National Comprehensive Cancer Network®

Lineamientos de la NCCN para la Práctica Clínica Oncológica™

Cáncer Renal

V.2.2010

Reproducido de los Lineamientos de la NCCN para la Práctica Clínica Oncológica™ en Cáncer renal V.2.2010 con permiso de NCCN. © 2010 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Los lineamientos no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. Para ver la versión más reciente y completa de los lineamientos NCCN, visite www.nccn.org.

www.nccn.org

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Miembros del Grupo de Expertos en Cáncer Renal

* **Robert J. Motzer, MD/Chair† Þ**
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Neeraj Agarwal, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Clair Beard, MD §
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Sam Bhayani, MD ω
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Graeme B. Bolger, MD †
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Barry Boston, MD † £
St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute

Michael A. Carducci, MD † Þ
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Sam S. Chang, MD ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Toni K. Choueiri, MD † Þ
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Robert A. Figlin, MD †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Mayer Fishman, MD, PhD † ‡ Þ
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute

Steven L. Hancock, MD § Þ
Stanford Comprehensive Cancer Center

Gary R. Hudes, MD † ‡
Fox Chase Cancer Center

Eric Jonasch, MD †
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Timothy M. Kuzel, MD † ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Paul H. Lange, MD ω
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Ellis G. Levine, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Kim A. Margolin, MD † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

M. Dror Michaelson, MD, PhD †
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Thomas Olencki, DO ‡
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Roberto Pili, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Bruce G. Redman, DO †
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Cary N. Robertson, MD ω
Duke Comprehensive Cancer Center

Charles J. Ryan, MD †
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Lawrence H. Schwartz, MDф
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Joel Sheinfeld, MD ω
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Jue Wang, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

† Oncología médica
‡ Hematología/hemato-oncología
§ Radioterapia/Radio-oncología
ф Radiología Diagnóstica
£ Cuidados de Apoyo, incluidos los Paliativos, Manejo del Dolor, Guía espiritual y Trabajo social en oncología
Þ Medicina interna
ω Urología
* Miembro del comité de redacción

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Índice

Miembros del Grupo de Expertos en Cáncer Renal de la NCCN
Resumen de Actualizaciones de los Lineamientos

Estudios Diagnósticos, Tratamiento Primario y Seguimiento (KID-1)
Primera Línea de Tratamiento para Recidivas y Enfermedad en Etapa IV Médica o Quirúrgicamente Irresecable (KID-2)

Tratamiento Subsecuente para Histología de Células Claras Predominante (KID-3)

Principios Quirúrgicos (KID-A)
Protocolo de Vigilancia Basado en el Riesgo UISS (KID-B)
Variables Predictivas de Supervivencia de Corta Duración (KID-C)

Índice de los Lineamientos

Imprimir los Lineamientos del Cáncer Renal

Para obtener ayuda al utilizar estos documentos, por favor haga clic aquí

Estadificación

Discusión

Referencias

Estudios Clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Para buscar estudios clínicos en línea en las instituciones miembro de la NCCN, haga clic aquí: ncnn.org/clinical_trials/physician.html

Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN: Todas las recomendaciones son de Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Ver Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN

Estos lineamientos son una declaración de evidencia y consenso de los autores en relación a sus puntos de vista en cuanto a las propuestas actuales aceptadas del tratamiento. Se espera que cualquier médico que pretenda aplicar o consultar los presentes lineamientos aplique criterios médicos independientes en el contexto de las circunstancias clínicas específicas a fin de determinar la atención o el tratamiento de cualquier paciente. La National Comprehensive Cancer Network no establece ningún compromiso ni otorga garantías de ningún tipo con respecto al uso o aplicación de su contenido y declina cualquier responsabilidad por su aplicación o uso en cualquier forma. Los derechos de autor de los presentes lineamientos pertenecen a La National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Los presentes lineamientos y las ilustraciones contenidas no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa por escrito de la NCCN. © 2009

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Resumen de actualizaciones de los Lineamientos

El resumen de los cambios en la versión 2.2010 de los Lineamientos para el Cáncer Renal respecto a la versión 1.2010 incluye:

KID-2:

- En las recomendaciones para la histología de células claras predominante, primera línea de tratamiento, se agregó “pazopanib” como una opción con una designación de categoría 1.
- En las recomendaciones para la histología de células no claras, primera línea de tratamiento, se agregó “pazopanib” como opción con una designación de categoría 3.
- La nota al pie f, “Las recomendaciones de categoría 1 se presentan en el orden de aprobación por la FDA” es nueva en la página.

KID-3:

- En las recomendaciones para la histología predominante de células claras, tratamiento subsecuente, se agregó “pazopanib” como opción con una designación de categoría 1 tras la terapia con citocinas y con una designación de categoría 3 tras la terapia con inhibidores de tirosina cinasa.
- La nota al pie i, “Los inhibidores de tirosina cinasa con una designación de categoría 1 se presentan en el orden de aprobación por la FDA” es nueva en la página y la nota al pie “j” se modificó por la adición de “o pazopanib”

El resumen de los cambios en la versión 1.2010 de los Lineamientos para el Cáncer Renal respecto a la versión 2.2009 incluye:

KID-1:

- En las recomendaciones para las etapas I-III, tras el tratamiento primario con resección quirúrgica, “Considerar tratamiento adyuvante en un estudio clínico” se modificó por “estudio clínico”.
- En las recomendaciones para el seguimiento en las etapas I-III se agregó “Ultrasonido abdominal/renal y radiografía de tórax” como una opción en cuanto a imagenología.
- Se agregó a la página la nota al pie “a”, “Puede considerarse la biopsia a fin de confirmar la presencia de neoplasia maligna y de orientar las estrategias de vigilancia”.
- Se agregó a la página la nota al pie “d”: “El protocolo de vigilancia del Sistema de Estadificación Integrada de la UCLA (UISS) basado en la estratificación por grupos de riesgo de nivel alto, intermedio, bajo o por el estado ganglionar ha sido publicado y puede considerarse como una alternativa al seguimiento indicado para los pacientes con CCR localizado o localmente avanzado. Ver Protocolo de Vigilancia con Base en el Riesgo UISS (KID-B)”.
- Nota al pie “e”, “Ningún plan de seguimiento resulta adecuado para todos los pacientes. El seguimiento debe individualizarse con base en las características del paciente y el tumor.”

