



Guía para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Carcinoma de Células Renales



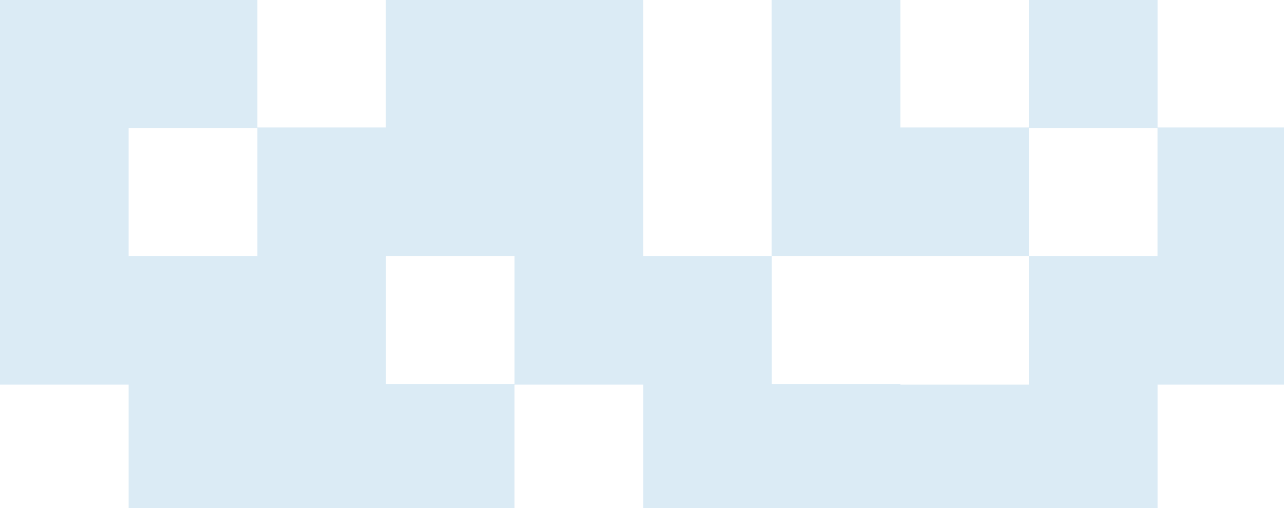
Grupo Cooperativo Andaluz

Dra. Pastora Beardo Villar
Dr. Álvaro Juárez Soto

Con el auspicio de:



inScienceCommunications



Guía para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Carcinoma de Células Renales



Grupo Cooperativo Andaluz

Dra. Pastora Beardo Villar

*Jefa de Sección de la Unidad de Gestión Clínica de Urología
Hospital del S.A.S. de Jerez (Cádiz)*

Dr. Álvaro Juárez Soto

*Director de la Unidad de Gestión Clínica de Urología
Hospital del S.A.S. de Jerez (Cádiz)*

Springer SBM Spain, S.A.U.

Orense, 16 - 2º (Oficinas). 28020 Madrid. España

Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89

E-mail: Juan.delaFuente@springer.com

www.springerhealthcare.com

www.formacionspringerhealthcare.com



Empresa con un sistema de calidad certificado en la norma ISO-9001

inScienceCommunications

© 2013 Springer SBM Spain, S.A.U.

© 2013 Los Autores

inScience Communications es una marca de Springer Healthcare

ISBN Mérito Curricular:

978-84-695-9237-3

Coordinación editorial: Encarnación Bejarano

Producción editorial: Simone Thiele

Diseño de cubierta e interiores: Crazy Cat Design

Maquetación: RB Fotocomposición

Impresión: Egraf, S.A.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer SBM Spain.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, Springer SBM Spain y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, Springer SBM Spain y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer SBM Spain o las de sus asociados.

AUTORES



Jose Luis Álvarez-Ossorio Fernández (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

Francisco Anglada Curado (Hospital Reina Sofía, Córdoba)

Víctor Baena González (Hospital Carlos Haya, Málaga)

Pastora Beardo Villar (Hospital del SAS de Jerez)

José Carnero Bueno (Hospital Carlos Haya, Málaga)

José Manuel Cózar Olmo (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)

Juan Braulio García Ramos (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva)

Manuel Gutiérrez González (Hospital Virgen Macarena, Sevilla)

Ángel Jiménez Verdejo (Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén)

Álvaro Juárez Soto (Hospital del SAS de Jerez)

María José Ledo Cepero (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

Rafael Medina López (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

Pedro Morales Jiménez (Hospital Carlos Haya, Málaga)

Juan Moreno Jiménez (Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén)

Manuel Pareja Vilches (Hospital Clínico San Cecilio, Granada)

María José Requena Tapia (Hospital Reina Sofía, Córdoba)

Ernesto Sánchez Sánchez (Hospital Virgen Macarena, Sevilla)

Francisco Torrubia Romero (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

Fernando Vázquez Alonso (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)

ÍNDICE

Prólogo	5
Diagnóstico y diagnóstico de extensión del carcinoma renal	7
1. Diagnóstico de masa renal	7
2. Estudio de extensión	7
3. Diagnóstico histológico: biopsia renal	8
4. Estudio genético	10
Factores pronósticos y grupos pronósticos de riesgo	11
1. Cáncer renal localizado	11
2. Cáncer renal metastásico	12
Tratamiento del carcinoma de células renales localizado y localmente avanzado (estadios I, II y III)	15
1. Cirugía	15
1.1. Nefrectomía radical	15
1.2. Nefrectomía parcial	15
1.3. Linfadenectomía en el carcinoma de células renales	16
2. Técnicas mínimamente invasivas	16
2.1. Radiofrecuencia y crioterapia	16
2.2. Embolización selectiva	17
3. Vigilancia activa	18
Seguimiento del carcinoma de células renales localizado/localmente avanzado después de la cirugía	19
Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (estadios III y IV)	21
1. Cirugía	21
1.1. Nefrectomía con intención curativa	21
1.2. Nefrectomía citorreductora	21
1.3. Nefrectomía paliativa	22
1.4. Tratamiento quirúrgico de las metástasis	22
2. Inmunoterapia	23
2.1. Interleucina 2	23
2.2. Interferón alfa	23

3.	Antiangiogénicos	23
3.1.	Indicaciones	23
3.2.	Mecanismos de acción	24
3.3.	Fármacos comercializados para el tratamiento del carcinoma de células renales	24
3.4.	Resultados clínicos del tratamiento con antiangiogénicos en el carcinoma de células renales avanzado	27
3.5.	Elección del tratamiento antiangiogénico	31
4.	Otros tratamientos	32
4.1.	Tratamiento M1 óseas	32
4.2.	Tratamiento M1 cerebral	35

Manejo del paciente con carcinoma de células renales en tratamiento antiangiogénico 37

1.	Evaluación pretratamiento con antiangiogénico.	
	Evaluación basal	37
1.1.	Anamnesis	37
1.2.	Exploración física	38
1.3.	Exploraciones complementarias	38
2.	Interacciones farmacológicas durante el tratamiento con antiangiogénicos	39
2.1.	Inhibidores/inductores de la CYP450	39
2.2.	Sustratos de la isoenzima 3A4 del CYP450	40
2.3.	Fármacos que prolongan el intervalo QT/QTc	40
2.4.	Fármacos que prolongan el intervalo PR	41
2.5.	Sustratos-inductores de la glucoproteína P	41
2.6.	Sustratos de la UGT1A1	42
2.7.	Anticoagulantes dicumarínicos	42
3.	Controles durante el tratamiento con antiangiogénicos	42
4.	Efectos adversos durante el tratamiento con antiangiogénicos	45
5.	Manejo de toxicidades provocadas por los antiangiogénicos	47
5.1.	Astenia	47
5.2.	Anorexia	47
5.3.	Diarrea	48
5.4.	Náuseas/vómitos	49
5.5.	Mucositis/estomatitis	49
5.6.	Dispepsia	50
5.7.	Síndrome mano-pie	50
5.8.	<i>Rash</i> /descamación	50

5.9. Hipertensión	51
5.10. Disminución de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo	52
5.11. Hipotiroidismo	52
5.12. Neumonitis	52
5.13. Tromboembolismo	53
5.14. Insuficiencia renal	53
5.15. Anemia	54
5.16. Trombocitopenia	55
5.17. Neutropenia	55
5.18. Reactivación de hepatitis B	57
5.19. Elevación de transaminasas (ALT-AST)	57
5.20. Hiperglucemia	58
5.21. Hipercolesterolemia	59
5.22. Hiperamilasemia	59
6. Modificación de dosis y suspensión del tratamiento	60
Calidad de vida y tratamiento antiangiogénico	63
1. Escalas para medir la calidad de vida en pacientes con carcinoma de células renales	63
2. Efectos del carcinoma de células renales metastásico y su tratamiento en la calidad de vida	65
3. Estudios sobre calidad de vida en pacientes tratados con antiangiogénicos por carcinoma de células renales metastásico	68
Coste del tratamiento antiangiogénico en el carcinoma de células renales	71
Tratamiento secuencial del carcinoma de células renales metastásico	73
Tratamiento combinado del carcinoma de células renales metastásico	75
Tratamiento neoadyuvante	77

Tratamiento adyuvante	79
Anexo 1	81
Anexo 2	87
Bibliografía	91

PRÓLOGO

El cáncer renal es una entidad clínica que representa entre el 2 y el 3% de todos los cánceres. Durante las dos últimas décadas su incidencia mundial se ha incrementado en un 2%, probablemente en relación con un aumento del diagnóstico incidental, debido al incremento en el uso de las técnicas de imagen. Estos tumores son, habitualmente, de menor tamaño, encontrándose en un estadio más incipiente.

En 2006 se estimó que en la Unión Europea se produjeron 63.300 casos nuevos de cáncer renal y 26.400 muertes relacionadas con el cáncer de riñón. En 2010 se diagnosticaron en EE. UU. 58.240 nuevos cánceres de riñón y hubo 13.040 fallecimientos debidos a dicho cáncer.

El carcinoma renal es la lesión sólida más frecuente en el riñón y representa aproximadamente un 90% de todos los tumores renales malignos. No es una entidad única, sino que engloba diferentes tipos de tumores, con distintas características histopatológicas, genéticas y respuestas a las terapias. Es más frecuente en varones (relación varón/mujer 1,5:1) y la incidencia máxima se da entre los 60 y 70 años de edad.

Estamos viviendo momentos muy excitantes con respecto a este tumor: en primer lugar, la cirugía ahorradora de nefronas se ha convertido en el tratamiento de elección en los T1a, e incluso en los T1b, siendo los resultados oncológicos superponibles a los de la cirugía radical. Además, cada vez más centros realizan esta cirugía con técnicas laparoscópicas mínimamente invasivas; en segundo lugar, los recientes hallazgos genéticos y moleculares, así como la introducción de las nuevas moléculas para el tratamiento del cáncer renal metastásico, han revolucionado el tratamiento de estos tumores, mejorando la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

Estos profundos cambios en el manejo clínico del cáncer renal fueron la causa de que en el año 2008 varios urólogos andaluces nos uniéramos en el **Grupo Cooperativo Andaluz para el Cáncer Renal**.

Nuestro objetivo fue establecer un marco de colaboración en materia de formación, transferencia de conocimientos, investigación, difusión de nuestros resultados y desarrollo clínico en el campo del cáncer renal.

La *Guía del cáncer renal* que presentamos es el primer fruto de nuestro grupo. La hemos concebido como una herramienta de ayuda para los profesionales que en su práctica clínica diaria quieran abordar los nuevos retos en el tratamiento del cáncer renal.

En consecuencia, para que esta herramienta que el Grupo pone a disposición de los urólogos añada valor, debe de actualizar su contenido. Que este prólogo sirva de compromiso y de reto para el grupo: la actualización periódica de la Guía.

Dr. Álvaro Juárez

Dr. José Luis Álvarez-Ossorio

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL CARCINOMA RENAL

1. DIAGNÓSTICO DE MASA RENAL

INCIDENTAL: ecografía (ECO) o tomografía axial computarizada (TC).

CLÍNICA: hematuria, dolor de la fosa renal, pérdida de peso, linfedema.

2. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

HEMOGRAMA

BIOQUÍMICA: general, hepática, lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina y calcio.

TC TÓRACO-ABDOMINAL

RNM¹: si existe alergia al contraste o insuficiencia renal o sospecha de trombo en la cava y no se dispone de TC multicorte.

TC MULTICORTE¹: si se sospecha la existencia de trombo en la cava, para delimitar su extensión de cara a la planificación quirúrgica o si se valora la opción de cirugía conservadora, para evaluar la vascularización renal.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA: solo si hay dolor óseo y/o elevación de la fosfatasa alcalina.

TC O RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CRANEAL: solo si existen manifestaciones clínicas sugestivas de M1 cerebral.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON FLUORODESOXIGLUCOSA (FDG-PET): no aporta información adicional a la TC en la caracterización de las masas renales, pero sí puede resultar útil en la detección de metástasis a distancia, aunque no está indicada en el estudio de rutina².

Estadificación (TNM 2009)³

- T0.** Sin evidencia de tumor.
- T1.** Tumor \leq 7, confinado al riñón.
- T1a:** Hasta 4 cm.
 T1b: Mayor de 4 cm.
- T2.** Tumor $>$ 7 cm, confinado al riñón.
- T2a:** Hasta 10 cm.
 T2b: Mayor de 10 cm.
- T3.** Afectación de la vena renal, la vena cava o la grasa perirrenal sin sobrepasar la fascia de Gerota.
- T3a:** Afectación de la vena renal o las venas segmentarias, o la grasa sin sobrepasar la fascia de Gerota.
 T3b: Extensión a la vena cava infradiaphragmática.
 T3c: Afectación de la vena cava supradiaphragmática o invasión de la pared de la vena cava.
- T4.** El tumor sobrepasa la fascia de Gerota, incluyendo extensión a glándula suprarrenal ipsilateral.
- Nx.** Sin datos sobre afectación linfática.
- N0.** Sin metástasis linfáticas.
- N1.** Metástasis única o múltiple en ganglio regional.
- Mx.** Sin datos sobre la presencia de metástasis a distancia.
- M0.** Ausencia de metástasis a distancia.
- M1.** Presencia de metástasis a distancia.

Estadios

- I:** T_1N_0
- II:** T_2N_0
- III:** $T_{1-2}N_1, T_3N_{0-1}$
- IV:** $T_4N_{0-1}, T_{1-4}N_{0-1}, M1$

3. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO: BIOPSIA RENAL

¿Cómo?

Ecodirigida o dirigida por TC, bajo anestesia local, en régimen de hospital de día.

Especificación técnica

Mejor biopsia que la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) (sensibilidad 97 frente a 76%)^{4,5}, intentar biopsiar zonas sólidas, evitando áreas con aspecto necrótico o hemorrágico (menor rentabilidad diagnóstica), muestra suficiente (al menos dos o tres cilindros de biopsia).

Preparación y control del paciente

- Información oral y escrita sobre el procedimiento y posibles complicaciones. Cumplimentación del consentimiento informado.
- Ayunas 6 horas antes del procedimiento para sólidos y leche; 2 horas para resto de líquidos.
- Suspender la medicación anticoagulante (según el protocolo de Hematología) o antiagregante (7 días antes, excepto ácido acetilsalicílico [AAS] en pacientes portadores de *stent* o *bypass*) y sustituir por heparina de bajo peso molecular, administrada 8 horas antes del procedimiento, y mantener durante 48 horas.
- Control hemodinámico del paciente: si el paciente está estable durante y después del procedimiento realizar hemograma de control y darle el alta. Si el paciente está inestable iniciar tratamiento de sostén, hemograma urgente, contactar con la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y solicitar TC abdominal para evaluar el daño renal y/o abdominal.

Recomendaciones para el paciente

Antes del procedimiento:

- Ayunas 6 horas antes del procedimiento para sólidos y leche y 2 horas para el resto de líquidos.
- Suspender la medicación anticoagulante o antiagregante (7 días antes, excepto AAS en pacientes portadores de *stent* o *bypass*) y sustituir por heparina subcutánea cada 24 horas, que iniciará 8 horas antes del procedimiento.

Después de la biopsia:

- Reposo domiciliario durante 24 horas.
- Evitar esfuerzos durante una semana.
- Si existe fiebre, mal estado general o dolor persistente en la zona de la biopsia acudir al Servicio de Urgencias.
- Reiniciar el tratamiento anticoagulante o antiagregante habitual a las 48 horas del procedimiento.

Indicaciones⁶

- Sospecha de masa renal secundaria.
- Sospecha de linfoma con afectación renal.
- Carcinoma renal metastásico no candidato a cirugía citorréductora.
- Lesiones menores de 3 cm en las que se propone vigilancia activa o tratamiento mínimamente invasivo^{5,7}.

Complicaciones⁴

- Hemorragia (< 1,5%).

- Transfusión (< 1%).
- Seudoaneurisma (< 1%).

Tipo histológico⁸

- Células claras (75-80%).
- Papilar tipo I (5%).
- Papilar tipo II (10%).
- Cromóforo (5%).
- Carcinoma de los túbulos colectores (1%).
- No clasificable.

4. ESTUDIO GENÉTICO

Indicado si se sospecha alguna forma de carcinoma renal hereditario⁹:

- Tumores renales múltiples bilaterales.
- Historia familiar de carcinoma renal.
- Clínica asociada sugestiva de síndrome hereditario (tabla 1).

Tabla 1. Síndromes hereditarios que pueden asociarse a carcinoma de células renales (CCR).

	Von Hippel Lindau	Carcinoma papilar hereditario	Birt-Hogg- Dubé	Leiomatosis hereditaria
Tipo histológico CCR	Células claras	Papilar tipo I	Cromóforo Oncocitoma	Papilar tipo II
Gen	VHL	MET	BHD	FH
Otras manifestaciones	Hemangioblastoma Feocromocitoma Quiste pancreático Quistes del epidídimo	NO	Fibrofoliculomas (cara y cuello) Quistes pulmonares	Leiomiomas cutáneos Fibromas uterinos
Diagnóstico	TC/RNM, catecolaminas	TC abdominal	TC tóraco- abdominal	TC abdominal

FACTORES PRONÓSTICOS Y GRUPOS PRONÓSTICOS DE RIESGO

1. CÁNCER RENAL LOCALIZADO

Factores pronósticos de metástasis después de nefrectomía en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) tipo células claras o convencional (Escala SSIGN)¹⁰ (tabla 2):

Tabla 2. Score de factores pronósticos para el carcinoma de células renales localizado.

Factor	Score
Estadio del tumor primario (T)	
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-4	4
Tamaño tumoral	
< 10 cm	0
> 10 cm	1
Grado nuclear (Fuhrman)	
I-II	0
III	1
IV	3
Necrosis tumoral	
No	0
Sí	1
Invasión ganglionar	
pN1,N2	2

De acuerdo a este sistema se definen los siguientes grupos según el riesgo acumulado (%) de metástasis después de la nefrectomía (tabla 3):

Tabla 3. Grupos pronóstico de desarrollo de metástasis después de la nefrectomía según los factores incluidos en la escala SSIGN.

Grupo de riesgo	Score	1 año	3 años	5 años	10 años
Bajo	0-2	0,5	2,1	2,9	7,5
Intermedio	3-5	9,6	20,2	26,2	35,7
Alto	> 6	42,3	62,9	68,8	76,4

2. CÁNCER RENAL METASTÁSICO

Actualmente existen multitud de modelos pronósticos¹¹, aunque el del *Memorial Sloan Kettering Center* (MSKCC) sea quizás el más utilizado hasta el momento (tabla 4):

Tabla 4. Modelos pronósticos y grupos de riesgo*.

	MSKCC	CCF	Modelo francés	IKCWG	Modelo consorcio
Factores de riesgo					
Estado funcional de Karnofsky < 80%/ ECOG PS	✓	✓	✓	✓	✓
Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento < 12 meses	✓	✓		✓	✓
Tiempo desde el diagnóstico hasta la metástasis < 12 meses			✓		
Número de localizaciones de metástasis			✓	✓	
Metástasis en el hígado			✓		
Inmunoterapia previa				✓	
Concentración de hemoglobina < UPN	✓			✓	✓
Concentración de calcio correcta o incorrecta > UPN	✓	✓		✓	✓
Recuento de neutrófilos > UPN		✓			✓

Tabla 4 (Continuación). Modelos pronósticos y grupos de riesgo*.

	MSKCC	CCF	Modelo francés	IKCWG	Modelo consorcio
Platelet > UPN		✓			✓
LDH ≥ 1,5 UPN	✓			✓	
Recuento de glóbulos blancos				✓	
Concentración de fosfatasa alcalina				✓	
Grupos de riesgo					
Favorable	0	0-1	ECOG PS0/Kf. PS 80-100% y una metástasis	Score < -2,755	0
Intermedio	1-2	2	Todos los demás	Score -2,755 a -1,253	1-2
Pobre	≥ 3	≥ 3	Hígado y otras metástasis y < 1 año hasta la metástasis o ECOG PS > 1/Kf. PS < 80%	Score > -1,253	≥ 3

CCF: Cleveland Clinic Foundation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance score; IKCWG: International Kidney Cancer Working Group; Kf. PS: Karnofsky performance status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

*Adaptada de Heng et al (Lancet Oncol. 2013;14:141-8).

