(12):1176–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1900887>
  23. Amin A, Hammers H. The Evolving Landscape of Immunotherapy-Based Combinations for Frontline Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 12];9:3120. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30687324>
  24. Simsek M, Basol Tekin S, Bilici M. Immunological Agents Used in Cancer Treatment. *Eurasian J Med*. 2018;51(1):90–4.
  25. Dudani S, Savard M-F, Heng DYC. An Update on Predictive Biomarkers in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus* [Internet]. [cited 2019 May 12];0(0). Available from: [https://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569\(19\)30111-7/fulltext](https://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569(19)30111-7/fulltext)
  26. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma [Internet]. *UpToDate*. 2018 [cited 2019 May 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma>
  27. Kotecha RR, Motzer RJ, Voss MH. Towards individualized therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2019 May 18];1. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41571-019-0209-1>