KID-2:

- En las recomendaciones para la histología de células claras predominante, tratamiento subsecuente:
  - ➤Se eliminó “Preferentemente” del estudio clínico
  - ➤Se modificaron los tratamientos “IFN, IL-2 a dosis baja ± IFN e IL-2 a dosis alta” por “IFN o IL-2” y es una recomendación de categoría 2B

KID-A:

- Principios Quirúrgicos:
  - ➤La segunda viñeta se modificó añadiendo “regional” a la disección opcional de ganglios linfáticos.
  - ➤La última viñeta se modificó mediante la adición de “Puede considerarse la biopsia de lesiones pequeñas a fin de confirmar el diagnóstico de neoplasia maligna y de orientar las estrategias de vigilancia.”

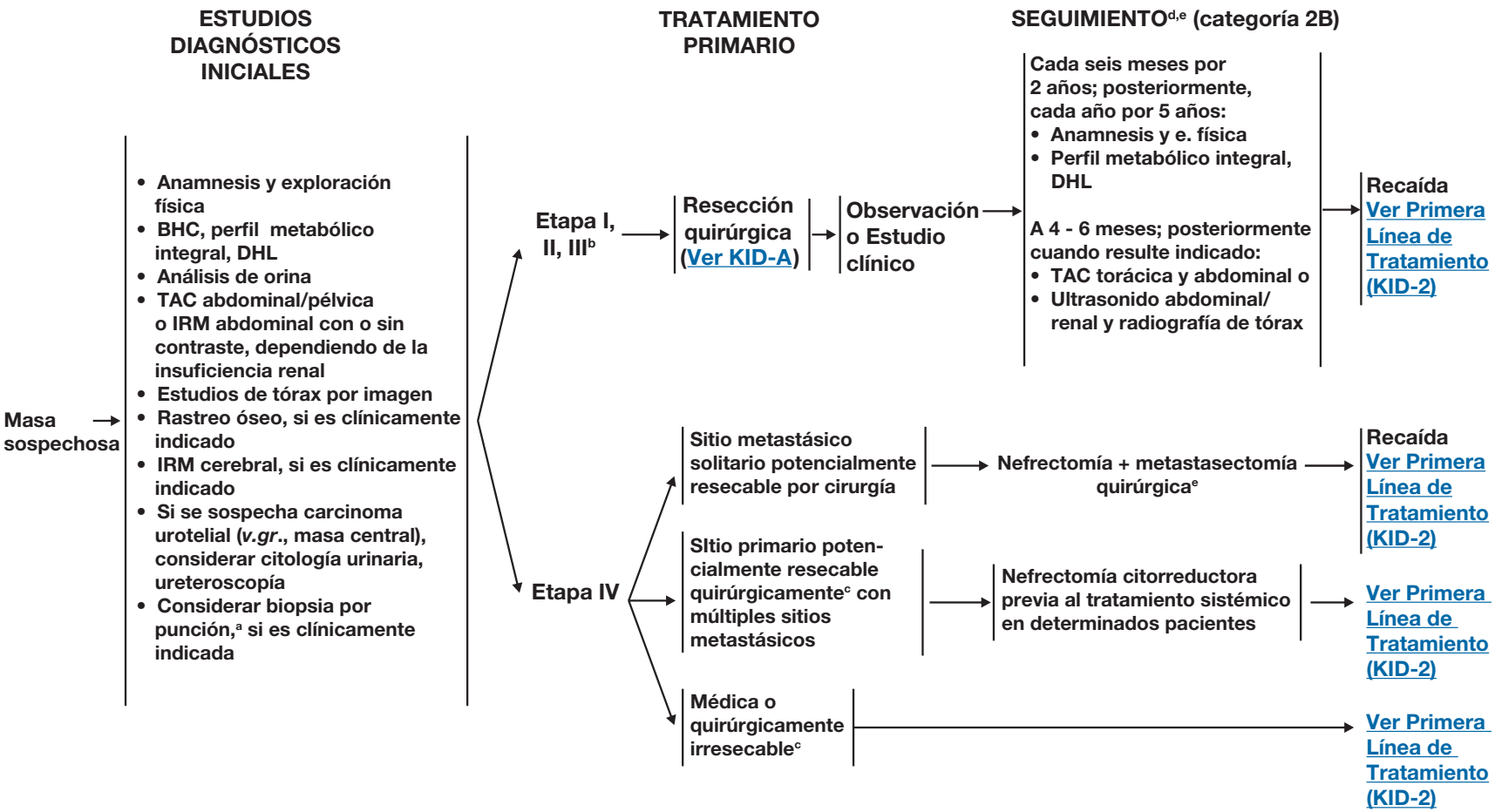
KID-B:

- Es nuevo en los lineamientos un protocolo alternativo de vigilancia basado en el Sistema Integrado de Estadificación de la UCLA (UISS) para los pacientes tras la resección quirúrgica del cáncer de células renales localizado o localmente avanzado.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



[a] Puede considerarse la biopsia de lesiones pequeñas a fin de confirmar el diagnóstico de neoplasia maligna y de orientar las estrategias de vigilancia.
[b] Se alienta a los pacientes a participar en estudios clínicos.
[c] Tratamiento individualizado con base en los síntomas y la magnitud de la enfermedad metastásica.
[d] El protocolo de vigilancia del Sistema Integrado de Estadificación de la UCLA (UISS) basado en la estratificación por grupos de riesgo de nivel alto, intermedio, bajo o por el estado ganglionar ha sido publicado y puede considerarse como una alternativa al seguimiento indicado para los pacientes con CCR localizado o localmente avanzado. Ver Protocolo de Vigilancia Basado en el Riesgo UISS (KID-B)
[e] Ningún plan de seguimiento resulta adecuado para todos los pacientes. El seguimiento debe individualizarse con base en las características del paciente y del tumor.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO[f]