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIOS I, II Y III)

1. CIRUGÍA

1.1. Nefrectomía radical

Constituye el tratamiento estándar del carcinoma renal.

La laparoscopia ofrece una menor estancia hospitalaria, menores secuelas relacionadas con la incisión de la pared abdominal y una tasa de complicaciones similares o menores a las de la cirugía abierta¹². Los resultados oncológicos son parecidos en ambos abordajes. Así, en centros con experiencia en cirugía laparoscópica la nefrectomía laparoscópica debe ser de elección en tumores en estadio T1-2 y posiblemente T3a y puede considerarse, actualmente, el tratamiento estándar del carcinoma renal en estos estadios (evidencia IIa)^{13,14}.

La cirugía radical supone la resección del órgano incluyendo la fascia de Gerota y la grasa perirrenal, minimizando la movilización del riñón antes de la oclusión del pedículo vascular.

La adrenalectomía de rutina no está indicada, salvo factores tumorales que hagan sospechar la existencia de una infiltración o metástasis suprarrenal (tumores de polo superior, anomalías de la glándula suprarrenal en estudio radiológico previo, tumores múltiples o de gran tamaño) (evidencia IIa)¹⁵.

1.2. Nefrectomía parcial

Indicaciones “absolutas”:

- Riesgo de insuficiencia renal tras la cirugía radical (escasa reserva nefronal).
- Neoplasia renal quirúrgicamente accesible mediante tumorectomía o nefrectomía parcial, en riñón único.

- Carcinoma renal bilateral sincrónico.
- Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).
- Tumores con riñón contralateral sano pero con enfermedad potencialmente nefrolesiva.

Indicaciones “relativas”:

- Tumor renal cT1 accesible para cirugía parcial (tumerectomía/nefrectomía parcial) en centros con experiencia.

La nefrectomía parcial tiene una eficacia similar a la cirugía radical en términos de resultados oncológicos a los 5 y 10 años (en tumores T1a y posiblemente en T1b), tanto por vía laparoscópica como por vía abierta (grado de recomendación Ia)¹⁶. Además, evidencias procedentes de estudios retrospectivos sugieren que la nefrectomía parcial conlleva menor mortalidad no relacionada con el cáncer que la nefrectomía radical en masas menores de 4 cm¹⁷. Por tanto se recomienda realizar una cirugía conservadora de nefronas siempre que sea posible y mediante abordaje laparoscópico en centros con experiencia.

1.3. Linfadenectomía en el carcinoma de células renales

Existen pruebas suficientes de que los pacientes pueden beneficiarse de la resección de adenopatías clínicamente evidentes durante la nefrectomía radical, sin embargo no existen por ahora datos suficientes para recomendar la linfadenectomía durante la nefrectomía radical en los pacientes con ganglios retroperitoneales clínicamente negativos.

El único estudio aleatorizado, comparativo y prospectivo al respecto es el que puso en marcha la *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group*¹⁸, para comparar los resultados a largo plazo de la nefrectomía radical con linfadenectomía completa ($n = 383$) con los de la nefrectomía radical ($n = 389$). En los resultados preliminares la incidencia de metástasis ganglionar en ganglios clínicamente no significativos fue del 3,3%, y no hay diferencias respecto a la supervivencia global. Otro estudio retrospectivo con 4.453 pacientes concluye que la linfadenectomía ampliada no mejora la supervivencia cáncer específica¹⁹.

2. TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS

2.1. Radiofrecuencia y crioterapia

Las técnicas de ablación mínimamente invasivas han surgido como posibles opciones de tratamiento para el CCR clínicamente localizado. A pesar de que estas nuevas técnicas de preservación de nefronas parecen ser prometedoras, la mayoría de los estudios publicados son series de una sola institución con un número relativamente pequeño de pacientes.

Las opciones de tratamiento con estas técnicas generalmente se han realizado de manera selectiva en pacientes mayores con tumores pequeños. Por lo tanto, un sesgo de selección puede potencialmente confundir los datos relacionados con su uso. Además, la serie de lesiones de ablación tiende a incluir un seguimiento postratamiento

más corto en comparación con las series publicadas de los tumores tratados mediante extirpación quirúrgica o por vigilancia activa⁷.

La cuestión de realizar biopsia previa y cuándo llevarla a cabo es controvertida. Hay autores que piensan que no hay que hacerla, otros que no hacen una ablación sin un diagnóstico previo y hay autores que practican la biopsia el mismo día de la ablación. Por otra parte, la ausencia de patología conocida sigue siendo un factor de confusión cuando se intenta comparar los resultados oncológicos de las lesiones tratadas por crioblación o radiofrecuencia. Esta categoría de tumores con patología desconocida incluirá desde luego una serie de lesiones histológicamente benignas, por lo que medir la eficacia de estos tratamientos puede estar sobreestimada²⁰.

La crioblación renal se ha realizado mediante cirugía abierta, laparoscópica y por vía percutánea guiada por técnicas de imagen (ultrasonografía, TC o RMN)^{21,22}.

Aunque la ablación por radiofrecuencia se ha aplicado utilizando cirugía abierta, laparoscópica o vía percutánea dirigida mediante ecografía, TC o RMN, la literatura actual describe el abordaje percutáneo en aproximadamente el 94% de los pacientes que se sometieron a radiofrecuencia renal^{23,24}.

Solo un estudio publicado ha comparado la eficacia y los resultados de estas dos modalidades de ablación cuantitativamente en un mismo centro. En 2006 investigadores de la *Cleveland Clinic* compararon retrospectivamente su experiencia en la crioblación laparoscópica de 179 lesiones renales con 81 tumores tratados con radiofrecuencia en esa institución²⁵. La evidencia radiológica de persistencia de la enfermedad fue identificada en el 1,8% de las lesiones después de la crioblación y en el 11,1% de las lesiones después de la radiofrecuencia. En 2008 se publica un metaanálisis comparativo de la evaluación de la crioblación y la radiofrecuencia con la revisión de la literatura mundial en materia de tratamiento de los presuntos tumores renales mediante estas técnicas ablativas²⁶, y las tasas de progresión local del tumor informadas en este metaanálisis fueron similares a las de la *Cleveland Clinic*; además, las lesiones tratadas con radiofrecuencia mostraron una mayor incidencia de progresión metastásica.

No se desprende de estos datos si esta diferencia en la capacidad de producir la destrucción completa del tumor es una función de las diferencias inherentes a las tecnologías de ablación por sí mismas o, más bien, si el abordaje laparoscópico que se utiliza más frecuentemente para la crioblación ofrece una mayor propensión al efectivo tratamiento del tumor que los abordajes percutáneos.

Además de su carácter mínimamente invasivo, otro beneficio principal de la terapia ablativa de tumores renales es la potencial preservación de la función renal.

Los intervalos de los controles postablación mediante técnicas de imagen (TC y RMN)^{27,28} están en discusión. Algunos autores realizan el primer control a la semana y otros esperan un mes. En este primer control hay que buscar cualquier lesión sospechosa de tumor viable para programar la repetición del procedimiento²⁹. Después se suelen realizar controles a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente anual o bianualmente, dependiendo de la comorbilidad del paciente.

2.2. Embolización selectiva

¿Quién?: radiólogo intervencionista

Tratamiento paliativo de tumores renales que producen hematuria o dolor local, en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico (Grado C de recomendación)³⁰.

3. VIGILANCIA ACTIVA^{5,31}

¿Quién?: urólogo

Entre un 8 y un 15% de las masas renales menores de 4 cm son histológicamente benignas tras su extirpación. Basándonos en este hecho, y en una incidencia de metástasis del 1% a tres años, se ha propuesto la observación de pequeñas masas renales, fundamentalmente en pacientes ancianos o con comorbilidad asociada, cuyo riesgo de mortalidad parece superar el riesgo de progresión del CCR. Para el resto de pacientes algunos autores recomiendan la biopsia de todas las masas renales primarias antes de tratarlas, para confirmar su malignidad.

La vigilancia se lleva a cabo mediante prueba de imagen, habitualmente cada 6 meses, o anualmente si el tumor parece benigno en la biopsia. La ausencia de crecimiento entre estudios radiológicos sucesivos no indica patología benigna, aunque estas lesiones que no presentan crecimiento a corto plazo son en su mayoría benignas.

SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES LOCALIZADO/ LOCALMENTE AVANZADO DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Tabla 5. Propuesta de seguimiento del carcinoma de células renales tras tratamiento quirúrgico según la mejor evidencia científica disponible.

T	Fuhrman	Necrosis	Tamaño	3 m	6 m	12 m	18 m	24 m	30 m	36 m	48 m	60 m	72 m	84 m	96 m	108 m	120 m
pT1a	F I-III	Indif	< 4	EF-A/S TAC TAC T/AB	EF-A/S TAC TAC T/AB	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F IV	Indif	< 4	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
PT1b	F II	No	4-7	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F III	No	4-7	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
F IV	F I	Si	4-7	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F II	No	4-7	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
pT2	F I	Si	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F II	No	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
F III	F I	Si	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F II	No	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
pT3-4	F I	Indif	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F II	No	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
pT3-4	F III	No	> 10	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	F IV	Si	Indif	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
pTx N1-2	Indif	Indif	Indif	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB
	Indif	Indif	Indif	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S TAC TORAX	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB	EF-A/S RX TAC T/AB

A/S: hemograma, bioquímica que incluya creatinina, Na, K, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, calcio, LDH; EF: exploración física; estado funcional (ECOG): peso, tensión arterial. RMN: debe ser considerada en pacientes jóvenes, a los que presumiblemente se les hará múltiples TC, en pacientes con insuficiencia renal y aquellos con historia de alergia al contraste yodado. Todos los pacientes realizarán un primer control posquirúrgico a las 4-6 semanas de la nefrectomía que incluya anamnesis, exploración física y analítica general. Verde: pacientes de buen pronóstico; morado: pacientes de pronóstico intermedio; amarillo: pacientes de alto riesgo de progresión, según la Escala SSIGN.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO (ESTADIOS III Y IV)

1. CIRUGÍA

Técnica quirúrgica

La nefrectomía laparoscópica es una técnica emergente, y es el procedimiento quirúrgico estándar siempre que sea posible³². En centros sin experiencia en cirugía laparoscópica es preferible el abordaje a través de cirugía abierta.

1.1. Nefrectomía con intención curativa

Indicaciones

- CCR cT4N0-1.
- CCR cT1-4N0-1M1, con metástasis resecable, en pacientes con puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1. En un estudio se ha visto que los resultados son similares tanto para metástasis única como múltiples (siempre que sean totalmente resecaadas)³³.

1.2. Nefrectomía citorreductora

Indicaciones

En teoría, la nefrectomía citorreductora en pacientes con cáncer renal metastásico, en quienes no sea posible la metastasectomía completa, sigue siendo objeto de debate, puesto que no se dispone de datos comparativos con las nuevas dianas terapéuticas en el cáncer renal. Los estudios aleatorizados y prospectivos disponibles comparan el tratamiento sistémico con interferón alfa-2b frente a nefrectomía citorreductora seguida de interferón alfa-2b, y en ambos se muestra un beneficio en

la mediana de supervivencia en el grupo sometido a nefrectomía citorreductora (8,1 frente a 11,1 y 7,8 frente a 13,6)^{34,35}.

Actualmente no disponemos de estudios prospectivos que demuestren el beneficio de la nefrectomía citorreductora con los nuevos tratamientos para el CCR, pero se intuye a través de otros estudios retrospectivos que la nefrectomía citorreductora, en pacientes cuyo estado general lo permita, puede tener impacto en la supervivencia global de estos pacientes³⁶.

El grupo del M.D. Anderson³⁷ señala que la existencia de 4 o más de los siguientes 6 factores aconsejaría tratamiento médico solo, evitando morbilidad innecesaria asociada a la nefrectomía:

- Albúmina < 3,5 gm/dl.
- LDH > 595 IU/l.
- Metástasis hepáticas.
- Estadio clínico T3 o T4.
- Presentación clínica debida a las metástasis.
- Evidencia de adenopatías retro y/o supradiafragmáticas.

La guía NCCN³⁸ restringe aún más el grupo de pacientes que se beneficiaría de una cirugía citorreductora previa a un tratamiento sistémico a aquellos que presenten únicamente metástasis pulmonares, factores pronósticos favorables y un buen estado funcional.

Recientes estudios plantean el posible beneficio clínico del tratamiento previo a la cirugía con las nuevas terapias³⁹, e incluso el valor discriminativo de la respuesta a las mismas en relación con el beneficio de la nefrectomía citorreductora.

1.3. Nefrectomía paliativa

En los pacientes con hematuria u otros síntomas relacionados con el tumor primario y ECOG 0-1 debe considerarse la nefrectomía paliativa⁴⁰.

1.4. Tratamiento quirúrgico de las metástasis

Hasta ahora, dada la ausencia de tratamientos sistémicos eficaces, se ha realizado de forma selectiva la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica limitada. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados publicados⁴¹ (35% de supervivencia a los 5 años frente al 60% con metastasectomía), algún estudio apunta que estos buenos resultados están relacionados con una serie de variables clínico-patológicas de buen pronóstico (número de órganos afectados, estado general del paciente, intervalo libre de enfermedad desde el tratamiento del tumor primario hasta el diagnóstico de la metástasis), más que con la metastasectomía en sí misma⁴².

Para definir el valor exacto de este abordaje sería necesario un estudio clínico prospectivo y aleatorizado que comparase la metastasectomía con el mejor tratamiento sistémico estándar.

2. INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia sigue siendo efectiva en un pequeño porcentaje de pacientes, pero es muy tóxica y podría ser considerada para pacientes de bajo riesgo, particularmente con tumores de células claras y metástasis solamente pulmonares. La mayoría de los pacientes no se benefician de interferón alfa (IFN-alfa) o interleucina 2 (IL-2) y las pocas respuestas vistas, con solo un pequeño porcentaje (10%), se encuentran libres de progresión a los tres años⁴³.

2.1. Interleucina 2

A altas dosis ha provocado elevadas tasas de respuesta, incluyendo remisión completa en algunos pacientes. Es el único fármaco que ha producido remisiones duraderas, en especial en pacientes con buen estado general (Karnofsky > 80), con enfermedad de bajo volumen o predominantemente pulmonar. A estos pacientes se les podría ofrecer tratamiento con altas dosis de IL-2 (grado 2 A de recomendación).

La monoterapia con IL-2 solo se recomienda en pacientes seleccionados con función renal, cardíaca y pulmonar normal. La incidencia de muerte achacable al tratamiento es del 4%.

No obstante, la toxicidad potencial de la IL-2 es muy severa, pudiendo condicionar alteraciones irreversibles en la función de distintos órganos del paciente que pueden llevar a la imposibilidad de recibir otros fármacos para el manejo en una segunda línea o secuencial del cáncer de células renales.

Entre los principales efectos adversos de la IL-2 destaca la cardiotoxicidad con alteraciones en el electrocardiograma, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y elevación de enzimas cardíacas en más del 40% de los pacientes; la insuficiencia renal que suele cursar con disminución de la renina, azotemia e hipotensión arterial; la toxicidad pulmonar, que lleva a un distrés respiratorio en el 20% de los pacientes; la toxicidad gastrointestinal que cursa con náuseas, vómitos, diarrea y desarrollo de úlceras gastrointestinales; el desarrollo de síndrome endocrino-metabólico con presencia de elevación de un número muy variable de hormonas tales como cortisol, prolactina, hormona de crecimiento, entre otras; toxicidad neurológica con desorientación, somnolencia e, incluso, estado comatoso; toxicidad dermatológica; toxicidad hematológica, etc.⁴⁴.

2.2. Interferón alfa

Como monoterapia no aparece en ninguna guía salvo en adyuvancia tras nefrectomía citorreductora^{34,35}. La indicación actual es en asociación con bevacizumab como primera línea de tratamiento en CCR metastásico (CCRM) de riesgo bajo o moderado.

3. ANTIANGIOTÉRICOS

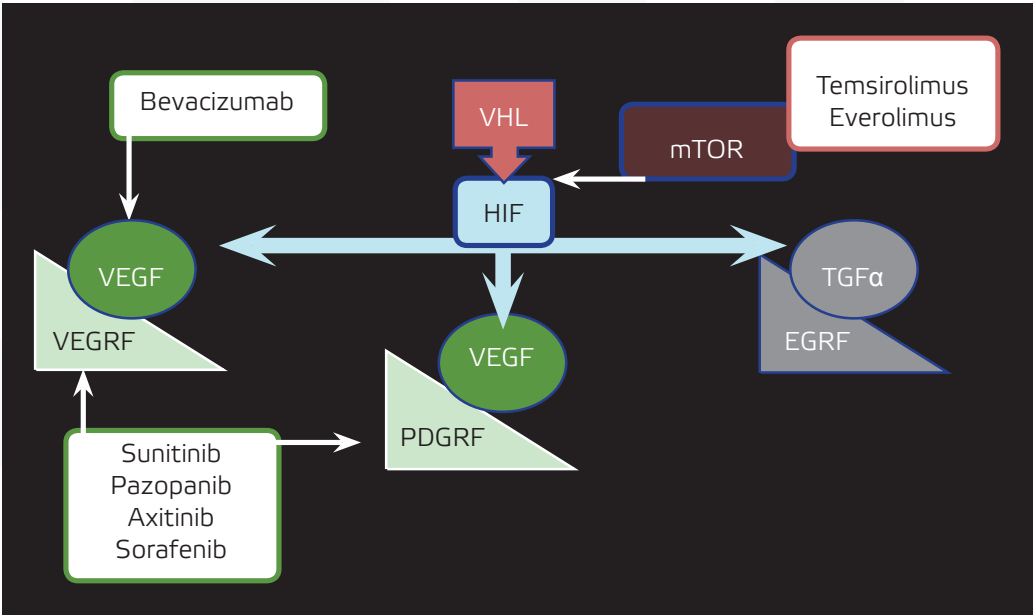
3.1. Indicaciones

CCR avanzado no resecaable o metastásico (con o sin nefrectomía previa) en pacientes con ECOG 0-1.

3.2. Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de los distintos antiangiogénicos, así como las moléculas diana, quedan reflejados en la figura 1.

Figura 1. Mecanismo de acción y moléculas diana de los distintos antiangiogénicos.



3.3. Fármacos comercializados para el tratamiento del carcinoma de células renales

Sunitinib (Sutent®)⁴⁵. Pfizer

Es un inhibidor tirosín-quinasa de los receptores de distintos factores de crecimiento implicados en la angiogénesis, tales como el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, 2 y 3) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas que se encuentra en los pericitos (PDGFR-beta). Sunitinib también es capaz de actuar de manera antitumoral directa a través de la inhibición de la activación de receptores de membrana implicados en el crecimiento de la propia célula tumoral, tales como el receptor de las células madre (c-KIT), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas-alfa (PDGFR-alfa) y el receptor del factor de factores de crecimiento de la neuroglía (RET), entre otros. De este modo sunitinib cuenta con una actividad dual de acción: antiangiogénica y antitumoral por sí mismo.

Cápsulas orales de 50, 25 y 12,5 mg.

DOSIS: 50 mg/día administrados durante 4 semanas consecutivas con descanso de dos semanas (esquema 4/2).

CONTRAINDICACIONES:

- Disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% (vigilar en aquellos pacientes con FEVI < 50% y realizar

ecocardiogramas periódicos ante signos de insuficiencia cardíaca o tras cada 6 meses de tratamiento).

- Insuficiencia hepática severa (Child C). Niveles de transaminasas (aspartato transaminasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT]) > 2,5 *upper normal limit* (UNL [por encima del límite superior normal]) o > 5 UNL si M1 hepática.
- Insuficiencia renal: creatinina > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 42 ml/min (no existen datos de tolerabilidad; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos y no hay datos posteriores). En cualquier caso, ajustar dosis de sunitinib y monitorizar frecuentemente la respuesta clínica y la función renal. No obstante, hay que tener en cuenta que solo el 16% de la excreción del fármaco se realiza por vía renal, siendo su principal metabolismo hepático. Existen estudios clínicos que avalan el empleo de sunitinib en pacientes con deterioro severo de la función renal con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min, e incluso en pacientes en diálisis.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

Pazopanib⁴⁶ (Votrient®). GlaxoSmithKline

Es un inhibidor tirosín-quinasa de los VEGFR 1, 2 y 3 y del receptor del PDGFR-alfa. También inhibe el receptor c-kit.

Cápsulas orales de 400 y 200 mg.

DOSIS: 800 mg/1 vez al día.

AJUSTE DE DOSIS:

- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (no existen datos de tolerabilidad; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos y no hay datos posteriores). En cualquier caso, ajustar dosis de pazopanib y monitorizar frecuentemente la respuesta clínica y la función renal.
- Insuficiencia hepática moderada: dosis inicial pazopanib 200 mg/día.

CONTRAINDICACIONES:

- Insuficiencia hepática severa (Child C). Niveles de transaminasas (AST o ALT) > 2,5 UNL (por encima del límite superior normal) o > 5 UNL si M1 hepática.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

Sorafenib⁴⁷. (Nexavar®). Bayer HealthCare

Es un inhibidor tirosín-quinasa de los VEGF.

Comprimidos orales de 200 mg.

DOSIS: 200 mg/12 h.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Angor inestable o antecedente reciente de infarto agudo de miocardio (< 6 meses).
- Insuficiencia hepática severa (Child C).
- Embarazo y lactancia.

Axitinib⁴⁸ (Inlyta®). Pfizer

Es un inhibidor de la tirosín-quinasa de varios de los receptores de factores de crecimiento que se encuentran tanto en la membrana de las células de los vasos sanguíneos y adyacentes a los mismos que nutren al tumor, así como en las propias células tumorales. Axitinib impide la activación del VEGFR-1, 2 y 3 y del PDGFR-beta. De este modo, Inlyta® inhibe la proliferación y supervivencia de las células que componen el tumor y de su estroma, dificultando la formación de vasos sanguíneos que proporcionan el oxígeno y los nutrientes a los tumores, así como la propia proliferación y supervivencia de las células tumorales.

Comprimidos recubiertos con película de 1 y de 5 mg en envases de 28 y 56 comprimidos.

DOSIS: 5 mg vo c/12 horas de manera continua con posibilidad de titular la dosis según la aparición o no de hipertensión.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a axitinib o a alguno de sus excipientes.

Vigilar en caso de antecedentes del paciente relativos a hipertensión arterial basal, insuficiencia hepática e insuficiencia renal.

Temsirolimus⁴⁹ (Torisel®). Wyeth

Es un inhibidor selectivo intravenoso de la proteína intracelular mTOR, que se encuentra indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer renal avanzado de pobre pronóstico.

Viales de 25 mg inyectables.

DOSIS: 25 mg/semana en una perfusión iv de 30 a 60 minutos. Se recomienda premedicar al paciente con un antihistamínico intravenoso para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

CONTRAINDICACIONES:

- Insuficiencia hepática severa (Child C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

Everolimus⁵⁰ (Afinitor®). Novartis

Es un inhibidor mTOR.

Comprimidos orales de 5 y 10 mg.

DOSIS: 10 mg/día.

CONTRAINDICACIONES:

- Insuficiencia hepática severa (Child C). Reducir dosis (5 mg/día) si hay insuficiencia hepática moderada (Child B).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

Bevacizumab⁵¹⁻⁵³ (Avastin®). Roche (+ IFN 9 MUI sc cada 3/sem)

Es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF.

DOSIS: 10 mg/kg cada dos semanas.

CONTRAINDICACIONES:

- Metástasis no tratadas localizadas en el sistema nervioso central (estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos).
- Antecedente reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis.
- Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente. Reducir dosis (5 mg/día) y vigilar la función cardiaca.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

3.4. Resultados clínicos del tratamiento con antiangiogénicos en el carcinoma de células renales avanzado

A continuación se detallan los estudios referidos en la tabla 6.

Tabla 6. Estudios publicados aleatorizados doble ciego de eficacia de los distintos antiangiogénicos.

Estudio	Obj 1.º	Brazo control	Brazo ensayo
AVOREN (Escudier et al. <i>Lancet.</i> 2007) ⁵² (Escudier et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2010) ⁵³	SG	IFN alfa 2A: 9 MUI SC 3 v/S + placebo Permitido IFN a 6 y 3 MUI Hasta PD o 52 semanas	Bevacizumab 10 mg/kg c/2 S + IFN alfa igual dosis No se permitió reducción de dosis Hasta PD
CALGB 90206 (Rini et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2008) ⁵⁴ (Rini et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2010) ⁵¹	SG	IFN alfa 2B: 9 MUI SC 3 v/S + placebo Permitido IFN a 6 y 3 MUI Hasta PD	Bevacizumab 10 mg/kg c/2 S + IFN alfa igual dosis No se permitió reducción de dosis Hasta PD

Tabla 6 (Continuación). Estudios publicados aleatorizados doble ciego de eficacia de los distintos antiangiogénicos.

Estudio	Obj 1.º	Brazo control	Brazo ensayo
SUNITINIB (Motzer et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007) ⁴⁵	SLP	IFN-alfa2A 9 MUI sc /3S Permitido dosis de 6 y 3 Hasta PD	Sunitinib 50 mg/24 horas 4-2 Permitido a dosis de 37,5 y 25 mg Hasta PD
TEMSIROLIMUS (Hudes et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007) ⁴⁹	SG	IFN-alfa2A 18 MUI sc/3S Permitido dosis a 3, 4, 5 y 6 Hasta PD	Temsirolimus 25 mg IV/S No se permitió reducción Hasta PD
RECORD (Motzer et al. <i>Lancet.</i> 2008) ⁵⁰	SLP	Placebo (100% tratamiento previo con TK o anti-VGF)	Everolimus 10 mg/día vo Cross-over 2:1
TARGET (Escudier et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007) ⁴⁷	SG	Placebo (85% tratamiento previo con citoquinas)	Sorafenib 400 mg/12 h vo Se permitió reducción de dosis a 600 y 400 mg/día
PAZOPANIB (Stemberg et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2010) ⁴⁶	SLP	Placebo Permitido ↓ dosis por TOX Hasta PD	Pazopanib 800 mg/día Permitido ajuste dosis por TOX Hasta PD
AXIS (Rini et al. <i>Lancet.</i> 2011) ⁴⁸	SLP	Sorafenib (400 mg vo c/12 h)	Axitinib 5 mg/12h Permitido escalado/titulación de dosis si toleran la dosis de inicio de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mm Hg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de Inlyta® de 7 mg dos veces al día pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; PD: progresión.

Sunitinib

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (meses)	Respuestas parciales
Motzer ⁴⁵ (2007) Sunitinib frente a INF	750	26,8 frente a 21,8 ([HR] = 0,82; 95% IC: 0,673-1,001; $p = 0,051$)	11 frente a 5 meses HR: 0,54 (0,45-0,64) $p < 0,001$	47 frente a 12% $p < 0,001$

1.ª línea de tratamiento

Nefrectomía previa 89 y 62,5%
Grupo de riesgo 16/54/30%
Duración del tratamiento 9,9 (1,9-33,4 meses)

Pazopanib

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (meses)	Respuestas parciales
Stemmerg ⁴⁶ (2010) Pazopanib frente a placebo	435 290 frente a 145	22,9 frente a 20,5 HR: 0,91 (0,71-1,16)	9,2 frente a 4,2 meses HR: 0,46 (0,34-0,62)	30 frente a 3%

1.ª y 2.ª línea de tratamiento (tras citoquinas)

Nefrectomía previa 89 y 88%
Grupo de riesgo 39/55/3%
Duración del tratamiento 7,4 meses

Sorafenib

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (meses)	Respuestas parciales
Escudier ⁴⁷ (2007) Sorafenib frente a placebo	903 451 frente a 452	19,3 frente a 14,3 meses*	5,5 frente a 2,8 semanas	2 frente a 0%

2.ª línea de tratamiento (tras interleucinas)

Nefrectomía previa 94% (frente a 93%)
Grupo de riesgo 233/218/0

*Tras 6 meses de cruce de 200 pacientes del grupo placebo al grupo de sorafenib

Temsirolimus

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (meses)	Respuestas parciales
Hudes ⁴⁹ (2007)	416	10,9 frente a 7,3		
Temsirolimus frente a INF	451 frente a 452	HR: 0,73 (0,58-0,93) OS media: 49%	5,5 frente a 3,1	9,1 frente a 5,3%

1.ª línea de tratamiento en CCR alto riesgo

Nefrectomía previa 66%

Grupo de riesgo 0/31/69%

Duración del tratamiento 17 semanas (1-126 semanas)

Everolimus

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (meses)	Respuestas parciales
Motzer (2008) ⁵⁰	410			
Everolimus frente a placebo	272 frente a 138	NS*	4 frente a 1,9 HR: 0,33 (0,25-0,43)	1 frente a 0%

2.ª línea de tratamiento tras sunitinib y/o sorafenib

Nefrectomía previa 96% (frente a 95%)

Grupo de riesgo 79/153/40

*Cruce de 79 pacientes tras progresión del grupo placebo al grupo con everolimus

Bevacizumab

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión	Respuestas parciales	Incremento ratio de respuesta
Escudier ^{52,53} (2007, 2010)	649	23,3 frente a 21,3 (NS)	10,2 frente a 5,5 HR 0,63 (0,45-0,72)		
Rini ^{51,54} (2008,2010)	732	18,3 frente a 17,4 (NS)	8,4 frente a 4,9 HR 0,71 (0,6-0,8)		

1.ª línea de tratamiento

Nefrectomía previa 100 y 85%

Grupo de riesgo 27/56/9

Tratamiento máximo combinado 52 semanas, posteriormente monoterapia con bevacizumab (sin beneficio clínico demostrado en monoterapia)

Axitinib

	N	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (meses)	Respuestas parciales
Rini (2011) ⁴⁸ Axitinib frente a sorafenib	723	20,1 frente a 19,2 HR = 0,969 (95% IC 0,800, 1,174); $p = 0,3744$)	6,7 frente a 4,7 meses HR: 0,665; 95%IC 0,54-0,81; $p < 0,0001$	19 frente a 9% $p = 0,0001$

2ª línea de tratamiento

Los pacientes seleccionados debían haber fracasado a un tratamiento previo con sunitinib, bevacizumab más interferón- α , temsirolimus o citoquinas

3.5. Elección del tratamiento antiangiogénico^{30,38,55}

	Tipo histológico	Riesgo	Agente recomendado
1ª línea de tratamiento	Predominantemente células claras	Bajo riesgo o intermedio	Sunitinib (categoría I) Pazopanib (categoría I) Bevacizumab +INF (categoría I)
		Alto riesgo	Temsirolimus (categoría I)
	No células claras		Ensayo clínico (preferido) Temsirolimus (categoría I para pacientes de mal pronóstico) Sunitinib (categoría 2.ª) Sorafenib (categoría 2 A)

	Tratamiento previo	Agente recomendado
2.ª línea de tratamiento	Citoquinas	Sunitinib (categoría I) Sorafenib (categoría I) Pazopanib (categoría I) Axitinib (categoría I)
	Bevacizumab/IFN	Sunitinib axitinib
	Inhibidores de la tirosín-quinasa	Everolimus (categoría I) Axitinib (categoría I)
	Temsirolimus	lín Ic Ensayo clínico Axitinib ¿Everolimus?

A estas recomendaciones es fundamental añadir otras consideraciones derivadas de la situación individual clínica (comorbilidad) y social del paciente:

- Función hepática.
- Función renal.
- Función cardíaca.
- Existencia de M1 cerebrales.
- ECOG.
- Situación sociofamiliar que posibilite la correcta cumplimentación del tratamiento.

4. OTROS TRATAMIENTOS

4.1. Tratamiento M1 óseas

La metástasis ósea se produce en aproximadamente el 20-37% de los pacientes con CCR⁵⁶ y representa una de las complicaciones clínicas más graves.

La metástasis ósea en el CCR se presenta con estimaciones de frecuencia de metástasis solitarias o múltiples, que va desde el 25 al 50%. El pronóstico de estos pacientes es pobre, el promedio de esperanza de vida sería de alrededor de 12 meses⁵⁷. La presencia de metástasis óseas en pacientes con CCR crea una situación clínica de dolor, a veces intratable, y fracturas patológicas. Por lo tanto, aunque las opciones de tratamiento para las metástasis óseas secundarias a CCR sean limitadas, son necesarias estrategias de tratamiento adecuadas.

Tratamiento con ácido zoledrónico (Zometa®)

La comparación del grupo control que experimentó un evento relacionado con el esqueleto (ERE) reveló una **reducción significativa en el porcentaje** de dichos eventos en los pacientes tratados con ácido zoledrónico (ZOL) (4 mg intravenoso) (37% ZOL frente a 74% para el placebo; $p = 0,015$) y aumenta significativamente el tiempo hasta el primer ERE (9 meses para ZOL frente a 72 días para placebo), sin ningún caso de hipercalcemia grado 3-4⁵⁸.

Precauciones de administración del ZOL⁵⁹

- Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D.
- El tratamiento con ZOL requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada:

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de Zometa®
> 60	4,0 mg de ZOL
50-60	3,5 mg de ZOL
40-49	3,3 mg de ZOL
30-39	3,0 mg de ZOL

- En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (por ejemplo cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre) deberá considerarse un

examen dental con una apropiada odontología preventiva antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos.

El ZOL ha demostrado ser coste-efectivo en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama, cáncer de pulmón y otros tumores sólidos en los anteriores análisis europeos. Un análisis de subgrupo de pacientes con CCR⁵⁸ y con metástasis óseas ha demostrado que ZOL reduce significativamente el riesgo de nuevos ERE. Se concluyó que el tratamiento con zoledronato fue rentable al reducir la incidencia de evento óseo, aumentar la calidad de vida y reducir la necesidad de constantes pruebas complementarias dentro de unos costes contemplados en un rango aceptable⁶⁰.

Tratamiento con denosumab (XGEVA®)

Xgeva® (denosumab) se encuentra recientemente disponible en España para la prevención de ERE (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Precauciones de administración de denosumab⁶¹

- La dosis recomendada es de 120 mg subcutáneos, administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, en el abdomen o en la parte superior del brazo.
- Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D, a no ser que presenten hipercalcemia.
- No requiere ajustes en pacientes con insuficiencia renal ni edad avanzada (edad ≥ 65). No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Perfil de seguridad

Basado en ensayos clínicos fase III que evalúan seguridad y eficacia frente a ZOL en la prevención de la aparición de ERE⁶².

Principales efectos secundarios a tener en cuenta:

- Hipocalcemia: en el 9,6% de los pacientes tratados con XGEVA® y en el 5,0% de los pacientes tratados con ZOL (grado 3 denosumab/ZOL 2,5/1,2%; grado 4 [0,6/0,2%]).
- Osteonecrosis mandibular: 1,8% de los pacientes tratados con denosumab y en el 1,3% de los pacientes tratados con ZOL. La mayoría de los sujetos tenían antecedentes de extracciones dentales, higiene bucal deficiente y/o uso de implantes dentales. En el ensayo la mayoría de los sujetos estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia.
- Infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que provocaron la hospitalización: denosumab (0,9%) en comparación con los tratados con ZOL (0,7%).

Eficacia clínica

- Denosumab redujo el riesgo de desarrollar uno o varios ERE en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos incluido el CCRm.
- Denosumab y ZOL demostraron una eficacia similar en un ensayo reciente fase 3, que incluyó pacientes con cáncer (no de pulmón ni de próstata, y sí CCR y de urotelio). Denosumab no fue inferior a ZOL en la mediana del tiempo hasta el primer ERE (HR: 0,84; $p = 0,0007$; IC 95%: 0,71-0,98).
- La progresión de la enfermedad y supervivencia global es similar para denosumab y ZOL.
- El tiempo hasta la mejoría del dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos respecto al nivel basal en la puntuación del peor dolor de BPI-SF) fue similar.

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en carcinoma de células renales metastásico⁶³

En la tabla 7 se relacionan los ERE más frecuentes en CCR. Hay que tener en cuenta que:

- El hueso es el segundo lugar tras el pulmón como sitio frecuente de metástasis en CCRm.
- En los pacientes con enfermedad metastásica, la incidencia de metástasis óseas es de aproximadamente el 30% y suelen ser osteolíticas.
- Estas metástasis son a menudo, pero no siempre, detectables mediante gammagrafía ósea.
- La tasa de ERE en pacientes con CCRm al hueso en algún ensayo fue hasta del 74% en el primer año.
- En ausencia de contraindicaciones:
 - ZOL cada 4 semanas.
 - Denosumab 120 mg cada 4 semanas.
- Eficacia similar en un estudio comparativo para tumor sólido metastásico fase III (no pulmón ni próstata, incluidos $> 100 p$ CCRm): denosumab no fue inferior al ZOL en supervivencia global ni en progresión de la enfermedad y los efectos adversos fueron similares.
- Ventajas de denosumab: administración subcutánea; no produce toxicidad renal aguda relacionada con ZOL en pacientes nefrectomizados.

Tabla 7. Eventos relacionados con el esqueleto más frecuentes en carcinoma de células renales metastásico⁶⁴.

ERE	%
Radioterapia ósea	60,9
Cirugía ósea	11,9
Compresión médula espinal/raíz nerviosa	11,6
Fractura patológica	9,3
Hipercalcemia	6,3

4.2. Tratamiento M1 cerebral

La afectación metastásica del sistema nervioso central ocurre entre el 5-10% de los tumores renales y la probabilidad de lesión solitaria cerebral tiene una incidencia del 0,6-2,5%, presagiando un pronóstico desfavorable⁶⁵.

El diagnóstico clínico, los síntomas focales neurológicos, los trastornos neuropsiquiátricos, las crisis convulsivas, los mareos o las cefaleas por hipertensión intracraneal nos deben hacer sospechar el diagnóstico, que se confirmará con TC craneal. La incidencia de hemorragia intracerebral (HIC) < 1% y la tasa de HIC durante el tratamiento con inhibidores de la VEGFR es muy baja. Sunitinib se debe utilizar con precaución en combinación con las terapias anticoagulantes, debido al riesgo de necrosis tumoral e hipertensión arterial (HTA) (eventos de sangrado craneal < 1%)⁶⁶.

No existe tratamiento ideal, pero en caso de lesión solitaria cerebral la exéresis quirúrgica⁶⁷, asegurando un margen sano y complementada con radioterapia (RT) del lecho, parece ser la opción terapéutica más adecuada, así como la radiación estereotáxica (radiocirugía)⁶⁸. La RT holocraneal suele utilizarse como tratamiento paliativo. El tratamiento médico empleado para el control de síntomas incluye: corticosteroides, como la dexametasona y diuréticos osmóticos, como la urea o el manitol, para reducir el edema y la presión craneal y anticonvulsivos, como la fenitoína y los analgésicos⁶⁹.

A pesar del mal pronóstico que supone la diseminación neoplásica al cerebro por cáncer renal, la supervivencia es mejor cuanto mayor sea el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la metástasis cerebral, el estado funcional del paciente al inicio del tratamiento y el número de metástasis cerebrales⁷⁰.

MANEJO DEL PACIENTE CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES EN TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

1. EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICO. EVALUACIÓN BASAL

1.1. Anamnesis

Se debe realizar una anamnesis que incluya:

- **Sintomatología pretratamiento** para instaurar tratamiento sintomático.
- Revisión de **tratamientos concomitantes** para identificar posibles interacciones farmacológicas con antiangiogénicos.
- **Evaluación del estado funcional:**
 - **Escala del *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*:**

La escala ECOG, diseñada en Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se publicó en 1982 por Oken et al⁷¹. También se llama a la escala ECOG escala WHO o Zubrod score.
 - **Escala de Karnofsky⁷²:**

La puntuación de Karnofsky va de 100 a 0, donde 100 es “perfecto” de salud y 0 es la muerte. Es un elemento predictor independiente de mortalidad, tanto en patologías oncológicas como en no oncológicas. Sirve para la toma de decisiones clínicas y valorar el impacto de un tratamiento y la progresión de la enfermedad del paciente. Un Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes (tabla 8).

Tabla 8. Equivalencias entre la escala ECOG y el índice de Karnofsky.

Grado de estado funcional según la escala ECOG		Grado de estado funcional según el índice de Karnofsky	
0	Completamente activo, capaz de realizar toda la actividad previa a la enfermedad sin restricciones	100	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad
		90	Capaz de realizar una actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad
1	Restringido en la actividad física energética, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero o trabajo de oficina)	80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
		70	Se preocupa por sí mismo, incapaz de llevar una actividad normal o realizar un trabajo activo
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante menos del 50% de las horas de vigilia	60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades
		50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o a una silla durante más del 50% de las horas de vigilia	40	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes y asistencia especial
		30	Severamente incapacitado, la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente
4	Totalmente incapaz, no puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o a una silla	20	Es necesaria la hospitalización, muy enfermo, tratamiento activo de soporte es necesario
		10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente
5	Muerto	0	Muerto

1.2. Exploración física

Evaluación de constantes (tensión arterial y frecuencia cardiaca) y peso (kg).