Recaída o Etapa IV y médica o quirúrgicamente irresecable

Histología de células claras predominante

- Estudio clínico
- o
- Sunitinib (categoría 1)
- o
- Temsirolimus (categoría 1 en el caso de los pacientes con pronóstico malo,[g] categoría 2B en el caso de ciertos pacientes de otros grupos de riesgo)
- o
- Bevacizumab + IFN (categoría 1)
- o
- Pazopanib (categoría 1)
- o
- IL-2 a dosis alta en el caso de ciertos pacientes
- o
- Sorafenib en el caso de ciertos pacientes
- y
- Mejor cuidado de apoyo:[h] Ver Lineamientos de la NCCN para Cuidados Paliativos

→ Ver Tratamiento Subsecuente (KID 3)

Histología de células no claras

- Estudio clínico (Preferiblemente)
- o
- Temsirolimus (categoría 1 en el caso de los pacientes con pronóstico malo,[g] categoría 2A en el caso de otros grupos de riesgo)
- o
- Sorafenib
- o
- Sunitinib
- o
- Pazopanib (categoría 3)
- o
- Quimioterapia (categoría 3): gemcitabina o capecitabina o floxuridina ó 5-FU o doxorrubicina (en sarcomatoide únicamente)
- y
- Mejor cuidado de apoyo:[h] Ver Lineamientos de la NCCN para Cuidados Paliativos

[f] Las recomendaciones de la categoría 1 se presentan en el orden de aprobación por la FDA.

[g] Pacientes con pronóstico malo, definidos como aquéllos que presentan ≥ 3 factores predictivos de supervivencia de corta duración.
Ver Variables Predictivas de Supervivencia de Corta Duración (KID-C).

[h] Los mejores cuidados de apoyo pueden incluir RT paliativa, metastasectomía o bisfosfonatos para las metástasis óseas.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

TRATAMIENTO SUBSECUENTE[i]

Histología de células claras predominante →

Estudio clínico
o
Everolimus (categoría 1 tras un inhibidor de tirosina cinasa[j])
o
Sorafenib (categoría 1 tras un tratamiento con citocinas y categoría 2A tras otro inhibidor de tirosina cinasa[j])
o
Sunitinib (categoría 1 tras un tratamiento con citocinas y categoría 2A tras otro inhibidor de tirosina cinasa[j])
o
Pazopanib (categoría 1 tras un tratamiento con citocinas y categoría 3 tras otro inhibidor de tirosina cinasa[j])
o
Temsirolimus (categoría 2A tras un tratamiento con citocinas y categoría 2B tras un inhibidor de tirosina cinasa[j])
o
Bevacizumab (categoría 2B)
o
IFN o IL-2 (categoría 2B)
y
Mejor cuidado de apoyo:[h] Ver Lineamientos de la NCCN para Cuidados Paliativos

[h]Los mejores cuidados de apoyo pueden incluir RT paliativa, metastasectomía o bisfosfonatos para las metástasis óseas.
[i]Los inhibidores de tirosina cinasa con una designación de categoría 1 se presentan en el orden de aprobación por la FDA.
[j]Por ejemplo, sorafenib, sunitinib o pazopanib.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

PRINCIPIOS QUIRÚRGICOS

- **La cirugía conservadora de nefronas es adecuada en ciertos pacientes, por ejemplo:**
  - ➤ **Múltiples primarios**
  - ➤ **Estado monorreno**
  - ➤ **Insuficiencia renal**
  - ➤ **Ciertos pacientes con tumores unilaterales pequeños**
- **La disección de los ganglios linfáticos regionales es opcional.**
- **La glándula suprarrenal puede conservarse si no presenta compromiso y el tumor no es de alto riesgo, con base en tamaño y la ubicación.**
- **Pueden requerirse equipos especiales de personal quirúrgico cuando existe compromiso importante de la vena cava inferior.**
- **En el caso de los pacientes que no son candidatos quirúrgicos, puede considerarse la observación o las técnicas emergentes de ablación con energía (*v.gr.*, criocirugía o ablación mediante radiofrecuencia).**
- **En la actualidad, algunos expertos consideran a las técnicas emergentes de ablación por medio de energía (*v.gr.*, criocirugía o ablación mediante radiofrecuencia) como una opción para ciertos tumores pequeños. Sin embargo, no se ha efectuado ninguna comparación rigurosa con la resección quirúrgica (*i.e.*, nefrectomía parcial o total mediante técnicas laparoscópicas o abiertas). Puede considerarse la biopsia de lesiones pequeñas a fin de confirmar el diagnóstico de neoplasia maligna y de orientar las estrategias de vigilancia.**

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

PROTOCOLO DE VIGILANCIA CON BASE EN EL RIESGO UISS[1] (1 de 2)

Protocolo de Vigilancia Basado en el Grupo de Riesgo UISS para Pacientes Tras la Resección Quirúrgica en el Cáncer de Células Renales Localizado y Localmente Avanzado Ver Estratificación por Grupo de Riesgo (KID-B 2 de 2)

	Meses de Seguimiento										
	3	6	12	18	24	30	36	48	60	84	108
Bajo riesgo:											
• Anamnesis y exploración física			●		●		●	●	●		
• Estudios de laboratorio*			●		●		●	●	●		
• TAC de tórax			●		●		●	●	●		
• TAC abdominal					●			●			
Riesgo intermedio:											
• Anamnesis y exploración física		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
• Estudios de laboratorio*		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
• TAC de tórax†		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
• TAC abdominal			●				●		●	●	●
Alto riesgo:											
• Anamnesis y exploración física		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
• Estudios de laboratorio*		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
• TAC de tórax†		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
• TAC abdominal		●	●	●	●		●	●	●	●	●
Enfermedad ganglionar:											
• Anamnesis y exploración física	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●
• Estudios de laboratorio*	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●
• TAC de tórax†	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●
• TAC abdominal	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●

* Incluye biometría hemática completa, químicas séricas y pruebas funcionales hepáticas.
†Puede alternarse una radiografía de tórax con una TAC de tórax al cabo de 3 años de seguimiento.

[1]Lam J. Shvarts O, Leppert J. et al. *Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system*. J Urol 2005; 174:466-472.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

PROTOCOLO DE VIGILANCIA CON BASE EN EL RIESGO UISS[1] (2 de 2)
ESTRATIFICACIÓN POR GRUPO DE RIESGO

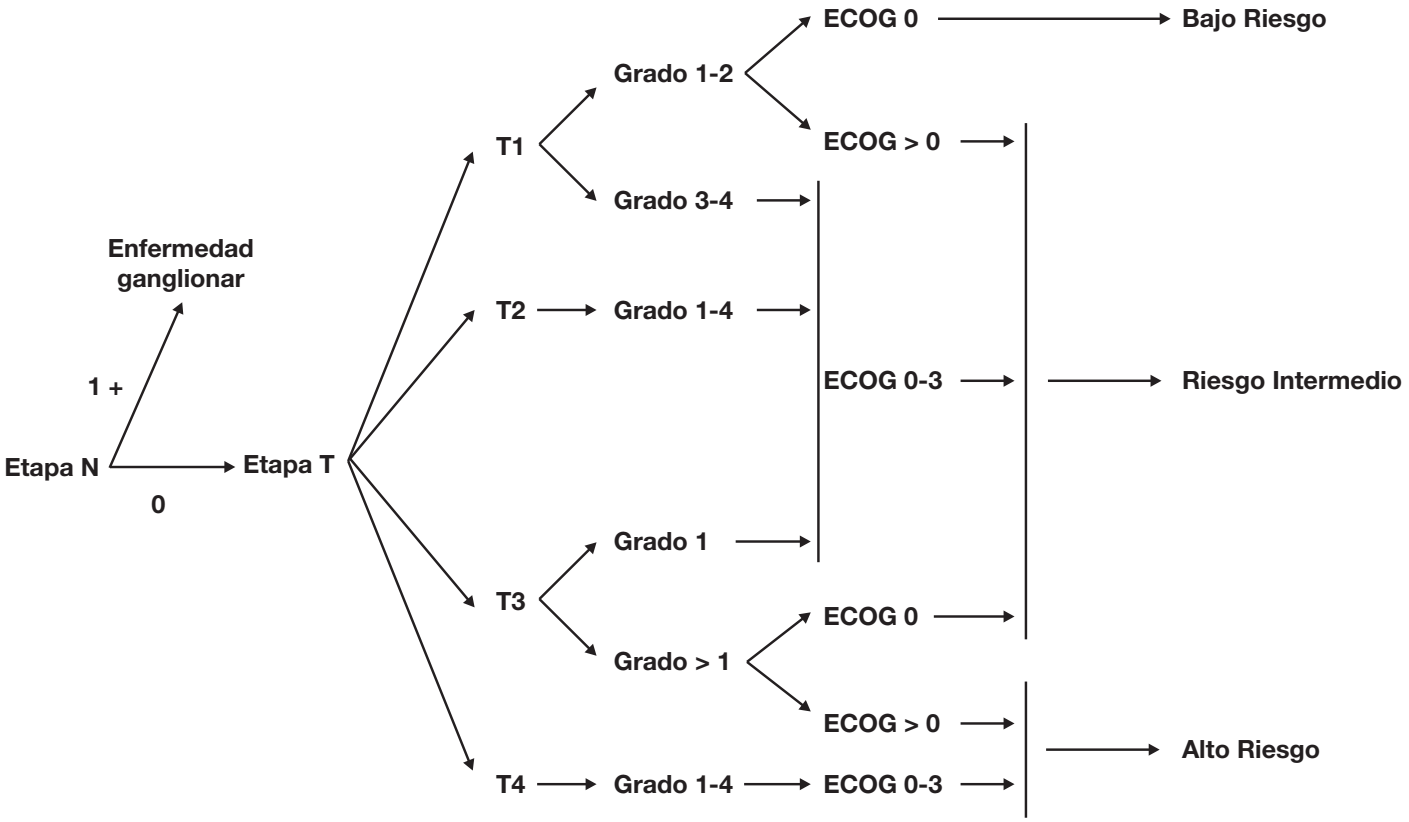


Diagrama de flujo para la determinación de la asignación al grupo de riesgo UISS de pacientes con RCC localizado o localmente avanzado. Comienza de izquierda a derecha utilizando la etapa de N y la etapa de T del AJCC de 1997, el grado de Fuhrman y el nivel funcional ECOG.

[1]Lam J. Shvarts O, Leppert J. *et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system*. J Urol 2005; 174:466-472.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

VARIABLES PREDICTIVAS DE SUPERVIVENCIA DE CORTA DURACIÓN[1]

Los pacientes con pronóstico malo se definen como aquéllos con ≥ 3 variables predictivas de una supervivencia de corta duración.

- **Nivel de deshidrogenasa láctica > 1.5 veces el límite superior normal**
- **Nivel de hemoglobina < límite inferior normal**
- **Nivel de calcio sérico corregido > 10 mg/dl (2.5 mmol/litro)**
- **Intervalo inferior a un año entre el diagnóstico original y el inicio del tratamiento sistémico**
- **Puntaje del nivel funcional ≤ 70 en la escala de Karnofsky**
- **≥ 2 órganos con metástasis**

[1] Hudes G, Carducci M. Tomczak P *et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma.* N Engl Med 2007; 356(22):2271-2281

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.
Estudios clínicos: La NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente oncológico se logra en el marco de un estudio clínico. Se recomienda especialmente la participación en estudios clínicos.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Estadificación (AJCC 2002, 6ª Edición)

Tabla 1

Estadificación del Carcinoma de Células Renales conforme al AJCC

Tumor Primario (T)

TX	No es posible evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 7 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón
T1a	Tumor de 4 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón
T1b	Tumor de más de 4 cm pero menos de 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2	Tumor de más de 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T3	El tumor se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrena o los tejidos perirrenales, pero no más allá de la fascia de Gerota
T3a	El tumor invade directamente la glándula suprarrenal o la grasa perirrenal y/o del seno renal pero no más allá de la fascia de Gerota
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o a sus ramas segmentarias (que contienen músculos) o a la vena cava por debajo del diafragma
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota

Ganglios Linfáticos Regionales (N)*

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional

**Nota*: La lateralidad no afecta la clasificación N*
Nota: Si se lleva a cabo una disección de ganglios linfáticos, la evaluación patológica normalmente deberá incluir cuando menos ocho ganglios.