1.3. Exploraciones complementarias

- Estudio radiológico de estadiaje (TC tóraco-abdominal) no más antiguo de dos meses previo al inicio del tratamiento.
- Analítica de sangre: hemograma, bioquímica general, perfil hepático, fosfatasa alcalina, LDH, calcio, colesterol, amilasa (si está en tratamiento con temsirolimus), hormonas tiroideas (si se encuentra en tratamiento con sunitinib).

- Evaluación de la FEVI (si está en tratamiento con sunitinib) con ecocardiografía o ventriculografía isotópica (baja fiabilidad si fibrilación auricular); (si candidato a tratamiento con sunitinib).
- Electrocardiograma (si candidato a tratamiento con sorafenib).
- Análisis de orina de 24 horas para evaluar la proteinuria (si candidato a tratamiento con bevacizumab).
- Titulación de los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) si es candidato a tratamiento con inhibidores de mTOR. Todos los pacientes con VHB_s Ag+ deben recibir tratamiento retroviral profiláctico (lamivudina 300 mg/día), iniciado una a dos semanas previas al tratamiento antiangiogénico. Estos pacientes requieren monitorización de niveles de ADN VHB o ARN VHC cada 4-8 semanas⁷³.

Si el paciente es candidato a tratamiento antiangiogénico: información oral y escrita sobre el tratamiento propuesto, entrega y firma de una copia del documento de consentimiento informado para la administración de antiangiogénicos (anexo 1).

2. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS

2.1. Inhibidores/inductores de la CYP450

Pueden aumentar/disminuir la concentración plasmática de sunitinib. Los únicos datos científicos disponibles sobre interacciones con sunitinib corresponden a combinaciones con ketoconazol (inhibidor CYP3A4) y rifampicina (inductor CYP3A4), el resto de fármacos mencionados tienen probabilidades hipotéticas de interactuar con todos los antiangiogénicos (excepto bevacizumab), pero no se han evaluado a este respecto (tabla 9).

Tabla 9. Fármacos potencialmente inhibidores e inductores de la CYP 3A4.

INHIBIDORES CYP 3A4
Antibióticos: eritromicina, claritromizina, cotrimazol, metronidazol, troleandromicina, norfloxacino, tetraciclina.
Antifúngicos: cloranfenicol, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol.
Antidepressivos: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram.
Antiarrítmicos: quinidina, amiodarona.
Imunomoduladores: ciclosporina, tacrolimus.
VIH antivirales: apremavor, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.
Procinéticos: cisaprida.
Antihistamínicos: astemizol, clorfeniramina, terfenidina, cimetidina, dihidroergotamina, ergotamina, ranitidina.
Antagonistas del calcio: diltiazem, nifedipino, nicardipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo.

Tabla 9 (Continuación). Fármacos potencialmente inhibidores e inductores de la CYP 3A4.

INHIBIDORES CYP 3A4

Inhibidores de la HMG CoA reductasa: atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina.

Esteroides: corticoides, etinilestradiol, danazol.

Otros: acetazolamida, cannabidiol, cannabioides, docetaxel, etopósido, gliburida, hidralazina, imatinib, isoniazida, mitoxantrona, oxibutinina, placlitaxel, pentamidina, pergolida, pilocarpina, propanolol, quinina, sildenafilo, ticlopidina, zumo de pomelo.

INDUCTORES CYP 3A4

Aminogluteimida, barbitúricos, carbamazepina, corticoides, fosfenitoína, fenitoína, fenilbutazona, rifampicina, rifapentina, hierba de San Juan.

2.2. Sustratos de la isoenzima 3A4 del CYP450

Podrían aumentar la concentración plasmática de los antiangiogénicos. No se dispone de bibliografía médica que documente estas posibles interacciones (tabla 10).

Tabla 10. Sustratos de la isoenzima 3A4 del CYP450.

Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina.

Antiarrítmicos: quinidina.

Inmunomoduladores: ciclosporina, tacrolimus.

VIH antivirales: indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.

Procinéticos: cisaprida.

Antihistamínicos: astemizol, clorfeniramina, terfenidina.

Antagonistas del calcio: amlodipino, felodipino, lecanidipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo, diltiazem.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa: atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina.

Esteroides: estradiol, hidrocortisona, dexametasona, progesterona y testosterona.

Otros: alfentanilo, cocaína, codeína, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, lidocaína, metadona, ondansetron, propanolol, quinina, risperidona, salmeterol, sildenafilo, sirolimus, tamoxifeno, taxol, vincristina, zolpidem.

2.3. Fármacos que prolongan el intervalo QT/QTc

Para evitar el riesgo de acontecimientos adversos cardiacos.

- **Antiarrítmicos:** CLASE IA (procainamida, disopiramida), CLASE III (amiodarona, sotalol), CLASE IC (flecainamida).
- **Antipsicóticos:** haloperidol, droperidol.
- **Antidepresivos:** amitriptilina, fluoxetina.

- **Opioides:** metadona.
- **Macrólidos:** eritromicina, claritromicina.
- **Quinolonas:** ciprofloxacino, moxifloxacino.
- **Antagonistas de 5HT3:** ondansetron, granisetron.
- **Domperidona.**

2.4. Fármacos que prolongan el intervalo PR

Betabloqueantes, digital e inhibidores de la proteasa del VIH.

2.5. Sustratos-inductores de la glucoproteína P

En la tabla 11 se exponen los sustratos inductores de la glucoproteína P.

Tabla 11. Sustratos inductores de la glucoproteína P.

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Aldosterona	Atorvastatina	Amprenavir
Amprenavir	Bromocriptina	Clotimazor
Atorvastatina	Carvediol	Dexametasona
Bilirrubina	Ciclosporina	Indinavir
Cimetidina	Eritromicina	Morfina
Colchicina	GF12918	Nelfinavir
Cortisol	Itraconazol	Fenotiacina
CPT-11	Ketoconazol	Ácido retinoico
Ciclosporina	LY335979	Rifampicina
Dexametasona	Meperidina	Ritonavir
Digoxina	Metadona	Saquinavir
Diltiacem	Nelfinavir	Hierba de San Juan (<i>Hypericum</i>)
Domperidona	Pentazocina	Zumo de pomelo
Doxorrubicina	Progesterona	
Eritromicina	Quinidina	
Estradiol-17B-D-glucurónido	Ritonavir	
Etopósido	Saquinavir	
Fexofenadina	Tamoxifeno	
Indinavir	Valspodae (PSC-833)	
Itraconazol	Verapamilo	
Ivermectina		
Loperamida		
Metilprednisolona		
Morfina		
Nelfinavir		
Paclitaxel		
Quinidina		
Ranitidina		
Saquinavir		
Sparfloxocino		
Terfenadina		
Tetraciclina		
Vecuronio		
Verapamilo		
Vinblastina		

2.6. Sustratos de la UGT1A1

Atorvastatina, buprenorfina, cerivastatina, ciprofibrato, clofibrato, etinilestradiol, flutamina, gemfibrozilo, nalorfina, naltrexona, paracetamol, simvastatina, telmisartan, troglitazona, sustratos endógenos (bilirrubina, estriol).

2.7. Anticoagulantes dicumarínicos

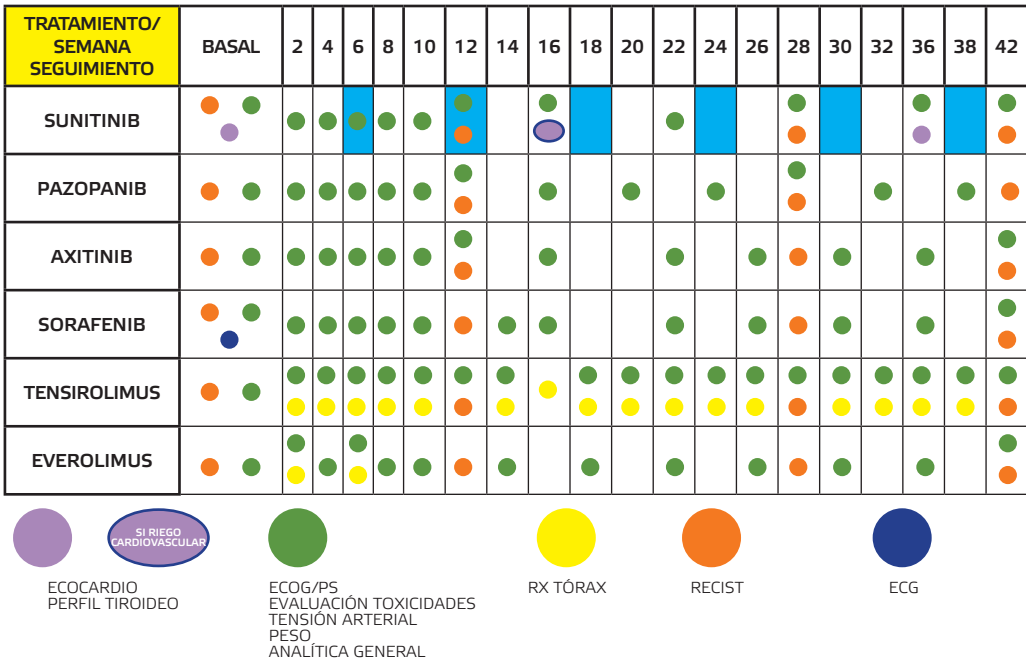
No se recomienda su uso, si bien dosis de hasta 2 mg/día de warfarina constituye una profilaxis admisible para la trombosis; es obligada una vigilancia estrecha de los pacientes y se debe considerar la sustitución por una heparina de bajo peso molecular.

Actualmente disponemos de aplicaciones para ordenador o móvil que responden rápidamente ante la sospecha de interacciones entre estos medicamentos, por ejemplo en la página web SOGUG.

3. CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS

En la figura 2 se esquematiza el seguimiento de los pacientes en tratamiento con antiangiogénicos en función de la toxicidad inherente a cada fármaco y en función de la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Figura 2. Esquema de seguimiento del carcinoma de células renales metastásico según el tratamiento



Entre los modelos de evaluación de respuesta al tratamiento es el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) el que ha resultado más útil en el CCRm⁷⁴.

Se describen una serie de **pasos** o **etapas** que nos facilitarán la aplicación de los criterios RECIST 1.1:

Paso 1: identificar las lesiones medibles

Lesiones medibles son:

- Las que miden más de 10 mm de diámetro **mayor** (excepto adenopatías).
- **Adenopatías:** para ser consideradas medibles deben tener más de 15 mm DE EJE MENOR.
- Lesiones óseas líticas o mixtas con componente de partes blandas.
- Lesiones quísticas o necróticas, si bien es preferible seleccionar como **lesión diana** una lesión **sólida**.

Lesiones no medibles son:

- Lesiones < 10 mm eje mayor.
- Adenopatías con EJE MENOR < 15 mm.
- Enfermedad leptomeníngea.
- Ascitis.
- Derrame pleural.
- Lesiones óseas blásticas.
- Lesiones con tratamiento local previo.

Paso 2: una vez identificadas las lesiones medibles decidir las lesiones diana

Lesiones diana son las **lesiones medibles** que vamos a seleccionar para que nos sirvan de **elemento evaluador de respuesta**.

Las lesiones diana:

- Se deben establecer en el estudio basal.
- Se deben seleccionar aquellas lesiones medibles aisladas y bien definidas que sean las más adecuadas para reproducir su tamaño por técnicas de imagen en los controles. No tienen por qué ser necesariamente las de mayor tamaño.
- Se debe seleccionar un máximo de cinco lesiones diana, y no más de dos por órgano (si solo hay un órgano afectado por metástasis, por ejemplo los pulmones, solo se puede seleccionar un máximo de dos lesiones; si hay dos órganos, un máximo de cuatro lesiones).
- No son adecuadas, por su dificultad para reproducir la medida en el seguimiento, las lesiones de órganos móviles, como el tracto gastrointestinal y los ovarios.

Paso 3: una vez determinadas las lesiones diana (LD), medirlas para establecer la suma de los diámetros mayores de las LD (excepto en las adenopatías, que se medirá el menor), que constituye el verdadero elemento evaluador de respuesta

- La medida se debe realizar inicialmente en el estudio basal.
- Es el **valor** que se usará para establecer los **criterios de respuesta al tratamiento**.
- Para medir el eje menor establecer primero el mayor, y trazar una perpendicular a este.
- No incluir tejidos “sanos” en la medida. Medir exactamente lo tumoral.
- Medir la “**fase arterial**” del TC; es donde las lesiones se visualizan de forma consistente.

Paso 4: medida de LD durante el seguimiento

- Al realizar el RECIST de seguimiento se deben medir siempre las mismas LD, con la misma técnica de imagen y **en el mismo plano y corte**.
- Si alguna LD, durante su evolución, se fragmenta, hay que medir el diámetro máximo de cada uno de los fragmentos y **sumarlos**. Esta suma se añade a la **suma total de LD**.
- Si durante el seguimiento algunas LD confluyen se medirá el diámetro máximo resultante.

Paso 5: criterios de respuesta

Elemento clave: para determinar la respuesta la **suma de LD de referencia**, es decir, a la que hay que aplicar los porcentajes de incremento o reducciones, es la que haya tenido el **menor valor** de los RECIST realizados durante el seguimiento.

- **Respuesta completa:** desaparición de todas las LD (las adenopatías deben reducir su **eje menor** a menos de 10 mm).
- **Respuesta parcial (RP):** reducción del 30% de la **suma de las LD de referencia**.
- Progresión de la enfermedad (PE):
 - Al menos un **incremento del 20% de la suma de los diámetros mayores de las LD de referencia** (el menor de las adenopatías).
 - Aparición de una nueva lesión.
- **Enfermedad estable (EE)** ni la suficiente reducción en la **suma de los diámetros mayores de las LD** para considerarse RP, ni el suficiente incremento para calificarlo de PE.

Consideraciones técnicas

- La técnica de imagen empleada para la evaluación de las LD debe ser siempre la misma.
- Si se detecta una lesión en cualquier órgano no escaneado en el estudio basal se considera de “nueva aparición” y, en consecuencia, PE.
- TC: por su alta reproductibilidad se considera la técnica de elección.

Otras consideraciones

Otra prueba de imagen útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos del CCR es la tomografía por emisión de positrones (PET)-TC con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, que además de proporcionarnos información sobre el tamaño tumoral evalúa la actividad metabólica tumoral, a través del llamado valor estandarizado de captación (SUV), donde un $SUV_{m\acute{a}x}$ mayor está asociado a peor pronóstico (mayor actividad tumoral)⁷⁵.

PET:

- Si es negativa en el estudio basal, tornándose positiva en el seguimiento, se considera PE, basándose en la aparición de una nueva lesión.
- Si **no se ha realizado PET** en el estudio basal, pero durante el seguimiento se hace una y es positiva se considera:
 - PE si la localización positiva se corresponde a un nuevo sitio que no aparecía en la TC basal.
 - EE si la localización positiva se corresponde con un sitio preexistente, y que no ha progresado en función de los estudios de imágenes basales.
 - Si aparece una localización positiva en la PET, que no se confirma como lesión de nueva aparición en la TC, realizar seguimiento con TC hasta determinar si se trata de una verdadera progresión que ocurre en la localización determinada en la PET. Si se confirma la fecha de PE será la fecha en la que se realizó la PET.

4. EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS

Profilaxis de efectos adversos

Entregar un **documento para pacientes** para la “prevención y primer tratamiento de posibles efectos adversos del tratamiento con antiangiogénicos” (anexo 2).

Tipos e incidencia de efectos adversos en el tratamiento con antiangiogénicos.

Criterios para la clasificación de efecto adverso (*Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.03 [CTCAE] Publish Date: June 14, 2010*)⁷⁶:

- **Grado 1:** leve.
- **Grado 2:** moderado.
- **Grado 3:** severo.
- **Grado 4:** peligro vital o incapacidad secundaria al efecto adverso.
- **Grado 5:** muerte relacionada con el efecto adverso.

Tabla 12. Relación de efectos adversos más frecuentes por antiangiogénicos.

	SUNITINIB TODOS ° 3/4		PAZOPANIB TODOS ° 3/4		SORAFENIB TODOS ° 3/4		TEMSIROLIMUS TODOS ° 3/4		EVEROLIMUS TODOS ° 3/4		AXITINIB TODOS °3/4	
Astenia	58	7	7	1	37	5	51	11	61	8	21	5
Hipotiroidismo	71	ND	4	0	-	ND	-	ND			19	1
HTA	24	8	38	6	17	4	7	-			40	16
Disminución FE	10	2	< 1	< 1	-	*	-	ND			-	-
Disnea	16	1			14	4	28	9	24	6		
Neumonitis	-	-			-	-			14	4		
Sangrado	26	< 1			15	2	-	-	18	-		
Diarrea	53	5	49	3	43	2	27	< 1	30	1	55	11
Náuseas	44	3	27	< 1	23	< 1	37	2	26	1	32	3
Vómitos	24	4	15	1	16	< 1	19	2	20	2	24	3
Dispepsia	28	1	4	1	-	-	-	-	20	< 1		
Anorexia	28	1	21	1	16	< 1	32	3	25	1	34	5
Disgeusia	44	< 1			-	-	15	0	10	0		
Dolor abdominal	22	3	10	1	11	2	21	4				
Rash	19	2	1	0	40	< 1	47	4	29	1	13	1
Síndrome mano-pie	20	5	7	1	30	6	-	-	-	-	27	5
Alopecia	-	-	9	0	27	< 1	-	-	-	-	4	0
Mucositis	45	3	5	< 1	21	6	41	3	44	4	15	1
Decoloración pelo	16	0	39	< 1	-	-	-	-				
Prurito	-	-	2	< 1	19	< 1	19	1	14	< 1		
Edema	11	1	3	0	-	-	35	3	25	< 1		
Neutropenia	72	12	3	< 1	18	5	7	3	14	0	6	1
Linfopenia	60	12	-	-	23	13	5	-	51	16	33	3
Anemia	71	4	-	-	44	2	45	20	92 ^a	12	35	< 1
Trombocitopenia	65	8	4	1	12	1	14	1	23	1	15	< 1
Elevación ALT	-	-	14	5	-	-	-	-	21	1		
Elevación AST	-	-	12	3	-	-	-	-	25	< 1		
Hipofosfatemia	36	5	-	-	45	13	8	5	37	6		
Aumento lipasa	52	16	2	< 1	41	12	-	-	-	-		
Hiperglucemia	18	4	-	-	-	-	26	11	57	15		
Hipercolesterolemia	-	-	-	-	-	-	24	1	77	4		
Hipertrigliceridemia	-	-	-	-	-	-	27	4	73	< 1		
Aumento creatinina	66	1	-	-	-	-	14	3	50	1	55	0
Dolores musculares	28	1	3	< 1	6	< 1	20	4	10	1		
Cefalea	10	< 1	7	0	6	0	15	1	19	< 1		

Otros efectos adversos del tratamiento con antiangiogénicos son: hiperuricemia, hiperamilasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiponatremia y prolongación del INR.

5. MANEJO DE TOXICIDADES PROVOCADAS POR LOS ANTIANGIOGÉNICOS

5.1. Astenia

ASTENIA		
Grado I	Fatiga leve	Recomendaciones pacientes (anexo 2)
Grado II	Fatiga moderada que causa dificultad para alguna actividad diaria	Recomendaciones pacientes (anexo 2) *Evaluar posibles factores asociados
Grado III	Fatiga moderada que causa incapacidad para alguna actividad diaria	*Evaluar posibles factores asociados Evaluar reducción de dosis
Grado IV	Fatiga incapacitante	*Evaluar posibles factores asociados Suprimir tratamiento
*Factores asociados tratables: <ul style="list-style-type: none"> - Dolor. - Estrés emocional, depresión. - Anemia. - Insomnio. - Nutrición. - Actividad. - Hipotiroidismo. - Comorbilidad. 		

- Comienzo a las dos o tres semanas del inicio del tratamiento.
- En el caso del sunitinib empeora en las semanas 3-4 y es recurrente de ciclo en ciclo, pero a su vez varía en intensidad en los distintos ciclos. Suele resolverse durante las dos semanas de descanso.