Metástasis a distancia (M)

MX	No es posible evaluar metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Agrupamiento por Etapas

Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
	T3c	N0	M0
	T3c	N1	M0
Etapa IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Utilizado con la autorización del Comité Americano Conjunto para el Cáncer (AJCC – *American Joint Committee on Cancer*), Chicago, Illinois. La fuente original y principal de la presente información es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition* (*Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC*) (2002) publicado por Springer-Verlag Nueva York. (Para mayor información, visitar www.cancerstaging.net.) Cualquier cita o mención del presente material debe dar crédito al AJCC como su fuente primaria. La inclusión de la información aquí presentada no autoriza ninguna reutilización o distribución ulterior sin la autorización expresa por escrito de Springer-Verlag New York, Inc. en representación del AJCC.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Discusión

Categorías de Evidencia y Consenso de la NCCN

Categoría 1: La recomendación se basa en evidencia de alto nivel (*v.gr.,* estudios controlados con asignación aleatoria) y existe un consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2A: La recomendación se basa en evidencia de nivel más bajo y existe un consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2B: La recomendación se basa en evidencia de nivel más bajo y no existe un consenso uniforme de la NCCN (pero ningún desacuerdo importante).

Categoría 3: La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia, pero refleja un desacuerdo importante.

Todas las recomendaciones son de categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Panorama general

Se estima que 57,760 estadounidenses serán diagnosticados con cáncer renal y 12,980 fallecerán a causa del padecimiento en los Estados Unidos en 2009.[1] El carcinoma de células renales (CCR) constituye aproximadamente entre el 2 y el 3% de todas las neoplasias malignas, con una mediana de edad de 65 años al momento del diagnóstico. El índice de CCR ha mostrado un incremento del 2% por año en el transcurso de los últimos 65 años. Se desconoce el motivo de dicho ascenso. Aproximadamente el 90% de los tumores renales son CCR y, de éstos, el 85% corresponde a tumores de células claras.[2] Entre otros tipos de citología menos frecuentes se encuentran los tumores papilares, cromófobos y del conducto de Bellini (túbulo colector). El carcinoma del túbulo colector representa menos del 1% de los casos de cáncer renal. El carcinoma de medular renal es una variante del carcinoma renal del conducto colector y se describió inicialmente en pacientes positivos al rasgo drepanocítico.

El tabaquismo y la obesidad son algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de CCR. También existen varios tipos hereditarios de CCR, de los cuales el más común es la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), causada por una mutación en el gen VHL que predispone al carcinoma de células claras.[3-4]

La tasa relativa de supervivencia a cinco años entre los pacientes con cánceres renal y pélvico de 17 áreas geográficas del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results*) durante el periodo comprendido entre 1999 y 2005 fue del 69.4%.[5] Las determinantes del pronóstico de supervivencia a cinco años más importantes son el grado del tumor, la extensión local del tumor, la presencia de metástasis en los ganglios regionales y la evidencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. El CCR produce metástasis principalmente a los pulmones, los huesos, el cerebro, el hígado y las glándulas suprarrenales.[4]

Evaluación Inicial y Estadificación

Los pacientes con CRR normalmente presentan una masa sospechosa que involucra al riñón, la cual se ha visualizado mediante un estudio radiográfico, con frecuencia en una tomografía computarizada (TAC). Los síntomas que a menudo conducen a la detección de una masa renal son hematuria, presencia de una masa en un flanco y dolor lumbar. Con menor frecuencia, los pacientes presentan signos o síntomas resultantes de la enfermedad metastásica, como osteodinia, adenopatía y síntomas pulmonares atribuibles a metástasis en el parénquima pulmonar o el mediastino. Otras manifestaciones incluyen fiebre, pérdida de peso, anemia o varicocele. El CCR en los individuos más jóvenes puede indicar enfermedad de VHL y dichos sujetos deben referirse a una clínica especializada en el cáncer hereditario para una evaluación más minuciosa.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Asimismo, los tumores renales pueden ser identificados por imagenología (*v.gr.*, TAC o ultrasonido abdominal/pélvico) llevada a cabo con el objeto de evaluar otros padecimientos. Puesto que el uso de métodos de imagen se ha ido generalizando, la frecuencia de la identificación incidental del CCR ha aumentado. Este tipo de carcinomas pequeños en etapas bajas pueden ser atendidos con estrategias quirúrgicas más conservadoras, como las técnicas de conservación de nefronas, las cuales se analizan en secciones posteriores.

Debe efectuarse una exploración física minuciosa con especial atención a la detección de adenopatías supraclaviculares, alguna masa abdominal, edema de las extremidades inferiores, un varicocele o nódulos subcutáneos. La evaluación de laboratorio comprende una biometría hemática completa, un perfil metabólico integral (el cual debe incluir el calcio sérico, pruebas funcionales hepáticas, deshidrogenasa láctica [DHL] y creatinina sérica), un perfil de coagulación y un análisis de orina (KID-1).

En las pruebas diagnósticas iniciales son esenciales los estudios de TAC de abdomen y pelvis con y sin contraste, así como de imagen del tórax (radiografía o TAC de tórax). Las imágenes por resonancia magnética (IRM) abdominal se utilizan con el objeto de evaluar la vena cava inferior cuando se sospecha afectación tumoral o pueden utilizarse en vez de la TAC para la detección de masas renales y para la estadificación (ST-1) cuando no es posible administrar material de contraste a causa de alergia o insuficiencia renal.[6-7] Una masa renal central puede indicar la presencia de un carcinoma de células uroteliales; de ser así, debe considerarse una citología urinaria o una uteroscopía. Los rastreos óseos no se practican habitualmente, a menos que el paciente presente niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica o refiera osteodinia. Cuando la anamnesis o la exploración física sugieren metástasis cerebrales se realiza una TAC o una IRM cerebral. El rastreo mediante tomografía por emisión de positrones no se acostumbra en los estudios diagnósticos iniciales.

Se ha demostrado que la biopsia con aguja fina[8] desempeña un papel limitado en las pruebas diagnósticas de los pacientes con CCR, pero puede considerarse en ciertos casos específicos.

Tratamiento Primario y Estadificación

La biopsia por punción guiada por TAC de las lesiones pequeñas en el riñón o en otros sitios accesibles o la nefrectomía citorreductora pueden emplearse para diagnosticar a los pacientes en quienes se sospeche la presencia de CCR (KID-1). Ciertos pacientes con metástasis pueden ser diagnosticados durante la nefrectomía citorreductora.

La resección quirúrgica sigue siendo el único tratamiento eficaz para el CCR clínicamente localizado, con opciones entre las que figuran la nefrectomía radical y la cirugía conservadora de nefronas (KID-A). Una nefrectomía radical incluye una resección perifascial del riñón, de grasa perirrenal, de ganglios linfáticos regionales y de la glándula suprarrenal ipsilateral. La disección de ganglios linfáticos no se considera terapéutica, pero proporciona información para el pronóstico puesto que virtualmente todos los sujetos con afectación ganglionar presentan recidivas subsecuentemente con metástasis a distancia a pesar de la linfadenectomía. Asimismo, la resección de la glándula suprarrenal ipsilateral puede ser necesaria únicamente en los pacientes que presentan tumores voluminosos en el polo superior o glándulas suprarrenales con anomalías detectadas en la TAC.[9-11]

La nefrectomía radical es el tratamiento preferible cuando el tumor se extiende a la vena cava inferior. Aproximadamente la mitad de las personas con este tipo de tumores experimentan una supervivencia de largo plazo. La resección de un trombo tumoral cavo o auricular frecuentemente hace necesaria la asistencia de cirujanos cardiovasculares y puede implicar el uso de técnicas de derivación veno-venosa o cardiopulmonar, con o sin paro circulatorio. Los pacientes considerados para la resección de un trombo tumoral cavo o auricular deben someterse a cirugía a cargo de equipos experimentados, en virtud de que la mortalidad relacionada con la terapia se acerca al 10%, dependiendo de la extensión local del tumor primario y el nivel de afectación de la vena cava.

Originalmente, la cirugía conservadora de nefronas estaba indicada exclusivamente en situaciones clínicas en las cuales una nefrectomía radical derivaría en que el paciente se volviera funcionalmente anéfrico, haciendo necesario recurrir a la diálisis (KID-A). Dichas

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

situaciones incluyen CCR en un riñón solitario, CCR en un riñón con función renal contralateral inadecuada y CCR bilateral sincrónico. No obstante, la cirugía conservadora de nefronas se utiliza crecientemente en individuos con tumores renales T1a y T1b (*i.e.*, hasta de 7 cm en su mayor dimensión) y un riñón contralateral normal, con resultados equivalentes a la nefrectomía radical.[12-14] La cirugía conservadora de nefronas es sumamente adecuada en los tumores situados sobre el polo superior o el polo inferior o en una ubicación periférica.[15] Los pacientes con alguna forma hereditaria de CCR, como la enfermedad de VHL, también han de ser considerados para el tratamiento de conservación de nefronas.

Los sujetos en condiciones médicas satisfactorias deben someterse a la resección quirúrgica de los tumores en las etapas I a III. Sin embargo, a un pequeño grupo de pacientes ancianos o de personas débiles con tumores pequeños se le puede ofrecer exclusivamente vigilancia o técnicas de ablación mediante energía, las cuales son mínimamente invasivas, como la ablación por radiofrecuencia[16-17] o la crioablación[18] (KID-A).

El promedio estimado de las tasas de supervivencia a cinco años en el carcinoma de células renales asciende al 96% en el caso de los pacientes que son diagnosticados con enfermedad en etapa I, al 82% cuando son diagnosticados en etapa II, al 64% cuando son diagnosticados en etapa III y al 23% cuando lo son en etapa IV.[4]

Manejo Tras la Resección Quirúrgica de Tumores en las Etapas I-III

Tras la resección quirúrgica, entre un 20% y un 30% de los pacientes con tumores localizados experimentan recidivas. Las metástasis en el pulmón son el sitio más común de recurrencia a distancia, las cuales se desarrollan en el 50% al 60% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la recidiva tras la cirugía es de uno a dos años y la mayoría de las recidivas ocurren dentro de los tres primeros años. Los intervalos libres de enfermedad más prolongados entre el diagnóstico y la detección de la enfermedad metastásica se relacionan con una proyección de la supervivencia más prolongada.

En la actualidad, el tratamiento adyuvante tras la nefrectomía no tiene un papel establecido en los pacientes que han sido sometidos a una resección tumoral completa de sus tumores. Ninguna terapia sistémica ha demostrado reducir las probabilidades de recidiva. Estudios con asignación aleatoria en los que se ha comparado interferón alfa (IFN α) o interleucina (IL-2) a dosis alta frente a la mera observación en individuos que presentaban CCR localmente avanzado completamente resecado, mostraron que el tratamiento adyuvante no estuvo asociado con ninguna demora hasta la recidiva ni con mejora alguna en la supervivencia.[19-21]

La observación se mantiene como la conducta terapéutica a seguir tras la nefrectomía y los pacientes elegibles deben ser inscritos en estudios clínicos con distribución al azar cuando esto sea posible. Varios ensayos clínicos en curso están explorando el papel de la terapia dirigida en el entorno adyuvante. La radioterapia tras la nefrectomía no ofrece ningún beneficio, incluso en los sujetos con compromiso ganglionar o que han sido sometidos a resecciones tumorales incompletas.

El seguimiento en el caso de los pacientes con enfermedad completamente resecada incluye una TAC abdominal y torácica obtenida aproximadamente entre cuatro y seis meses tras la cirugía a fin de contar con una evaluación basal y, posteriormente, cuando sea indicado clínicamente. También pueden llevarse a cabo estudios radiográficos de tórax y ultrasonidos a fin de evaluar a los individuos, especialmente en los sujetos con tumores pequeños con un bajo riesgo de recurrencia. Ningún plan de seguimiento resulta adecuado para todos los pacientes; por lo tanto, debe desarrollarse un plan de seguimiento individual dependiendo del tamaño del tumor primario, el grado de extensión de la diseminación extrarrenal, la histología y el riesgo relativo de recidiva. Los pacientes son observados cada seis meses durante los primeros dos años posteriores a la cirugía y, subsecuentemente, cada año, y cada visita deberá incluir una anamnesis, una exploración física y un perfil metabólico integral (*v.gr.*, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, niveles de calcio, DHL, pruebas funcionales hepáticas) (KID-1).