5.2. Anorexia

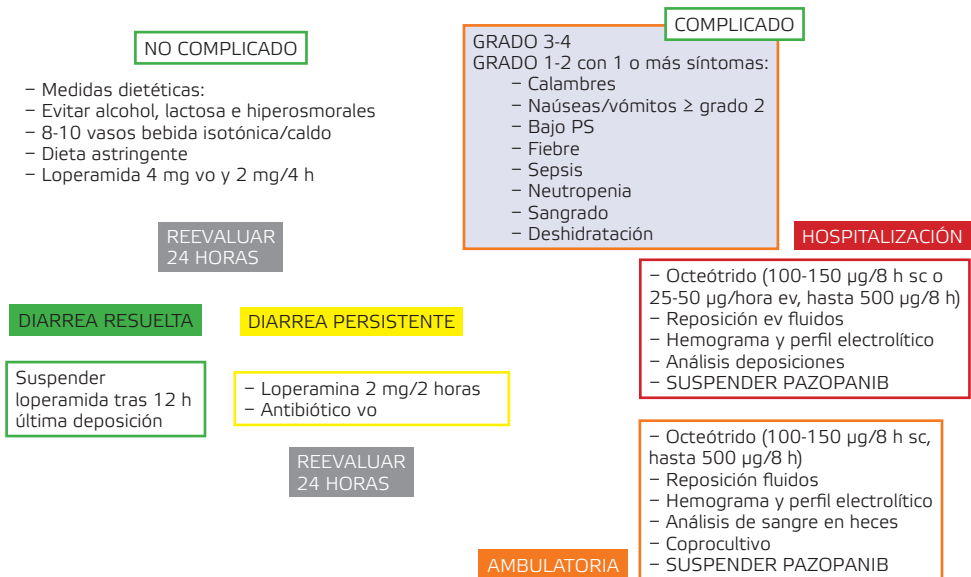
ANOREXIA		
Grado I	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos alimentarios	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Evaluar factores asociados*
Grado II	Alteración del hábito alimentario sin pérdida de peso significativa	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Evaluar factores asociados* Dar suplementos nutritivos orales Consulta dietista Acetato de megestrol 160-800 mg/día
Grado III	Gran pérdida de peso o malnutrición (más del 20% del nivel basal)	Tratamiento parenteral Evaluar factores asociados* Evaluar progresión tumoral Suspender el tratamiento
Grado IV	Amenaza para la vida	Tratamiento parenteral Evaluar progresión tumoral Suspender el tratamiento

*Suele asociarse a náuseas, vómitos, dispepsia, estomatitis y/o disgeusia.

5.3. Diarrea

DIARREA		
Grado I	Incremento menor de 4 deposiciones día sobre el nivel basal	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Rehidratación oral Colestiramina (EFENSOL®) 3 g 30 min antes del antiangiogénico y cada 6 h si precisa Loperamida 4 mg (2 comp) inicial y 2 mg (1 comp) tras cada deposición o cada 4 horas
Grado II	4-6 deposiciones día	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Rehidratación oral Loperamida 4 mg (2 comp) inicial y 2 mg (1 comp) tras cada deposición o cada 4 horas
Grado III	7 o más deposiciones día	Hospitalización. Rehidratación parenteral Loperamida 8 mg (4 comp) inicial y 4 mg (2 comp) tras cada deposición o cada 4 horas Suspender el tratamiento
Grado IV	Amenaza para la vida "shock hipovolémico"	Hospitalización. Rehidratación parenteral Suspender el tratamiento

Figura 3. Recomendaciones para el manejo de la diarrea⁷⁷.



Fuente: Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. *Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea*. J Clin Oncol. 2004;22:2918-26.

5.4. Náuseas/vómitos

NÁUSEAS/VÓMITOS		
Grado I	1 episodio día	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Rehidratación oral Premedicación 1 h antes del antiangiogénico con dimenhidrinato 50 mg (Biodramina® 1 comp) y cada 4-6 h si precisa, o granisetron* 1 mg (kytril® 1 comp) y cada 12 h, ondansetron* 4 mg y cada 8-12 h
Grado II	2-5 episodios día	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Rehidratación oral Valorar reposición parenteral de fluidos durante < 24 h Premedicación 1 h antes del antiangiogénico con granisetron* 1-2 mg (kytril® 1-2 comp) y cada 12 h, ondansetron* 4-8 mg y cada 8-12 h, dexametaxona (Fortecortin** 8 mg, 1-2 comp) y ½-1 comp 2-3 días si precisa
Grado III	> 5 episodios día	Hospitalización. Reposición parenteral de fluidos o NTP durante más de 24 h Suspender el tratamiento
Grado IV	Amenaza para la vida. "Shock hipovolémico"	Hospitalización. Reposición parenteral de fluidos y NTP durante más de 24 h y otras medidas de sostén Suspender el tratamiento

*Puede prolongar el intervalo QT/QTc; **CYP3A4 inductor; NPT: nutrición parenteral.

5.5. Mucositis/estomatitis

MUCOSITIS/ESTOMATITIS		
Grado I	Eritema mucosa	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Pomada lidocaína 5% (envase 15 g)
Grado II	Ulceraciones o pseudomembranas (aspecto parcheado)	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Pomada lidocaína 5% (envase 15 g) Evaluar candidiasis orofaríngea: <ul style="list-style-type: none"> ● Clotrimazol tópico 10 mg/5 veces día, 14 días ● Fluconazol vo 200 mg/12 h 7-14 días
Grado III	Ulceraciones confluentes con sangrado al roce	Si candidiasis: fluconazol vo 200 mg/12 h 14 días Dieta líquida (con pajita) Ajuste del tratamiento
Grado IV	Necrosis tisular. Sangrado espontáneo	NTP y otras medidas de sostén Suspender el tratamiento

5.6. Dispepsia

DISPEPSIA		
Grado I	Leve	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Hidróxido de aluminio/magnesio (1 sobre/2 comp masticable) cada 4-6 h AntiH ₂ : famotidina 20 mg/día Omeprazol/pantoprazol 20 mg/día
Grado II	Moderada	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Omeprazol/pantoprazol 40 mg/día e hidróxido de aluminio/magnesio (1 sobre/ 2 comp masticable) cada 4-6 h si precisa
Grado III	Severa	Omeprazol/pantoprazol 40-80 mg/día vo (4-8 semanas) Suspender el tratamiento o reducir la dosis
Grado IV	Extrema	Omeprazol/pantoprazol 40-80 mg/día parenteral (posteriormente vo hasta 8 semanas). Medidas de sostén Suspender el tratamiento

5.7. Síndrome mano-pie

SÍNDROME MANO-PIE		
Grado I	Cambios mínimos o dermatitis	Recomendaciones pacientes (anexo 2)
Grado II	Dolor sin interferir en la funcionalidad	Recomendaciones pacientes (anexo 2)
Grado III	Dolor con interferencia en la funcionalidad	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Tratamiento analgésico Consulta dermatología Ajuste del tratamiento
Grado IV	Necrosis tisular. Impotencia total funcional	Cuidado local diario especializado (dermatólogo) Suspender el tratamiento

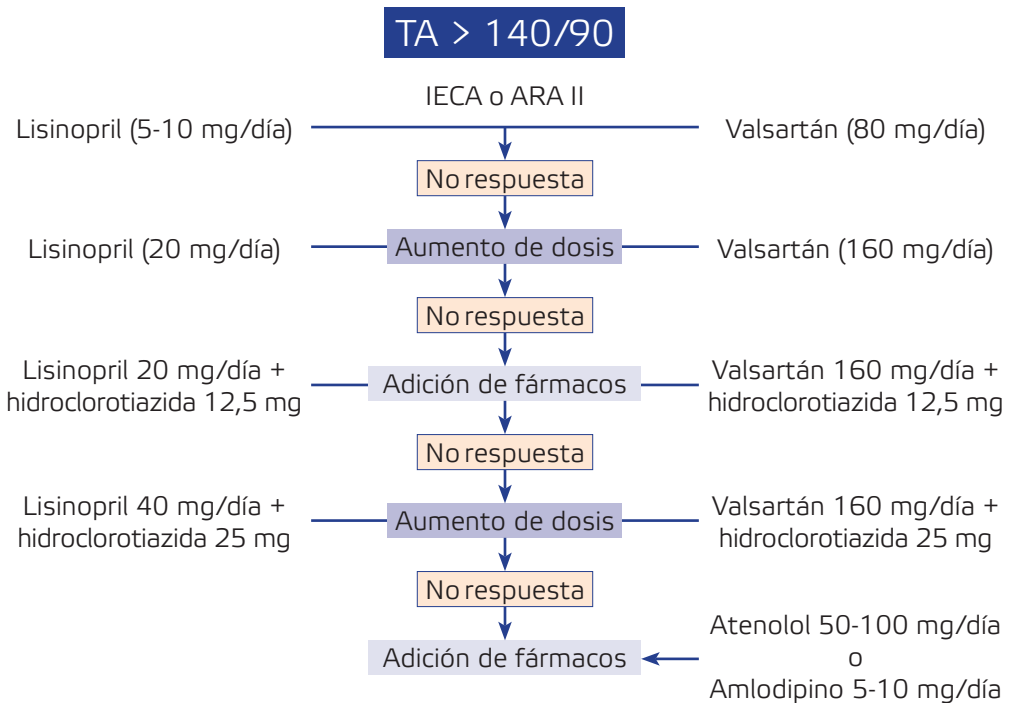
5.8. Rash/descamación

RASH/DESCAMACIÓN		
Grado I	Eritema cutáneo	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Hidrocortisona 1% tópica 1-2 veces/día
Grado II	Descamación/prurito	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Hidrocortisona 1% tópica 1-2 veces/día (Lactisona®) Si prurito: hidroxizina 25 mg vo 1-3 veces/día (Atarax®)
Grado III	Descamación húmeda/úlceras	Recomendaciones pacientes (anexo 2) Prednisona 25 mg/día vo 2 días y 10 mg/día 7-14 días Tratamiento analgésico y antipruriginoso Suspender el tratamiento
Grado IV	Dermatitis exfoliativa/necrosis	Cuidado local diario especializado (dermatólogo) Suspender el tratamiento

5.9. Hipertensión

HIPERTENSIÓN		
Grado I	Aumento asintomático y transitorio (menos de 24 h de duración): incremento mayor de 20 mm Hg diastólica o TA superior a 150/100 mm Hg	Recomendaciones pacientes (anexo 2)
Grado II	Aumento recurrente o persistente (mayor de 24 h) o sintomático por incrementos iguales a los descritos en grado I	Monoterapia*: Telmisartan 20-80 mg/día Valsartan 80-320 mg/día Lisinopril 5-25 mg/día Atenolol 50-100 mg/día HCTZ 12,5-100 mg/día o amlodipino 2,5-10 mg/día si la hipertensión es sintomática a pesar del tratamiento
Grado III	Hipertensión sintomática, recurrente o persistente no controlada con monoterapia	Combinar fármacos descritos para grado II
Grado IV	Amenaza para la vida: por ejemplo crisis hipertensiva	Hospitalización urgente Suspender el tratamiento

*Control diario de la tensión arterial (TA) y control con urólogo en un plazo máximo de dos semanas para evaluar respuesta al tratamiento hipotensor. HCTZ: hidroclorotiazida.



5.10. Disminución de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo

DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (FE) DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Grado I	Asintomático. FE: 60-50%	No requiere tratamiento Vigilar clínica y evolución de la FE Evaluar hormonas tiroideas
Grado II	Asintomático. FE: 50-40%	No requiere tratamiento. Vigilar clínica y FE Evaluar hormonas tiroideas Suspender el tratamiento si la FE < 20% de la determinación basal
Grado III	Sintomático. FE: 20-40% Responde al tratamiento farmacológico	Derivar al cardiólogo Suspender el tratamiento
Grado IV	FE < 20% No responde al tratamiento	Derivar al cardiólogo Suspender el tratamiento

5.11. Hipotiroidismo

HIPOTIROIDISMO*

Grado I	Asintomático	Nuevo control del perfil tiroideo en un mes
Grado II	Sintomático, no interfiere con actividad diaria habitual	Dosis inicial: levotiroxina 25 µg/día Incremento en 25-50 µg/día cada 6-8 semanas* Control del perfil tiroideo cada 8 semanas
Grado III	Sintomático, interfiere con la actividad diaria habitual	Iniciar tratamiento con levotiroxina 25 µg/día Derivar al endocrino Evaluar la necesidad de ajuste de dosis antiangiogénico
Grado IV	Mixedema o amenaza vital	Ingreso hospitalario urgente

*Objetivo: TSH 0,5-2,5 mU/l. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo: astenia, aumento de peso, disminución del apetito, estreñimiento, calambres musculares, intolerancia al frío, síndrome del túnel carpiano, sequedad de piel y mucosas, insuficiencia cardíaca o síndrome de apnea obstructiva del sueño.

5.12. Neumonitis

NEUMONITIS

Grado I	Asintomático. Cambios radiológicos	Adelantar próximo control. Avisar al paciente sobre signos/síntomas de alerta. Test de función pulmonar*, evaluación de la saturación de O ₂ **
Grado II	Sintomático, no interfiere con la actividad diaria habitual	Test de función pulmonar*, evaluación de la saturación de O ₂ ** Nuevo control con TC torácica*** o radiografía de tórax. Prednisona 1 mg/kg Suspensión temporal del tratamiento

5.12. Neumonitis (Continuación).

NEUMONITIS		
Grado III	Sintomático, interfiere con la actividad diaria habitual	Test de función pulmonar*, evaluación de la saturación de O ₂ ** TC torácica*** Suspender el tratamiento. Al reinicio reducir un nivel de dosis Prednisona a altas dosis Antibiótico si sospecha infección o neutropenia grado 3-4
Grado IV	Amenaza vital	Ingreso hospitalario urgente Intubación-UCI

*Si la capacidad de difusión del monóxido de carbono es 75-50% de la esperada, suspender el tratamiento temporalmente. Si es < 50% suspender tratamiento definitivamente.

**Si la saturación de O₂ < 88% con el ejercicio: oxigenoterapia intermitente. Si la saturación de O₂ < 88% con el ejercicio: oxigenoterapia continua.

***Evaluación de colecciones, fibrosis y derrame pleural.

5.13. Tromboembolismo

TROMBOEMBOLISMO		
Grado I	Hallazgo casual asintomático	No requiere tratamiento
Grado II	Sintomático, no interfiere con actividad diaria habitual	Heparina de bajo peso molecular a altas dosis: enoxaparina 60-100/12-24 h sc
Grado III	Sintomático, interfiere con la actividad diaria habitual	Suspender el tratamiento antiangiogénico Tratamiento específico*
Grado IV	Amenaza vital	Ingreso hospitalario urgente Tratamiento específico*

*Anticoagulación, cateterismo, embolectomía

5.14. Insuficiencia renal

INSUFICIENCIA RENAL		
Grado I	VFG: 60-90 ml/min	Evaluación de la proteinuria, fosfatemia, calcemia y equilibrio ácido-base. Aclaramiento de creatinina (Ccr)* No requiere tratamiento
Grado II	VFG: 30-60 ml/min	Evaluación de la proteinuria, fosfatemia, calcemia y equilibrio ácido-base. Aclaramiento de creatinina (Ccr)*. Adelantar próximo control a los 7 días Furosemida 20-40 mg/6-8 h Ajuste dosis antiangiogénico (excepto sorafenib)
Grado III	VFG: 15-30 ml/min	Suspender el tratamiento Ingreso y tratamiento específico** Derivar al nefrólogo Posibilidad de diálisis puntual

5.14. Insuficiencia renal (Continuación).

INSUFICIENCIA RENAL

Grado IV VFG:
< 15 ml/min **Diálisis crónica**

Fuente: Zhu XSZ et al⁷⁸. *Ccr = (140-edad en años) x peso en kg/Cr en plasma x 72 (♂) o 85 (♀); Ccr = Cr orina (mg/dl) x Vol orina (ml) x 1,73/Cr en plasma x 1.440 x S (superficie corporal). **Furosemida 40 mg/6 h ev (o perfusión). Dopamina 3-5 µg/kg/min (una ampolla de 200 mg en 250 cc de suero glucosado a 5-10 gotas/min). Manitol al 20%, 80 ml/6-8 h ev.

Evaluar posible insuficiencia prerrenal (deshidratación por diarrea o vómitos) o posrenal (fundamentalmente varones).

5.15. Anemia

ANEMIA

Grado I	HB 10-12 g/dl	EPO/darbepoyetina* + hierro ev (200-500 µg ev/semanal) Perfil tiroideo
Grado II	HB 8-10 g/dl	EPO/darbepoyetina* + hierro ev (200-500 µg ev/semanal) Perfil tiroideo
Grado III	HB 6,5-8 g/dl	Trasfusión EPO/darbepoyetina Perfil tiroideo Suspender el tratamiento
Grado IV	HB < 6,5 g/dl	Trasfusión EPO/darbepoyetina Perfil tiroideo Suspender el tratamiento

Ante cualquier grado, realizar estudio completo: metabolismo del hierro, niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂.



5.16. Trombocitopenia

TROMBOCITOPENIA		
Grado I	Plaquetas > 75.000/mm ³	Recomendaciones para pacientes
Grado II	Plaquetas > 50.000-75.000/mm ³	Recomendaciones para pacientes
Grado III	Plaquetas > 25.000-50.000/mm ³	Recomendaciones para pacientes Trasfundir plaquetas si hay necesidad de realizar procedimiento invasivo
Grado IV	Plaquetas < 25.000/mm ³	Modificación de dosis o suspender el tratamiento Evaluar la necesidad de tratamiento sustitutivo

Actitud ante una hemorragia:

- No suprimir el tratamiento anticoagulante a menos que haya un sangrado masivo con inestabilidad hemodinámica. En este caso suspender el tratamiento o reducir la dosis de fármaco.
- No suprimir el tratamiento por epistaxis.

5.17. Neutropenia

NEUTROPENIA		
Grado I	Neutrófilos > 1.500/mm ³	No precisa tratamiento
Grado II	Neutrófilos 1.000-1.500/mm ³	No precisa tratamiento
Grado III	Neutrófilos 500-1.000/mm ³	Reducir dosis o suspender el tratamiento
Grado IV	Neutrófilos < 500/mm ³	Suspender el tratamiento Si hay neutropenia profunda (< 100/mm ³) realizar profilaxis/tratamiento igual que para neutropenia febril

Neutropenia febril⁷⁹

Definida como recuento de **neutrófilos < 500/mm³** y **temperatura oral/timpánica ≥ 38,3 °C**.

- Hospitalización.
- Estudios diagnósticos:
 - Bioquímica y hemograma.
 - Sedimento y urinocultivo, hemocultivo (x 2).
 - Radiografía simple de tórax y oximetría.
 - Cultivo según clínica específica: absceso, coprocultivo...

- Si existe neutropenia profunda: profilaxis.
 - Levofloxacin 500-750 mg/24 h + amoxicilina/clavulánico 500 mg-1g/8 horas ev (clindamicina si existe alergia a la penicilina).
 - **Evaluar la respuesta al tratamiento empírico a los 3-5 días.** Si hay mala evolución considerar tratamiento antibiótico adicional para anaerobios, gram negativos o gram positivos resistentes y *Candida*.
 - Profilaxis de reactivación de herpes virus (simple [HSV]/varicela zóster [VZV]) si son seropositivos y tratamiento con inhibidores mTOR: valaciclovir, aciclovir.
- Profilaxis con lamivudina para pacientes con positividad al VHB.
- Derivados del triazol: itraconazol vo si la clínica es sugestiva de candidiasis.
- Tratamiento específico según el diagnóstico clínico o etiológico.
- Factor estimulador de colonias de granulocitos (CSF) (grado de recomendación IIb):

Indicaciones:

- Expectativas de neutropenia prolongada (> 7 días) y profunda (< 0,1 x 10⁹).
- Edad > 65 años.
- Neumonía.
- Hipotensión o disfunción multiorgánica (sepsis).
- Infección sistémica por hongos.
- Fiebre de posible origen hospitalario (paciente hospitalizado en el momento del desarrollo de la fiebre).
- Fiebre de origen desconocido de más de 4 días de evolución tras tratamiento antibiótico empírico.
- Dosis:
 - G-CSF (filgrastim, Neupogen®) 5 µg/kg/día sc o iv. No administrar antes de 24 h de la última administración del antiangiogénico. Monitorización de la neutrofilia dos veces a la semana. Efecto esperado a las dos semanas de tratamiento. Efectos secundarios: rotura esplénica, síndrome de distrés respiratorio agudo, hemorragia alveolar/hemoptisis, trombocitopenia, basofilia y eosinofilia.
 - GM-CSF (sargramostin, Leukine®): 250 µg/m²/día en perfusión iv durante 4 horas. No administrar antes de 24 horas de la última administración del antiangiogénico. Monitorización de la neutrofilia al menos dos veces por semana. Máximo de 42 días de tratamiento. Principales efectos secundarios: cefalea (26%), efusión pericárdica (25%), artralgia (21%) y mialgia (18%). Otros efectos secundarios: fiebre, astenia, dolor óseo, escalofríos, disnea, edema periférico y rash.
 - G-CSF (pegfilgratim, Neulasta®) 6 mg sc. No administrar antes de 24 horas tras la administración del antiangiogénico ni durante los 14 días anteriores a la administración del antiangiogénico. Suele utilizarse como tratamiento profiláctico para quimioterapia convencional cada tres semanas.

- Objetivo: neutrófilos $> 1.500/\text{mm}^3$ durante tres días consecutivos.
- Trasfusión de granulocitos si hay infección bacteriana o fúngica refractaria, con riesgo vital (iib).
- Tratamiento de soporte: sueroterapia, tratamiento de la mucositis si existe, nutrición enteral/parenteral, etc.