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Como protocolo alternativo, los miembros del grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN sugieren el protocolo de vigilancia basado en el Sistema Integrado de Estadificación de la Universidad de California, Los Ángeles (UISS – *UCLA Integrated Staging System*)[22] (ver KID-B página 1 de 2). Se trata de un protocolo de vigilancia basado en la evidencia, en el cual se estratifica a los pacientes (ver KID-B página 2 de 2) con base en la etapa TNM de 1997, el grado y el estado funcional en la clasificación del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*) en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto de desarrollar recurrencia o metástasis tras el tratamiento quirúrgico del CCR localizado o localmente avanzado.[22] La aplicación de dicho protocolo permite el uso selectivo de la imagenología y una concentración adecuada de los esfuerzos en los individuos con mayores necesidades de vigilancia intensiva. Por ejemplo, conforme al protocolo UISS, en los pacientes con bajo riesgo, la TAC de tórax tras la cirugía puede llevarse a cabo anualmente hasta por cinco años y la TAC abdominal puede realizarse a 24 y a 48 meses de la cirugía. En cambio, en los pacientes con enfermedad ganglionar, las TAC torácicas y abdominales deben efectuarse a 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses después de la cirugía y, posteriormente, cada año.

Manejo de la Enfermedad en Etapa IV

Las personas con enfermedad en etapa IV también son candidatas a cirugía. Por ejemplo, los ganglios linfáticos sospechosos de enfermedad en la TAC pueden presentar hiperplasia y no estar afectados por la actividad tumoral; por lo tanto, los pacientes con adenopatía regional mínima pueden ser candidatos a cirugía. Además, el pequeño subconjunto de individuos con CCR primario potencialmente resecable mediante cirugía y un sitio metastásico aislado resecable son candidatos a nefrectomía y metastasectomía quirúrgica. Entre los candidatos se encuentran los sujetos que 1) presentan inicialmente CCR primario y un sitio metastásico aislado ó 2) desarrollan una recurrencia aislada tras la nefrectomía. Entre los sitios de metástasis aisladas susceptibles de dicha estrategia se encuentran los pulmones, los huesos y el cerebro. Tanto el tumor primario como las metástasis pueden ser resecados durante la misma operación o en procedimientos distintos. La mayoría de los pacientes que se someten a la resección de un sitio metastásico aislado experimentan recurrencias en el sitio primario o el metastásico. No obstante, se ha observado una supervivencia de largo plazo en algunas personas.[23] En algunos casos, puede administrarse radioterapia tras el desarrollo de metástasis óseas.[24]

En los pacientes con una enfermedad primaria y metástasis múltiples potencialmente resecables por medio de cirugía se recomienda la nefrectomía citorreductora previa al tratamiento sistémico (KID-1). Estudios con asignación aleatoria mostraron un beneficio de la nefrectomía citorreductora seguida por un tratamiento con IFN. El Grupo Oncológico del Suroeste (*Southwest Oncology Group*) (SWOG 8949) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer distribuyeron al azar a pacientes con enfermedad metastásica a nefrectomía seguida por una terapia con IFN o exclusivamente a terapia con IFN. Un análisis combinado de dichas pruebas mostró que la mediana de supervivencia favoreció al grupo de cirugía con IFN (13.6 *vs.* 7.8 meses en el caso de IFN solo).[25-27]

La selección de los pacientes resulta esencial a fin de identificar a los sujetos que pudieran beneficiarse con el tratamiento citorreductor. Las personas con mayores probabilidades de beneficiarse con la nefrectomía antes del tratamiento sistémico son los individuos con metástasis exclusivamente en el pulmón, buenos indicios para el pronóstico y un nivel funcional adecuado. Es posible que el papel de la nefrectomía citorreductora y de la selección de pacientes amerite una evaluación en el entorno de la terapia dirigida.

Los pacientes con hematuria u otros síntomas relacionados con el tumor primario pueden ser considerados para la nefrectomía paliativa. La terapia para la paliación sintomática, especialmente en los pacientes con un nivel funcional marginal y con evidencia de enfermedad metastásica, incluye el manejo óptimo del dolor (Ver Lineamientos de la NCCN para el Dolor).

Primera línea de tratamiento

Hasta hace poco, las opciones de terapia sistémica para el CCR

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

metastásico se encontraban constreñidas al tratamiento con citocinas y a los estudios clínicos de agentes novedosos. Para los pacientes con CCR de células claras metastásico, recurrente o irresecable (KID-2) se examinaron diversas combinaciones y dosis de IL-2 e IFN en ensayos con asignación aleatoria. Dichos estudios han sugerido que IL-2 a dosis alta genera tasas de respuesta superiores frente a IL-2 a dosis baja.[28-30] Se ha demostrado que IL-2 a dosis alta produce índices elevados de respuesta, incluso la remisión completa en algunos pacientes.[30] Este es el único agente del que se ha reportado en la literatura que produce remisiones duraderas. Por lo tanto, a los pacientes con un nivel funcional alto (> 80) en la escala de Karnofsky, especialmente a los pacientes con enfermedad de escaso volumen o predominantemente pulmonar, puede ofrecérseles IL-2 a dosis alta. La incorporación de los individuos a estudios clínicos y el tratamiento con IL-2 a dosis alta en el caso de ciertos pacientes específicos son recomendaciones de categoría 2A.