5.18. Reactivación de hepatitis B

REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B		
Grado III	Transaminasas $> 5 \times \text{ULN}$ y aumento de 1 log en relación con el valor basal de VHB ADN o nueva aparición de VHB medible	Suspender inhibidor mTOR hasta \leq niveles basales de VHB ADN. Comenzar un segundo antiviral (entecavir/tenofovir) hasta la normalización de los niveles ADN VHB y hasta al menos 28 días de la última dosis de mTOR Si ≤ 28 días de suspensión reiniciar inhibidor mTOR a dosis reducida. Si > 28 días suspender definitivamente el inhibidor mTOR
Grado IV	Grado III y signos de riesgo vital	UCI

Todas las reactivaciones VHB se consideran al menos grado III. La reactivación del VHC requiere la suspensión definitiva del tratamiento con inhibidores mTOR.

5.19. Elevación de transaminasas (ALT-AST)

ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS (ALT-AST)		
Grado I	$> \text{ULN}-3 \times \text{ULN}$	Control en dos semanas
Grado II	$3 \times \text{ULN}-5 \times \text{ULN}$	Evaluación de bilirrubina directa
Grado III	$5 \times \text{ULN}-20 \times \text{ULN}$	Suspensión transitoria del antiangiogénico
Grado IV	$> 20 \times \text{ULN}$	Ingreso hospitalario/UCI Suspender el tratamiento

Figura 4. Recomendaciones para el manejo de la elevación de las transaminasas. Recomendaciones del producto (ficha técnica Votrient®).

MANEJO DE LA ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS

Función hepático basal (pretratamiento)

Monitorización al menos cada 4 semanas durante los primeros 4 meses

≤ 8X ULN
y
TBL < 2X ULN

Continuar tratamiento

> 3X ULN
y
TBL > 2X ULN

Bilirrubina directa > 35% del total

> 8X ULN

Interrumpir pazopanib hasta grado 1 o basal

Reintroducir pazopanib a baja dosis

Monitorización semanal de la función hepática hasta grado 1 o basal

SÍ

NO

SUSPENDER TRATAMIENTO

CONTINUAR TRATAMIENTO

SUSPENDER TRATAMIENTO si aminotransferasas > 3X ULN

Fuente: GlaxoSmithKline. *Summary of Product Characteristics*.

5.20. Hiperglucemia

HIPERGLUCEMIA

Grado I	Asintomático < 160 mg/dl	Recomendaciones dietéticas Control al menos semanal de la glucemia preprandial Recomendaciones dietéticas
Grado II	160-250 mg/dl	Vigilancia frecuente de glucemia preprandial Metformina 850 mg/8-12 h. Si no se consigue un buen control añadir glibenclamida 5 mg/8-24 h (en este caso reducir metformina a un máximo de dosis diaria de 2 g)
Grado III	250-500 mg/dl	Insulina ev según pauta específica Hospitalización recomendada Recomendable suspensión transitoria antiangiogénico
Grado IV	> 500 mg/dl	Ingreso hospitalario/UCI Suspender el tratamiento

Objetivo: HbA1c ≤ 7%.

5.21. Hipercolesterolemia

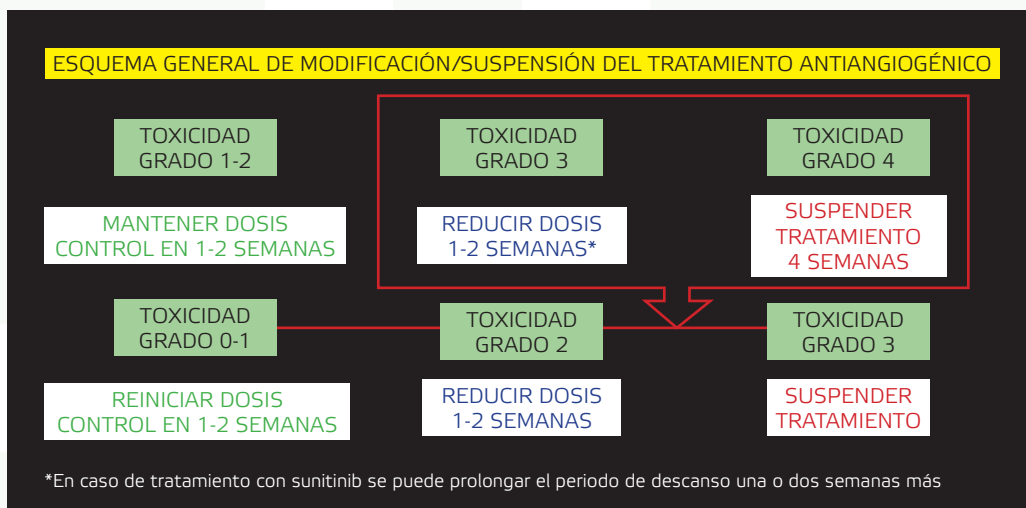
HIPERCOLESTEROLEMIA		
Grado I	< 300 mg/dl	Recomendaciones dietéticas Pravastatina 10-80 mg/día vo
Grado II	300-400 mg/dl	Recomendaciones dietéticas Pravastatina 10-80 mg/día vo
Grado III	400-500 mg/dl	Recomendaciones dietéticas Pravastatina 10-80 mg/día vo
Grado IV	> 500 mg/dl	Recomendaciones dietéticas Pravastatina 10-80 mg/día vo Reducción/suspensión del antiangiogénico

Objetivo: colesterol < 240 mg/dl y LDL-colesterol < 190 mg/dl

5.22. Hiperamilasemia

HIPERAMILASEMIA		
Grado I	< 1,5 UI	Recomendaciones dietéticas, prohibido el consumo de alcohol
Grado II	1,5-2 UI	Recomendaciones dietéticas, prohibido el consumo de alcohol Control analítico y clínico
Grado III	2-5 UI	Recomendaciones dietéticas, prohibido el consumo de alcohol Estudio pancreatitis: TC Suspender el tratamiento antiangiogénico
Grado IV	> 5 UI	Recomendaciones dietéticas, prohibido el consumo de alcohol Estudio pancreatitis: TC abdominal Derivar a especialista en digestivo para tratamiento y control Considerar tratamiento profiláctico con octeótrido (?) Si necrosis pancreática: profilaxis infecciosa con betalactámicos/quinolona Suspender el tratamiento antiangiogénico

6. MODIFICACIÓN DE DOSIS Y SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO



Recomendaciones específicas para la modificación de dosis de los tratamientos antiangiogénicos:

Sunitinib

- Incrementos o reducciones de 12,5 mg.
- Si son necesarias más de dos reducciones de dosis valorar interrumpir el tratamiento. Como mejor alternativa se puede aumentar los intervalos sin fármaco (periodos de descanso) o realizarlos de manera más frecuente según esquemas de administración de dos semanas sí y una no (2/1) u otros esquemas tales como 2/2, 3/1 o 1/1 según experiencia personal.
- No recomendable el incremento de dosis si la toxicidad hematológica es ≥ 3 o hay otra toxicidad ≥ 2 en el ciclo previo.

Pazopanib

- Incrementos o reducciones de 200 mg/día.
- Si son necesarias más de dos reducciones de dosis es mejor interrumpir el tratamiento.

Sorafenib

- Incrementos o reducción de 200 mg/día hasta dosis total de 200 mg/día.

Temsirolimus

- Incrementos o reducciones de 5 mg/semana.
- Si son necesarias más de dos reducciones de dosis es mejor interrumpir el tratamiento. Valorar cambiar a un inhibidor de la tirosín-quinasa.

Everolimus

- Reducción a 5 mg/día.

Axitinib

- La ficha técnica de axitinib (Inlyta[®]) recoge la posibilidad de que aquellos pacientes que toleran la dosis de inicio de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mm Hg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.
- En caso de tener que reducirse la dosis de axitinib se deberá seguir este esquema:

Dosis inicial	5 mg c/12 h	Un comprimido de 5 mg c/12 h
Nivel-1	3 mg c/12 h	Tres comprimidos de 1 mg c/12 h
Nivel-2	2 mg c/12 h	Dos comprimidos de 1 mg c/12 h

CALIDAD DE VIDA Y TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

1. ESCALAS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

A la hora de valorar el beneficio de un nuevo fármaco en una patología específica es muy importante definir claramente el impacto de esta nueva molécula sobre la calidad de vida (CV) de los pacientes. Por este motivo, los distintos ensayos clínicos pivotaes que propician la aprobación de fármacos por las agencias gubernamentales incluyen de forma sistemática en sus objetivos el análisis de la CV en los pacientes estudiados.

Para este cometido se han definido múltiples escalas generales (validadas en múltiples enfermedades neoplásicas) y específicas. Estas últimas valoran el impacto del cáncer renal o los tratamientos utilizados en esta enfermedad en la CV.

Los instrumentos específicos más utilizados son:

- ***Functional assessment of cancer therapy (FACT), Kidney Cancer Symptom Index (FKSI)***⁸⁰:

En una versión original tiene 15 aspectos cuantificables, los cuales se combinan de las siguientes formas:

- FKSI-DRS^{81,82}. Incluye 9 aspectos relativos únicamente a los síntomas directamente relacionados con la enfermedad.
- FKSI-15⁸⁰. Incluye 15 aspectos que exploran la sintomatología producida por la enfermedad y las preocupaciones de los pacientes con CCRm.
- FKSI-19^{83,84}. Es la versión más actualizada en la que se incluye la versión de 19 aspectos. Esta versión se modificó y se actualizó para que pudiera responder a los estándares publicados por la *Food and Drug Administration*.

- **Renal Cell Carcinoma Symptom Index (RCC-SI)**⁸⁵. Es un cuestionario de 30 aspectos que se puede utilizar en todos los estadios del cáncer renal.

Existen otras escalas oncológicas validadas, aunque no específicas del cáncer renal, tales como la FACT, que pueden utilizarse en este tipo de pacientes, así como escalas generales que están validadas para todo tipo de enfermedades crónicas.

La tabla 13 resume las distintas escalas de calidad de vida de las que disponemos en la actualidad.

Tabla 13. Escalas de evaluación de calidad de vida en pacientes oncológicos.

Instrumentos para valorar la calidad de vida en pacientes con cáncer renal			
Específicos de cáncer renal			
	N.º ítems		Escala de medida
FKSI			
- FKSI-DRS ⁸⁰	9	Lista de síntomas causados por CCR	Escala Likert: De 0 (nada) a 4 (mucho)
- FKSI-10 ⁸²	10	Síntomas y preocupaciones en pacientes con CCR	
- FKSI-15 ⁸¹	15	Síntomas y preocupaciones en pacientes con CCR	
- FKSI-19 ^{83,84}	19	FKSI-15 más 4 ítems adicionales	
RCC Symptom Index ⁸⁵	30	Signos y síntomas en pacientes con CCR	Escala Likert
Específicos de tumores			
FACT-G ⁸⁶	27	Estado físico, social, familiar, emocional y funcional	Escala Likert
FACT-fatiga ⁸⁷	40	FACT-G más 13 ítems sobre fatiga	
FACT-BRM ⁸⁸	40	Para pacientes que reciben tratamientos con modificadores de la respuesta biológica	
Instrumentos generales			
EORTC QLQ-C30 ⁸⁹	30	Incluye 5 escalas funcionales, tres sintomáticas, una escala de salud global, otra de calidad de vida, sintomatología oncológica e impacto económico de la enfermedad	Escala Likert: De 0 (muy deficitario) a 7 (excelente)
EuroQol ⁹⁰	16	Movilidad, autocuidado, actividad principal, relaciones sociales, dolor y estado de humor	De 0 (lo peor imaginable) a 100 (lo mejor)
SF-36 ⁹¹	36	Dimensión física, funcional, dolor, salud general, aspecto social y emocional, vitalidad	Escala Likert

EORTC: *European Organization for Research and treatment of Cancer*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FKSI: *FACT-Kidney Cancer Symptom Index*; HRQOL: *Health-related quality of life*; QLQ: *Quality-of-life questionnaire*; SF-36: *Short Form-36*.

Las escalas utilizadas en los ensayos pivotaes de los distintos fármacos son las que se exponen en la tabla 14.

Tabla 14. Escalas de calidad de vida utilizadas en estudios realizados en pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

Valoración de la calidad de vida en los distintos ensayos clínicos					
Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Temsirolimus	Everolimus	Axitinib
FKSI-DRS	FKSI-10	EORTC QLQ-C30	EQ-5D Index	EORTC QLQ-30	EORTC QLQ-30
FSKI-15	FKSI-15	EQ-5D Index	EQ-5D VAS	FKSI-DRS	
FACT-G	FACT-G PWB	EQ-5D VAS	Q-Twist		
EQ-5D index			TWIST		
EQ-5D VAS					
Twist					

DRS: Disease related symptoms; EORTC: European Organization for Research and treatment of Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General; FSKI: FACT kidney Cancer Symptom Index; PWB: Physical Well Being; Q-TWIST: Quality-Adjusted Time Without Symptoms of Toxicity; VAS: Visual Analog Scale.

2. EFECTOS DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO Y SU TRATAMIENTO EN LA CALIDAD DE VIDA

En un estudio realizado a 335 pacientes con CCRm, los cuales fueron aleatorizados a recibir IFN- α ($n = 167$) o medroxiprogesterona ($n = 168$), observaron como efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con inmunoterapia a las 4 semanas de tratamiento: falta de apetito (54%), astenia (73%), falta de energía (68%), boca seca (38%), cuadro catarral con fiebre (28%) y tiritona (25%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas comparadas con el grupo de medroxiprogesterona⁹² (tabla 15).

Tabla 15. Comparativo de incidencia de efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con interferón y el grupo tratado con medroxiprogesterona.

Efectos secundarios de los pacientes en tratamiento con interferón- α *			
Síntomas	4 semanas de tratamiento		
	Interferón- α ($n = 68$)	MPA ($n = 76$)	p
Falta de apetito	37 (54%)	11 (14%)	0,001
Cansancio	48 (73%)	34 (45%)	0,001
Náuseas	19 (28%)	3 (4%)	< 0,001
Falta de energía	46 (68%)	30 (39%)	0,001
Boca seca	26 (38%)	13 (17%)	0,004

Tabla 15 (Continuación). Comparativo de incidencia de efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con interferón y el grupo tratado con medroxiprogesterona.

Efectos secundarios de los pacientes en tratamiento con interferón-α*			
Síntomas	4 semanas de tratamiento		
	Interferón-α (n = 68)	MPA (n = 76)	p
Escalofríos	15 (22%)	4 (5%)	0,005
Acidez gástrica	6 (9%)	11 (14%)	0,29

*Se han omitido aquellos síntomas en los que no existían diferencias significativas entre ambos grupos.

Según datos del ensayo clínico pivotal fase III⁹³, los pacientes fueron aleatorizados a recibir sunitinib 50 mg diarios vo (ciclos de 6 semanas; 4 de tratamiento y dos de descanso) frente a interferón- α 2a (subcutáneo, 3 días a la semana en días no consecutivos). En el grupo tratado con sunitinib aparecieron con más frecuencia efectos secundarios graves (grado 3 y 4) tales como diarrea (5 frente a 0%), vómitos (4 frente a 1%), hipertensión (8 frente a 1%) y síndrome mano-pie (5 frente a 0%). También en el grupo de sunitinib fue más frecuente la aparición de neutropenia (12 frente a 7%). En el grupo tratado con inmunoterapia fue más frecuente la aparición de fiebre, escalofríos, mialgia, y clínica pseudogripal. En este estudio la tasa de abandonos debida a efectos secundarios fue del 19% para el grupo de pacientes tratados con sunitinib frente al 23% de aquellos pacientes tratados con interferón. Un 38% de los pacientes del grupo sunitinib y un 32% de los tratados mediante interferón tuvieron interrupción de las dosis de tratamiento y un 32% (sunitinib) frente al 21% una reducción de dosis (tabla 16).

Tabla 16. Comparativa de pacientes que por efectos adversos requieren reducción/supresión de dosis de sunitinib frente a interferón.

Modificación en la dosis de sunitinib e interferón por efectos adversos (EA)			
	Tasa de abandonos por EA	Disminución de la dosis por EA	Supresión temporal del fármaco
Sunitinib	19%	32%	38%
Interferón	23%	21%	32%

De una forma parecida el tratamiento con sorafenib, pazopanib, temsirolimus o everolimus está asociado a un patrón específico de efectos adversos. Sin embargo, pocos de estos efectos adversos fueron graves, y solo en un porcentaje escaso de los mismos se requirió la disminución de la dosis del fármaco o la retirada de este. En la tabla 17 se resumen estos aspectos.

Tabla 17. Efectos adversos más frecuentes por antiangiogénicos y principales motivos de retirada temporal del tratamiento.

Efectos adversos (EA) graves en ensayos pivotaes						
	Sunitinib ^{45,92}	Sorafenib ⁴⁷	Pazopanib ⁴⁶	Temsirolimus ⁴⁹	Everolimus ⁵⁰	Axitinib ⁴⁸
EA graves (grado 3 o 4) y frecuentes (incidencia mayor del 5%)	Neutropenia (18%) Linfopenia (18%) Hipertensión (12%) Fatiga (11%) Diarrea (9%) HFS (9%) Astenia (8%) Náuseas (5%)	S. mano-pie (6%) Fatiga (5%)	Linfopenia (5%)	Anemia (20%) Astenia (11%) Hiperglucemia (11%) Disnea (9%) Infección (5%) Dolor (5%)	Anemia (9%)	Hipertensión 15% Fatiga 11% Diarrea 10% Astenia 5,2%
EA que producen reducción de dosis	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EA que producen retirada temporal del fármaco	NR	Constitucionales Gastrointestinales Dermatológicos Respiratorios	NR	NR	Neumonitis Disnea Pulmonares	NR

3. ESTUDIOS SOBRE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIANGIOTICOS POR CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

Sunitinib

En un estudio multicéntrico aleatorizado⁹³ sunitinib fue comparado con IFN- α en 750 pacientes con CCRm: la mediana de estado funcional fue de 11 meses en el grupo tratado con sunitinib, lo cual fue más del doble que en el grupo tratado con IFN- α . El análisis de la CV fue superior en el grupo tratado con sunitinib tras aplicar los cuestionarios FKSI-15, FACT-G y EQ-5D y EQ-VAS. Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del sunitinib en los cuestionarios FKSI-15 y FKSI-DRS (primer cuestionario que se utilizó en un estudio prospectivo). Después del primer ciclo del tratamiento FKSI-15 y FKSI-DRS descendieron por debajo del nivel basal. Posteriormente siguieron bajos en el grupo de interferón, pero se incrementaron en el tiempo en el grupo de sunitinib. Los resultados de un análisis combinado que incluyó los efectos adversos graves más frecuentes (grado 3 o 4), definiendo el beneficio global como supervivencia libre de progresión ajustada al número de días sin efectos secundarios graves, indicó un efecto beneficioso del sunitinib frente al interferón- α . Todos estos argumentos indican una superioridad de sunitinib (según los instrumentos de calidad de vida) utilizado como primera línea de tratamiento^{94,95}.

Sorafenib

En el estudio pivotal el 10% de los pacientes que recibió sorafenib tuvo que suspender la toma del fármaco debido a efectos adversos frente al 8% del grupo placebo, fundamentalmente por síntomas constitucionales, gastrointestinales, dermatológicos o del tracto respiratorio superior⁴⁷.

Bukowski⁹⁶ estudió extensamente la calidad de vida en estos pacientes aplicando las escalas HRQOL, FKSI-10, FKSI-15 y FACT-G. Dicho autor no apreció diferencias significativas en la calidad de vida tras 5 ciclos de tratamiento con sorafenib frente a placebo.

Los resultados de un reciente estudio prospectivo realizado en pacientes japoneses apoya la conclusión de que el tratamiento con sorafenib no afecta a la calidad de vida. El grupo de pacientes tratados presentaron mejoras en el dolor corporal y en la salud mental, así como en las limitaciones de actividad por aspectos emocionales⁹⁷.

Pazopanib

En el estudio pivotal el aspecto clave es que el 14% de los pacientes que fueron tratados con pazopanib tuvieron que dejar de tomar el fármaco por efectos adversos frente al 3% en el grupo placebo⁴⁶.

La calidad de vida fue valorada mediante los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 y el Euro-QOL al principio del estudio y a las semanas 6, 12, 18, 24 y 48. No se apreciaron diferencias significativas en ningún momento, lo cual quiere indicar que el tratamiento con pazopanib no empeoró la calidad de vida en estos pacientes.

Temsirolimus

En el estudio pivotal el 7% de los pacientes tratados con temsirolimus tuvo que dejar de tomar el fármaco por efectos adversos frente al 14% del grupo tratado con interferón- α o el 20% del grupo tratado con ambos fármacos (temsirolimus e interferón- α)⁴⁹.

Tras analizar la calidad de vida basada en tres conceptos: toxicidad (tiempo pasado con un efecto adverso grado 3-4); TWIST (tiempo sin síntomas por el tumor o toxicidad) y recaída (tiempo desde la progresión de la enfermedad a la muerte). El resumen del estudio es que los pacientes tratados mediante temsirolimus presentaban supervivencia global ajustada a calidad de vida estadísticamente superior a aquellos tratados con interferón- α ⁹⁸.

Everolimus

En el estudio pivotal el 10% de los pacientes tratados con everolimus tuvo que suspender la toma del fármaco por efectos adversos (la mayoría de las veces por efectos pulmonares tales como neumonitis y disnea) frente al 4% del grupo placebo⁵⁰.

La calidad de vida se valoró mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y FKSI-DRS. Según el análisis realizado no hubo alteraciones significativas en la calidad de vida en el grupo tratado con everolimus⁹⁹. En el estudio final, el tiempo que transcurrió hasta el deterioro máximo del índice de Karnofsky (10%) fue mayor en el grupo tratado con everolimus frente al grupo placebo.

Axitinib

Los efectos adversos de axitinib (Inlyta®) son predecibles y fácilmente manejables en su inmensa mayoría. En el estudio de fase II de axitinib en pacientes con cáncer de células renales que habían fracasado a tratamiento con otras líneas, se llevó a cabo un análisis de la calidad de vida de los pacientes que recibieron axitinib. El método que se empleó para la evaluación de la misma fue el cuestionario EORTC-QLQ30 que se realizó a lo largo de las primeras 144 semanas del tratamiento. Un total de 52 pacientes rellenaron el cuestionario. Se observaron cambios significativos respecto a los valores basales en aquellos pacientes que recibieron axitinib en términos de las escalas de capacitación social y cognitiva de los pacientes, así como sobre los síntomas de náuseas, vómitos, dolor y diarrea¹⁰⁰ (tabla 18).

Tabla 18. Sumario de los principales resultados de los estudios de calidad de vida realizados en pacientes con carcinoma de células renales metastásico en tratamiento con antiangiogénicos en primera o segunda línea.

Estudios de calidad de vida en tratamientos de CCRm (primera y segunda línea)		
Sunitinib (primera línea)	Sorafenib (segunda línea)	Pazopanib (1.ª y 2.ª línea)
Diferencias clínicamente significativas a favor de sunitinib frente IFN- α (después del ciclo 4 para FKSI-DRS; en todos los ciclos para otros instrumentos de medida)	FKSI-10 sin diferencias frente a placebo	Mantenimiento HRQOL similar a placebo

Tabla 18 (Continuación). Sumario de los principales resultados de los estudios de calidad de vida realizados en pacientes con carcinoma de células renales metastásico en tratamiento con antiangiogénicos en primera o segunda línea.

Estudios de calidad de vida en tratamientos de CCRm (primera y segunda línea)		
Sunitinib (primera línea)	Sorafenib (segunda línea)	Pazopanib (1.ª y 2.ª línea)
Menos efectos adversos debidos a la enfermedad que con IFN- α	Mejoría en algunos síntomas (fiebre, capacidad de disfrutar, preocupación)	
Mayor estado funcional sin toxicidad grave que con IFN- α	No empeora energía, fatiga, calidad del sueño, dolor, pérdida de peso Prolonga la mediana de tiempo al deterioro del estado de salud FKSI basal es predictor de la supervivencia global	Mantenimiento HRQOL similar a placebo
Temsirolimus (1.ª línea, mal pronóstico)	Everolimus (2.ª línea)	Axitinib (2.ª línea)
Mayor supervivencia ajustada a calidad de vida frente a IFN- α	Mantenimiento HRQOL similar a placebo. Prolonga el tiempo al deterioro definitivo en la escala HRQOL y KPS	Mejoría en la calidad de vida respecto a los valores basales en términos de capacitación social y cognitiva y sobre los síntomas náuseas, vómitos, dolor y diarrea

COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIANGIÓGENICO EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

En la tabla 19 se detalla el coste de los distintos tratamientos disponibles para el CCR, calculados según PVL en España a fecha de enero 2013.

Tabla 19. Costes de los distintos tratamientos antiangiogénicos aprobados para el carcinoma de células renales avanzado¹⁰¹.

Producto	PVL unitario + IVA	Posología	Coste/ día	Coste semestral*
INF	348,33 € Pluma de 60 MUI	1.ª sem: 3 MUI 3 x sem 2.ª sem: 9 MUI 3 x sem Después 18 MUI 3 x sem		8.350 €
IL-2	122,5 € Vial 18 MUI	1.ª sem: 18 MUI/día x 5 días 2.ª-4.ª sem 18 MUI/día 1.º y 2.º 9 MUI/días 3-5 5.ª sem: descanso		6.900 €
Sunitinib	176,8 € 30 cáps	50 mg/día x 4 sem + 2 sem descanso		19.800 €
Sorafenib	32,97 € 200 mg	400 mg/12 horas	176,8 €	23.700 €
Temsirolimus	949,17 € 25 mg/ml vial	25 mg/semanales	131,88 €	19.000 €***

Tabla 19 (Continuación). Costes de los distintos tratamientos antiangiogénicos aprobados para el carcinoma de células renales avanzado¹⁰¹.

Producto	PVL unitario + IVA	Posología	Coste/día	Coste semestral*
Everolimus	118,8 € 30 cáps/10 mg	10 mg diarios	118,8 €	19.964,3 €
Bevacizumab + IFN**	1.323,81 € (vial 400 mg) + 355,28 € (vial 100 mg x 2) + 348.33 € (pluma)	Bevacizumab 10mg/kg/día Cada 15 días + IFN 9 MUI 3/semana		32.400 €***
Axitinib	Sin precio establecido en España	5 mg/12 h	SIN DATOS	SIN DATOS
Pazopanib	50,01 € 400 mg 60 cáps	800 mg/día	100,02 €	16.805 €

*La estimación del coste semestral se ha calculado considerando 4 ciclos de 6 semanas.

**Para un individuo de 70 kg de peso.

***Hay que añadir los costes asociados generados en la Unidad de día.

En otros estudios publicados hasta la fecha¹⁰²⁻¹⁰⁴ el sunitinib es superior en términos coste-efectivos al resto de los tratamientos disponibles para el CCR con los que se ha comparado (IL-2, bevacizumab-INF y sorafenib) y comparado con el mejor tratamiento de sostén¹⁰⁵.

En cuanto al pazopanib, el estudio de NICE¹⁰⁶ lo recomienda en primera línea de tratamiento en pacientes no tratados previamente con citoquinas y con ECOG 0-1, aunque no es un estudio comparativo con otros tratamientos, en espera de los resultados del COMPARZ *trial* (pazopanib frente a sunitinib en primera línea de tratamiento para pacientes con CCRm). Estas mismas guías no encuentran relación positiva de coste-efectividad para el tratamiento en segunda línea con everolimus¹⁰⁷.

TRATAMIENTO SECUENCIAL DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

La idea de la terapia secuencial ha sido una evolución natural de la práctica clínica diaria, sin embargo por el momento la evidencia científica se basa sobre todo en series retrospectivas¹⁰⁸ y algún subanálisis de ensayos en fase III¹⁰⁹. En algunas series retrospectivas se publican buenos resultados incluso con terceras líneas¹¹⁰. El estado actual de este tema ha sido revisado recientemente por Sonpavde et al¹¹¹.

Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos fase III AXIS⁴⁸ y RECORD-1⁴⁹. El primero compara axitinib frente a sorafenib en pacientes refractarios a sunitinib, demostrando una mayor supervivencia libre de progresión (6,7 frente a 4,7 meses) en el brazo de axitinib. El segundo compara everolimus frente a placebo en pacientes tratados con sunitinib, sorafenib o ambos. La supervivencia libre de progresión del brazo de everolimus fue de 4,9 meses frente a 1,9 del grupo placebo. Además, en los resultados del ensayo se indica que la supervivencia global es superior en los pacientes tratados previamente con más de una línea terapéutica (16,6 frente a 11,6 meses).

En la tabla 20 se resumen las secuencias publicadas hasta ahora¹¹⁰.

Tabla 20. Tratamientos secuenciales con antiangiogénicos en carcinoma de células renales metastásico publicados.

Sunitinib → sorafenib
Sorafenib → sunitinib
Sunitinib → axitinib
Sunitinib/sorafenib → everolimus
Sorafenib → bevacizumab
Bevacizumab → sorafenib
Bevacizumab → sunitinib

Tabla 20 (Continuación). Tratamientos secuenciales con antiangiogénicos en carcinoma de células renales metastásico publicados.

Bevacizumab → everolimus

Sunitinib → everolimus → sorafenib

Sunitinib → sorafenib → everolimus

Sorafenib → sunitinib → everolimus

Las pequeñas series publicadas sugieren respuestas parciales o enfermedad estable para distintas terapias secuenciales en porcentaje similar a la población global no tratada previamente (evidencia III).

TRATAMIENTO COMBINADO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

A pesar de la efectividad de los nuevos fármacos para el tratamiento del CCR metastásico, ninguno consigue una respuesta completa y en la mayoría de los casos la enfermedad progresa a los 8-16 meses de iniciado el tratamiento. Debido a esto, y a que muchos de ellos tienen distinto perfil de eficacia, efectos secundarios y afinidad, se ha planteado el tratamiento combinado.

Beneficios-inconvenientes

Beneficio potencial/objetivos:

- Intento de mayor número de respuestas totales.
- Evitar las resistencias al actuar a varios niveles: tratamiento vertical.
- Posibilitar un segundo tratamiento curativo (neoadyuvancia o metastasectomía).
- Intento de frenar aquellos tumores con un rápido crecimiento.

Inconvenientes:

- No existen datos previos de que la combinación sea útil.
- Se pueden conseguir remisiones similares y superiores con tratamiento secuencial.
- Existe un mayor número de efectos secundarios: potencial toxicidad.

Estudios en marcha

- Combinación sunitinib-bevacizumab¹¹² (ensayo fase I): 37% respuestas parciales, toxicidad grado 4 elevada.

- Combinación de bevacizumab-sorafenib¹¹³ (ensayo fase I): se observó una interesante actividad antitumoral sinérgica. Proteinuria e HTA grado 3.
- Temsirolimus y bevacizumab¹¹⁴ (ensayo fase II): estomatitis grado 3 e hipertrigliceridemia.
- Sorafenib e IFN- α ¹¹⁵ (ensayo fase II): no hay beneficio claro.
- Combinación de temsirolimus y sorafenib (ensayo fase I)¹¹⁶. Toxicidad grado 3, síndrome mano-pie, mucositis, erupción cutánea, trombocitopenia, neutropenia y la elevación de la creatinina evitan el tratamiento a dosis completa.
- TORAVA (ensayo de fase II)¹¹⁷: compara bevacizumab/temsirolimus frente a bevacizumab/interferón frente a sunitinib en 170 pacientes. El perfil de toxicidad de la combinación de bevacizumab/temsirolimus fue mayor de lo esperado y no hay evidencia de una eficacia sinérgica en cuanto a la supervivencia libre de progresión.

Ensayos en curso, pendientes de resultados

- RECORD-2 (fase II)¹¹⁸: compara bevacizumab/everolimus con bevacizumab/IFN. Los resultados indican una alta toxicidad en el grupo de combinación everolimus y bevacizumab.

Conclusiones

- La combinación de TKI y mTOR es difícil o imposible.
- La combinación de TKI y bevacizumab es difícil y eventualmente peligrosa.
- La combinación de bevacizumab y mTOR es tóxica y de dudosa eficacia.

La combinación de fármacos antiangiogénicos sigue en fase de investigación. La opinión actual de la mayoría de los investigadores respecto a la terapia combinada es que, hasta que se ha demostrado claramente su superioridad a la monoterapia, no se debe utilizar fuera del contexto de ensayos clínicos dada la toxicidad adicional que aporta.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En la actualidad no existen evidencias que apoyen el uso de ninguno de los tratamientos sistémicos disponibles, como tratamiento neoadyuvante, previo a la cirugía, en el CCR. Aunque existen publicaciones basadas en series cortas o casos aislados que apoyan el dato de un posible beneficio en cuanto a la disminución tanto del tamaño como de la carga tumoral, y especialmente, en lo que al trombo tumoral intracava se refiere (evidencia III). Otros factores en contra del tratamiento neoadyuvante son la toxicidad, la fibrosis secundaria y el retraso de un tratamiento potencialmente curativo. En cuanto a los factores a favor: situación límite que permite la selección de pacientes, posibilidad de combinar varios agentes y la ausencia de efectividad de la inmunoterapia sobre el tumor primario.

Indicaciones

Debido a la ausencia de evidencias este tratamiento en la práctica clínica se reserva como “intento de rescate”, donde se podrían incluir las “indicaciones” siguientes^{40,118,119,120,121-124}:

- Disminución del nivel del trombo tumoral: hasta la fecha solo sunitinib ha demostrado reducción del nivel del trombo tumoral, pero aún no se conoce la relevancia clínica de este dato¹²³.
- Permitir cirugía conservadora (nefrectomía parcial) imperativa, en vez de cirugía radical.
- Permitir la reseccabilidad macroscópicamente completa del tumor localmente avanzado (cT4).
- Mejorar la reseccabilidad de la metástasis única.
- Permitir la reseccabilidad macroscópicamente completa de la enfermedad ganglionar voluminosa.

Cirugía tras tratamiento neoadyuvante

En la mayoría de los estudios publicados se recomienda suprimir el tratamiento antiangiogénico de una a dos semanas antes de la cirugía. La duración del tratamiento neoadyuvante no fue superior a tres meses (tres ciclos en el caso de sunitinib). No se ha objetivado un mayor índice de complicaciones, tal y como se publica en un estudio prospectivo con sunitinib; incluso algunos pacientes mejoran su estado funcional tras el tratamiento antiangiogénico, traduciéndose en un menor riesgo quirúrgico¹²⁴.

Conclusiones

Salvo casos individuales, la recomendación actual para el tratamiento neoadyuvante es dentro de un ensayo clínico³⁹.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Entre un 20-30% de los pacientes sometidos a cirugía por CCR estadio I-II presentará recurrencia de la enfermedad a los 10 años de seguimiento¹²⁵. Con el objeto de disminuir esta tasa de recidiva hay varios ensayos clínicos en marcha para evaluar la utilidad del tratamiento adyuvante con las nuevas terapias en estos pacientes¹²⁶.

Ensayos clínicos con nuevas terapias en adyuvancia para carcinoma renal metastásico

- El **estudio ASSURE**¹²⁷ compara sunitinib frente a sorafenib frente a placebo. Es un ensayo clínico fase III, cuyo objetivo principal es comparar el periodo libre de progresión de pacientes con cáncer de células renales localmente avanzado tratados mediante adyuvancia con sunitinib frente a sorafenib frente a placebo después de una nefrectomía, durante un año.

Como objetivos secundarios se propone comparar la supervivencia global de los pacientes tratados con estos regímenes; definir la toxicidad de la administración prolongada de sunitinib o sorafenib; evaluar una serie de factores que pudieran actuar como predictores de la supervivencia libre de progresión y del beneficio terapéutico, tales como marcadores de angiogénesis en tejido, sangre y orina, frecuencia de mutaciones de oncogenes y genes supresores de tumor, polimorfismos genéticos y perfiles de metilación del ADN; evaluar la función cardiaca y la fatiga de los pacientes.

Los pacientes incluidos en este estudio son los diagnosticados histológicamente de cáncer renal, siendo válido cualquier subtipo histológico siempre que sean de intermedio o alto riesgo de progresión. Una vez que los pacientes completen el tratamiento tendrán un seguimiento periódico durante 9 años. Participarán 1.923 pacientes en el estudio, y la fecha estimada para terminar el ensayo clínico es en 2016.

- El **estudio S-TRACT**¹²⁸ compara sunitinib frente a placebo. Es un ensayo clínico fase III en el que se pretende estudiar el período libre de progresión en pacientes

intervenidos por cáncer renal con un alto riesgo de recurrencia, seguido de tratamiento adyuvante con sunitinib frente a placebo durante un año. Los resultados de este estudio, en el que se reclutarán 500 pacientes, estarán disponibles en 2017.

- El **estudio SORCE**¹²⁹ compara sorafenib con placebo. Es un ensayo clínico fase III en el que se estudia el período libre de progresión comparando pacientes tratados con sorafenib durante tres años frente a placebo durante dos años y un año con sorafenib frente a placebo durante tres años. En este estudio se estima una participación de 1.656 pacientes y los resultados del estudio estarán disponibles en 2017.
- El **estudio PROTECT**¹³⁰ es un ensayo clínico fase III cuyo objetivo es analizar el período libre de progresión comparando pacientes tratados con pazopanib durante un año frente a placebo. Se estima una participación de 1.500 pacientes y los resultados se prevén en 2017.
- El **estudio EVEREST**¹³¹ compara everolimus frente a placebo. En él se estudia el período libre de progresión, comparando pacientes tratados con everolimus frente a placebo. Se estima una participación de 1.218 pacientes y resultados para el año 2021.

Conclusiones

- En el cáncer renal localizado no está indicado el tratamiento adyuvante.
- En el cáncer renal localmente avanzado o con factores de riesgo de progresión, aunque hay tres estudios clínicos en marcha, todavía no hay evidencias que puedan demostrar un beneficio de la terapia adyuvante con antiangiogénicos tras la nefrectomía radical.

Por tanto, actualmente el tratamiento adyuvante en el CCR solo está indicado dentro del contexto de un ensayo clínico³⁹.

ANEXO 1

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA n.º 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación con el procedimiento de consentimiento informado.

CENTRO SANITARIO

SERVICIO DE UROLOGÍA

1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

El objetivo de este documento es informarle de que, teniendo en cuenta su situación clínica actual, la mejor opción terapéutica para su tumor de riñón es la administración de fármacos antiangiogénicos.

La decisión de administrarle fármacos antiangiogénicos se sustenta en que diversos estudios científicos demuestran que dicho tratamiento retrasa la progresión de su enfermedad.

CÓMO SE REALIZA:

Consiste en un tratamiento de administración por vía oral o intravenosa, según una pauta establecida, y con un estricto control por parte de su médico.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Se espera que retrase la progresión de su enfermedad.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Diversos estudios científicos demuestran que el tratamiento con antiangiogénicos retrasa la progresión de su enfermedad.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

Otro tipo de tratamientos no han demostrado las mismas posibilidades de retrasar la progresión de su enfermedad, por ello es la mejor opción en su caso.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables, pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

Sin embargo, tiene usted que saber que estos fármacos pueden presentar efectos adversos frecuentes. Dichos efectos adversos muchas veces son prevenibles y controlables, pero ocasionalmente pueden ser muy graves, tanto que incluso pongan en riesgo su vida. Igualmente, circunstancias personales como HTA, diabetes, insuficiencia cardíaca, etc. pueden incrementar su riesgo vital.

● LOS MÁS FRECUENTES:

EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES (entre un 7 y un 67%)

- Cansancio (lo más frecuente), que puede llegar a ser muy importante, incluso con dificultad para respirar.
- Alteraciones gastrointestinales, como diarrea, náuseas y “ardores de estómago”, sequedad de boca e incluso dolor en la lengua.
- Hipertensión arterial, mareos y dolor de cabeza.
- Hemorragias, siendo la nasal la más frecuente.
- Alteraciones de la piel y del pelo, como sequedad importante de la piel, enrojecimiento y dolor de las palmas de la mano y de las plantas de los pies y cambio del color del pelo.
- Dolores musculares y articulares.
- Aumento del lagrimeo.
- Hipotiroidismo.
- Alteraciones de la sangre, como disminución de los leucocitos, plaquetas o anemia.
- Síndrome metabólico.

● LOS MÁS GRAVES:

Suelen ser los menos frecuentes.

- Insuficiencia cardíaca (disminución de la capacidad de su corazón de bombear la sangre).
- Pancreatitis.
- Insuficiencia hepática.
- Infecciones.
- Neumonitis.
- Cualquiera de los efectos adversos anteriores podrían suponer un riesgo vital.

● LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

Circunstancias personales, como hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca etc., pueden incrementar su riesgo vital.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones. Estas circunstancias deben ser comunicadas a su médico, para que sean valoradas.

Es importante conocer sus posibles alergias a medicamentos, si tiene alteraciones de la coagulación de la sangre y las enfermedades que padezca. Comunique también los medicamentos que esté tomando.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usarán directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o vídeos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

CENTRO SANITARIO

SERVICIO DE UROLOGÍA

2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (solo en caso de incapacidad del/de la paciente)

APELLIDOS Y NOMBRE DEL PACIENTE DNI/NIE

APELLIDOS Y NOMBRE DEL/DE LA DNI/NIE
REPRESENTANTE LEGAL

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña. , manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

SÍ NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud que pudieran surgir en el curso de la misma.

SÍ NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para la investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

SÍ NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

SÍ NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

NOTA: Márquese con una cruz.

En a de de

EL/LA PACIENTE EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (solo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.: Fdo.:

2.4 RECHAZO DEL TRATAMIENTO

Yo, D./Dña. no autorizo la administración de este tratamiento. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En a de de

EL/LA PACIENTE EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (solo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.: Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña. de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En a de de

EL/LA PACIENTE EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (solo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.: Fdo.:

ANEXO 2

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS: SUNITINIB, PAZOPANIB, AXITINIB, SORAFENIB, TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS, BEVACIZUMAB

Prevención y primer tratamiento de posibles efectos del tratamiento con nuevas terapias para el carcinoma de células renales

NO TOMES HIERBAS MEDICINALES, VITAMINAS, POMELO O ZUMO DE POMELO MIENTRAS ESTÉ TOMANDO ESTE MEDICAMENTO.

NO TOMES NINGÚN MEDICAMENTO (EXCEPTO LOS REFERIDOS AQUÍ), SIN EL CONOCIMIENTO PREVIO DE SU URÓLOGO.

ALTERACIONES CUTÁNEAS

Mantener la piel bien hidratada. Aplicación al menos dos veces al día de una crema SIN ALCOHOL que contenga UREA o ALOE VERA (corporal y facial), preferiblemente después de la ducha y antes de acostarse. Comenzar si es posible dos semanas antes de iniciar el tratamiento antiangiogénico.

Adecuado cuidado de manos y pies: manicura/pedicura antes y durante el tratamiento, cada 15 días si es posible (fundamentalmente en tratamientos con sorafenib).

Aplicar en las plantas de los pies una capa generosa de crema y cubrir con unos calcetines para “dejar actuar” durante toda la noche (fundamentalmente en tratamientos con sorafenib).

Evitar perfumes o colonias con alcohol.

Evitar el uso directo de detergentes o jabones abrasivos sobre la piel (uso preferible de jabones o gel de avena/aloe vera).

Evitar el calor.

Evite la exposición al sol; utilice cremas con filtro solar (≥ 30).

Utilizar ropas frescas, que no se peguen al cuerpo, preferiblemente de algodón, y en todo caso preferiblemente sin fibra sintética.

Uso de calzado blando (deportivas), calcetines o medias de algodón, plantillas de silicona o almohadillas internas de silicona.

No use alhajas apretadas.

Champú anticaspa.

Evite la ducha con agua caliente (preferiblemente tibia).

Si aparecen ampollas en la piel no las rompa, porque el trastorno empeora.

Si tiene picor en alguna zona de la piel:

- Aplicación en la piel con un algodón humedecido de una infusión fría de manzanilla.

- Humificadores de agua fría.
- Tratamiento sintomático del picor con antihistamínicos: Atarax® 25 mg comp o jarabe, 1-3 comp/cucharadas al día.

Si la erupción cutánea empeora, le salen ampollas o le afecta a la conjuntiva, comuníquese a su médico o enfermero de enlace, para considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente el tratamiento.

MUCOSITIS/ESTOMATITIS (úlceras o enrojecimiento de encías o mucosa de la boca). Fundamentalmente en tratamientos con sorafenib

Llevar una correcta higiene bucal: cepillado suave de los dientes después de comer y antes de acostarse con un cepillo blando/muy blando.

Utilizar dentífricos sin peróxido y colutorios sin alcohol.

Utilizar cremas o bálsamos labiales.

Evitar comidas picantes, ácidas o calientes.

Evitar el consumo de alcohol.

Tomar preferiblemente alimentos blandos, que no necesiten masticar demasiado. Use una pajita para beber líquidos.

Si le sangran las encías: use una gasa en vez del cepillo y bicarbonato sódico (o una pasta de dientes infantil o de aloe vera) en vez de pasta de dientes. Puede realizar enjuagues con agua oxigenada diluida.

Si tiene dolor: lidocaína viscosa tópica.

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Diarrea (aumento del número de deposiciones y heces líquidas. No es diarrea el aumento del número de deposiciones con heces sólidas ni la sensación de querer defecar)

Dieta astringente, evitando los siguientes alimentos: los productos lácteos (leches o quesos) son de digestión prolongada por su contenido en lactosa, por eso no son recomendables. El yogur, sin embargo, debido a que es parcialmente digerido por las bacterias que contiene, sí se puede ingerir. Se evitará también la comida grasa o frita, así como los embutidos y salados, ya que irritan la mucosa digestiva y son de digestión prolongada. No se debe tomar tampoco fibra vegetal, frutas crudas o verduras. Las grasas, incluso la manteca, margarina, aceites o nueces, las comidas picantes, el pan integral entero, el maíz y las pieles o semillas de cualquier fruta o verdura están también prohibidas. Por supuesto nada de café ni zumos de naranja azucarados, que son estimulantes del reflejo gastrocólico. Otras recomendaciones:

- Evitar el agua con las comidas y hasta una hora después.
- Evitar el consumo de alcohol.
- Evitar los suplementos de fibra.
- Evitar comidas muy especiadas o picantes.

Coma y beba a menudo (suero oral o bebidas isotónicas tipo Aquarius®) en pequeñas cantidades.

Si a pesar de estas medidas persiste la diarrea:

- Realice la siguiente dieta astringente durante 48 horas: arroz blanco, manzana, agua de cocer zanahoria y puerro, yogur natural.
- Lactobacilo 1 cucharada/8 horas.
- Fortasec® 2 mg: dos comprimidos como dosis inicial y un comprimido después de cada deposición hasta un máximo de 6 comprimidos al día (incluida la dosis inicial de dos comprimidos).
- Reposición de líquidos con suero oral.

Náuseas/vómitos

Comer menos cantidad y con más frecuencia.

Evitar el alcohol, cacao, especias, cafeína, vinagre.

Evitar comidas abundantes, ricas en grasas o fritas.

Consumir las comidas templadas o a temperatura ambiente.

No comer antes de acostarse.

Pirosis

Igual que el anterior.

Ranitidina 150 mg/12 h vo.

ASTENIA (CANSANCIO)

Duerma o repose durante periodos breves.

Coma bien y beba mucho líquido (incluso bebidas isotónicas: Aquarius® o similar)

Dé paseos cortos o haga un ejercicio ligero.

Haga cosas que le relajen, como escuchar música o leer.

No conduzca o maneje maquinaria cuando esté cansado.

DISGEUSIA (se refiere al término médico utilizado para definir alteraciones del sentido del gusto)

Tomar bebidas/comidas frías.

Llevar una correcta higiene bucal.

Ingerir alimentos ricos en azúcar o limón.

HIPERTENSIÓN

Dieta sin sal.

Controle la tensión arterial en su centro de salud al menos dos veces por semana.

Si su tensión es mayor o igual a 140/90 mm Hg consulte con su médico.

Si la hipertensión es severa: mayor 200/110 mm Hg suspenda el tratamiento y acuda a urgencias.

HEMORRAGIAS (EPISTAXIS o sangrado por la nariz; es la más frecuente).

Evite el calor excesivo.

En la medida de lo posible evite el uso de antiinflamatorios: diclofenaco, ibuprofeno y similares. Utilice preferiblemente paracetamol o metamizol.

HIPERGLUCEMIA (aumento de los niveles de azúcar en sangre)

Control dietético con aporte de hidratos de carbono (solicite consulta con el técnico en dietética y nutrición de su centro de salud o centro de referencia).

Control semanal de la glucemia.

Para pacientes diabéticos control diario de la glucemia y acuda a su médico de cabecera para el ajuste de dosis de su tratamiento habitual (insulina/antidiabético oral).

NEUMONITIS/NEUMONÍA (fundamentalmente para pacientes en tratamiento con temsirolimus)

Si tiene fiebre, tos o dificultad para respirar, acuda a Urgencias del hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM. Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for Refining the upper limit of tumor thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int.* 2005;96(3):291-5.
- [2]. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *Eur Urol.* 2007;51:1511-21.
- [3]. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 479-89.
- [4]. Menogue SR, O'Brien BA, Brown AL, Cohen RJ. Percutaneous core biopsy of small renal mass lesions: a diagnostic tool to better stratify patients for surgical intervention. *BJU Int.* 2013;111(4b):E146-E51.
- [5]. Jewtt Michael AS, Zuñiga A. Renal Tumor Natural History: the Rationale and Role for Active Surveillance. *Clin Urol Nor.* 2008;35(4):627-34.
- [6]. Wang R, Wood DP Jr. Evolving role of renal biopsy in small renal masses. *Urol Oncol.* 2009;27(3):332-4.
- [7]. Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, Kirkali Z, Marberger M, Richie JP, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol.* 2010;57:223-32.
- [8]. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editores. *En: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. World Health Organization Classification Tumours. Lyon: IARC Press; 2004. p. 7.
- [9]. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:381.
- [10]. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002;168(6):2395-400.
- [11]. Heng DYC, Xie W. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14:141-48.
- [12]. Tan HJ, Wolf JS Jr, Ye Z, Wei JT, Miller DC. Complications and failure to rescue after laparoscopic versus open radical nephrectomy. *J Urol.* 2011;186(4):1254-60.
- [13]. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, Sroka M, Allaf M, Varkarakis I, et al. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1174.

- [14]. Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD, et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2002;168(3):1110.
- [15]. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009;181(5):2009-17.
- [16]. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol.* 2012;61(5):972-93.
- [17]. Huang WC, Elkin EB, Levev AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors. Is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009;181(1):55-61.
- [18]. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schröder FH, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol.* 1999;36:570-5.
- [19]. Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology.* 2005;65(4):675-80.
- [20]. Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol.* 2007;51:348-57.
- [21]. Breen DJ, Bryant TJ, Abbas A, Shepherd B, McGill N, Anderson JA, et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU.* 2013;112(1): doi: 10.1111/bju.12122.
- [22]. Ahrar K, Ahrar JU, Javadi S, Pan L, Milton DR, Wood CG, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided cryoablation of small renal tumors at 1.5 T. *Invest Radiol.* 2013;48(6):437-44.
- [23]. Mahnken AH, Gunther RW, Tacke J. Radiofrequency ablation of renal tumors. *Eur Radiol.* 2004;14:1449-55.
- [24]. Haddad RL, Patel MI, Vladica P, Kassouf W, Bladou F, Anidjar M. Percutaneous radiofrequency ablation of small renal tumors using CT-guidance: a review and its current role. *Urol J.* 2012;9(4):629-38.
- [25]. Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, Remer EM, O'Malley CM, Kaouk JH. Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. *Urology.* 2006;68(1 Suppl):7-13.
- [26]. Kunkle D, Uzzo R. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: A meta-analysis. *Cancer.* 2008;113:2671-800.
- [27]. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, et al; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology.* 2005;235:728-39.
- [28]. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol.* 2008;179:1277-81.
- [29]. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, Gervais DA, McGovern FJ, Zagoria RJ, et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol.* 2006;176:1973-7.
- [30]. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hoffman S, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. March 2013.
- [31]. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med.* 2010;362(7):624-34.
- [32]. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 May. 14 p. (Clinical practice guideline; no. GU-003).
- [33]. Angela LA, Leibovich BC, Boorjian SA, Lohse CM, Blute ML. Complete Metastasectomy for patients with multiple metastases of renal cell carcinoma. Department of Urology and Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester. Poster 91346. AUA 2009.
- [34]. Flanigan RC, Salmon DA, Ro JY. Surgery following response to interferon alpha 2-b compared with interferon alfa 2-b alone for

- metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;345:1655-9.
- [35]. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet.* 2001;358:966-70.
- [36]. Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, Lundstam S, Kowalski J, Jakobsson M, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer.* 2013;108(7):1541-9.
- [37]. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010;116(14):3378-88.
- [38]. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Buyyounouski, et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Kidney Cancer.* Version 1. 2013.
- [39]. Stroup SP, Raheem OA, Palazzi KL, Liss MA, Mehrazin R, Kopp RP, et al. Does timing of cytoreductive nephrectomy impact patient survival with metastatic renal cell carcinoma in the tyrosine kinase inhibitor era? A multi-institutional study. *Urology.* 2013;81(4):805-11.
- [40]. Powles T, Kayani I, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1041-7.
- [41]. Russo P, O'Brien MS, Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Urol North.* 2008;35(4):679-86.
- [42]. Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. Survival Impact of Clinical Prognostic Factors in Surgically Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2013;63(4):646-52.
- [43]. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol.* 2008;15(2):3954-66.
- [44]. Siegel JP, Puri RK. Interleukin-2 toxicity. *J Clin Oncol.* 1991;9(4):694-704.
- [45]. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in Metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115.
- [46]. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.
- [47]. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
- [48]. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
- [49]. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
- [50]. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.
- [51]. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137-43.
- [52]. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103-11.
- [53]. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 5.

- [54]. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-8.
- [55]. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii65-71.
- [56]. Shvarts O, Lam JS, Kim HL, Han KR, Figlin R, Beldegrun A. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol*. 2004;172(3):867-70.
- [57]. Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, Shvarts O, Freitas DG, Zisman A, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2003;61(2):314-9.
- [58]. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, Rosen L, Zheng M, Urbanowitz G. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 2):6397S-4035S.
- [59]. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/00036/WC500051730.pdf
- [60]. Botteman MF, Stephens JM, Foley I. Zoledronic acid is cost effective for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from renal cell carcinoma: a French exploratory analysis. *J Urol*. 2009;181(4 Suppl): 500.
- [61]. Ficha técnica Denosumab XGEVA. Amgen Europe B.V. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>.
- [62]. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;29:1125-32.
- [63]. Saylor PJ, Armstrong AJ. New and Emerging Therapies for Bone Metastases in Genitourinary Cancers. *Eur Urol*. 2013;63:309-20.
- [64]. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: Current and future management options. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:284-91.
- [65]. Harada Y, Nonomura N, Kondo M, Nishimura K, Takahara S, Miki T, et al. Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1999;36:230-5.
- [66]. Pouessel D, Culine S. High Frequency of Intracerebral Hemorrhage in Metastatic Renal Carcinoma Patients with Brain Metastases Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor. *Eur Urol*. 2008;53(2):376-81.
- [67]. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galicich JH. Surgical resection of brain metastasis from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology*. 1996;47:187-93.
- [68]. Lwu S, Goetz P, Monsalves E, Aryaee M, Ebinu J, Laperriere N, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of melanoma and renal cell carcinoma brain metastases. *Oncol Rep*. 2013;29(2):407-12.
- [69]. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7(6):479-89.
- [70]. Vickers MM, Al-Harbi H, Choueiri TK, Kollmannsberger C, North S, Mackenzie M, et al. Prognostic Factors of Survival for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases Treated With Targeted Therapy: Results From the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Clin Genitourin Cancer*. En prensa 2013. doi: 10.1016/j.clgc.2013.04.012.
- [71]. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-55.
- [72]. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: CM MacLeod, editor. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191-205.

- [73]. Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg C, Kirkali Z, Staehler M, et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;59(4):526-40.
- [74]. Therasseb P, Bogaertsc J, Schwartzd LH, Sargente D, Fordf R, Dancey J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
- [75]. Kayani I, Avril N, Bomanji J, Chowdhury S, Rockall A, Sahdev A, et al. Sequential FDG-PET/CT as a surrogate marker of response to sunitinib in metastatic clear cell renal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl 7; abstr 301).
- [76]. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). [publicado 14 de junio de 2010]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- [77]. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr., McCallum R, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22:2918-26.
- [78]. Zhu XSZ, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009;48:9-17.
- [79]. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2013;31(6):794-810.
- [80]. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol*. 2006;4(4):191-9.
- [81]. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health*. 2007;10(4):285-93.
- [82]. Luo X, Cappelleri JC, Cella D, Li JZ, Charbonneau C, Kim ST, et al. Using the Rasch model to validate and enhance the interpretation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index--Disease-Related Symptoms scale. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):580-6.
- [83]. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D. General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):429-37.
- [84]. Rao D, Butt Z, Rosenbloom S, Robinson D Jr, Von Roenn J, Kuzel TM, et al. A comparison of the Renal Cell Carcinoma-Symptom Index (RCC-SI) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:291-8.
- [85]. Harding G, Cella D, Robinson D Jr., Mahadevia PJ, Clark J, Revicki DA. Symptom burden among patients with renal cell carcinoma (RCC): content for a symptom index. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:34-45.
- [86]. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterweger B, Gangeri L, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res*. 1996;5(3):309-20.
- [87]. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:63-74.
- [88]. Bacik J, Mazumdar M, Murphy BA, Fairclough DL, Eremenco S, Mariani T, et al. The functional assessment of cancer therapy BRM (FACT-BRM): a new tool for the assessment of quality of life in patients treated with biologic response modifiers. *Qual Life Res*. 2004;13:137-54.
- [89]. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-76.
- [90]. The EuroQol Group. EuroQol. A new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
- [91]. Anderson RT, Aaronson NK, Bullinger M, McBee WL. A review of the progress towards developing health-related quality of life instruments for international

clinical studies and outcomes research. *Pharmacoeconomics*. 1996;10:336-55.

- [92]. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:14-7.
- [93]. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584-90.
- [94]. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:3763-69.
- [95]. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon- α in a phase III trial: final results and geographical and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010;102:658-64.
- [96]. Bukowski R, Cella D, Gondck K, Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:220-7.
- [97]. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, Kondo Y, Takenaka A, Inoue TA, et al. Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU Int*. 2010;106:1643-7.
- [98]. Parasuraman P, Hudes G, Levy DE, Strahs A, Moore L, DeMarinis R. Comparison of quality adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- α (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):247S. Abstract 5049 (poster presentation) (abstr).
- [99]. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*. 2011;16(5):632-40.
- [100]. Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, Liao K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol*. 2008;47(5):843-51.
- [101]. NICE decision Expands Treatment Choices for Patients. Disponible en: http://urotoday.com/index2.php?option=com_content&task=view&id=2220048.
- [102]. Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsirolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluations. *J Chemother*. 2010;22(2):75-82.
- [103]. Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2011;108(5):665-72.
- [104]. Remak E, Charbonneau C, Négrier S, Motzer RJ. Economic Evaluation of Sunitinib Malate for the First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:3998-4000.
- [105]. Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJ, Kataja V, Vuorinen RL, Kellokumpu-Lehtinen PL. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. *Clin Ther*. 2008;30(2):382-92.
- [106]. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 215. Feb 2011.
- [107]. National Institute for Health and Clinical Excellence Page 2 of 36 Final appraisal determination – Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma Issue date: June 2010.
- [108]. Sablin MP, Négrier S, Ravaud A, Oudard S, Balleyguier C, Gautier J, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;182:29-34.
- [109]. Escudier B, Gross Goupil M, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115:2321-6.
- [110]. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, Rescigno P, Milella M, Ortega C, et al. Third-line sorafenib after sequential therapy

- with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2010;58(6):906-11.
- [111]. Sonpavde G, Choueiri TK, Escudier B, Ficarra V, Hutson TE, Mulders PF, Patard JJ, et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):307-16.
- [112]. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, Hassoun H, Flombaum CD, Velasco S, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1432-9.
- [113]. Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, Steinberg SM, Jain L, Annunziata CM, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:3709-14.
- [114]. Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):673-80.
- [115]. Rini BI. Is sorafenib plus interferon alpha 2b safe and effective in patients with renal cell carcinoma? *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5:132-3.
- [116]. Martin B, Edeline J, Patard JJ, Oger E, Jouan F, Boulanger G, et al. Combination of Temsirolimus and tyrosine kinase inhibitors in renal carcinoma and endothelial cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138(6):907-16.
- [117]. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol*. 2009;182(3):881-6.
- [118]. Harshman LC, Barbeau S, McMillian A, Srinivas S. A phase II study of bevacizumab and everolimus as treatment for refractory metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(2):100-6.
- [119]. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, Kabbinnar FF, Avakian R, Pantuck AJ, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int*. 2008;102(6):692-6.
- [120]. Bex A, van der Veldt AA, Blank C, van den Eertwegh AJ, Boven E, Horenblas S, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol*. 2009;27(4):533-9.
- [121]. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer*. 2009;115(10 Suppl):2355-60.
- [122]. Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Mejean A, Mulders P, Oudard S, et al. Integrating Surgery with Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Current Evidence and Ongoing Trials. *Eur Urol*. 2010;58:819-28.
- [123]. Cost NG, Delacroix SE Jr, Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol*. 2011;59(6):912-8.
- [124]. Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):859-64.
- [125]. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al; C-100-12 RCC Study Group. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9633):145-54.
- [126]. Sciarra A, Cattarino S, Salciccia S, Alfaroni A, Gentilucci A, Parente U, et al. The emerging role of targeted therapy in renal cell carcinoma (RCC): is it time for a neoadjuvant or an adjuvant approach? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(2):151-62.
- [127]. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/ECOG-E2805>
- [128]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00375674?term=NCT00375674&rank=1>
- [129]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=SORCE&rank=2>
- [130]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01235962?term=PROTECT&recr=Open&type=Intr&cond=%22Kidney+Diseases%22&rank=5>
- [131]. 131. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120249?term=everest&rank=9>