Si bien las citocinas han sido el tratamiento de referencia durante aproximadamente 15 años, se ha recurrido a novedosas terapias dirigidas mediante inhibidores de la tirosina cinasa como primeras y segundas líneas terapéuticas. A la fecha, cinco fármacos de este tipo han sido aprobados por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (FDA – *Food and Drug Administration*) para la atención del CCR avanzado: malato de sunitinib, tosilato de sorafenib, temsirolimus, everolimus y, recientemente, bevacizumab en combinación con interferón. La estratificación de los pacientes conforme al riesgo resulta relevante en la selección del tratamiento. El modelo más ampliamente utilizado para la estratificación por riesgo son los criterios del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering (MSKCC – *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*).[31] Entre los factores de riesgo o las variables predictivas de supervivencia de corta duración (KID-C) se encuentran los niveles sanguíneos elevados de DHL (> 1.5 veces el límite superior normal), los niveles sanguíneos elevados de calcio (Ca^{++} corregido > 10 mg/dl ó 2.5 mmol/l), la anemia, un periodo inferior a un año entre el diagnóstico y la necesidad de tratamiento sistémico y un nivel funcional bajo (nivel funcional < 80% en la escala de Karnofsky). Los sujetos que no presentan ninguno de los factores de riesgo atrás mencionados son ubicados en el grupo de riesgo favorable o bueno, aquéllos con uno a dos factores de riesgo, en el grupo intermedio y quienes presentan tres o más factores de riesgo son situados en el grupo de riesgo desfavorable.

Tratamiento para el carcinoma de células claras

Malato de sunitinib es un inhibidor multi-cinasa. Inhibe selectivamente a una variedad de receptores de tipo tirosina cinasa: receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-α, PDGFR-β), receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, VEGFR-2, VGFR-3), receptor del factor de células madre (c-KIT), tirosina cinasa tipo FMS (Flt3), receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y receptor del factor neurotrófico (RET). Los datos preclínicos sugirieron que malato de sunitinib posee una actividad antitumoral que puede ser el resultado tanto de la inhibición de la angiogénesis como de la inhibición de la proliferación celular.[32-33] Con el objeto de evaluar con mayor amplitud la eficacia de sunitinib en pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo, se llevó a cabo un estudio multinacional fase III a gran escala.[34] Un total de 750 individuos con CCR metastásico (todos los niveles de riesgo) con histología de células claras se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con sunitinib o IFN α. Los pacientes seleccionados para el ensayo no habían recibido previamente ninguna terapia sistémica y presentaban un nivel funcional adecuado, así como enfermedad mensurable. El criterio principal de valoración consistió en la supervivencia libre de progresión (SLP) y los criterios secundarios de valoración fueron los resultados relacionados con el paciente, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta y la seguridad. Los factores de estratificación fueron los niveles de deshidrogenasa láctica, un nivel funcional ECOG de 0 ó 1 y el estado de nefrectomía. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con sunitinib oral (n = 375) o con IFN α (n = 375). Los brazos terapéuticos mostraron un equilibrio adecuado; los participantes presentaban una mediana de edad de 60 años y el 90% había sido sometido a nefrectomía previamente. Aproximadamente el 90% de los sujetos en el estudio presentaban características de riesgo “favorable” o “intermedio” conforme a la clasificación del MSKCC. La mediana de la SLP fue de 11 meses en el brazo con sunitinib y de cinco meses en el brazo con IFN α.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

La tasa de respuesta objetiva, evaluada mediante una revisión independiente, fue del 31% en el grupo con sunitinib *vs.* el 6% en el brazo con IFN α. Los eventos adversos severos (toxicidades grado 3 - 4) fueron aceptables y los casos de neutropenia (12%), trombocitopenia (8%), hiperamilasemia (5%), diarrea (5%), síndrome mano-pie (5%) e hipertensión (8%) fueron más destacados en el brazo con sunitinib y los casos de fatiga más frecuentes con IFN α (12% *vs.* 7%). Los resultados actualizados demuestran una ventaja en la supervivencia global favorable a sunitinib en el entorno de primera línea. La supervivencia global de los pacientes medicados con sunitinib resultó más prolongada (26.4 meses *vs.* 21.81 meses).[35] Con base en dichos ensayos y su tolerabilidad, a sunitinib se le ha otorgado una recomendación de categoría 1 para la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer renal en etapa IV recidivante o médicamente irresecable con predominancia de células claras y, en el caso de la histología de células no claras, la recomendación es de categoría 2A. Datos recientes de un estudio de acceso expandido revelaron que sunitinib es seguro y eficaz en subgrupos de sujetos con metástasis cerebrales, histología de células no claras y un nivel funcional deficiente.[36]

Tosilato de sorafenib es una molécula pequeña que inhibe a múltiples isoformas de la serina/treonina cinasa intracelular Raf (incluidas c-raf y b-raf) y asimismo a otros receptores con actividad tirosina cinasa, incluidos el VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, Flt3 y c-kit.[37-41] Una prueba fase II con distribución al azar investigó la eficacia y la seguridad de sorafenib *vs.* IFN en pacientes con CCR de células claras sin tratamiento previo.[42] Los participantes (*n* = 189) fueron asignados aleatoriamente a sorafenib oral continuo (400 mg dos veces al día) o IFN, con la opción de un incremento a la dosis de sorafenib a 600 mg dos veces al día o de cruzar de IFN a sorafenib (400 mg dos veces al día) ante la progresión de la enfermedad. El criterio principal de valoración fue la SLP. En el brazo con IFN, 90 de 92 pacientes recibieron tratamiento; 56 presentaron progresión del padecimiento, de los cuales 50 cruzaron a sorafenib (400 mg dos veces al día). Los 97 pacientes en el grupo bajo sorafenib recibieron terapia; la mediana de la SLP fue de 5.7 meses *vs.* 5.6 meses en lo que se refiere a sorafenib (400 mg dos veces al día) *vs.* IFN, respectivamente. De manera global, la incidencia de eventos adversos resultó similar entre ambos brazos terapéuticos, si bien los casos de toxicidad cutánea (exantema y reacción de eritrodisestesia palmo-plantar) y diarrea resultaron más frecuentes en los pacientes atendidos con sorafenib y el síndrome seudogripal se presentó con mayor frecuencia en el grupo con IFN. La mediana de la SLP fue de 5.3 meses en los sujetos (*n* = 50) que cruzaron de IFN a sorafenib (400 mg dos veces al día). La mediana de la SLP en los participantes (*n* = 44) a los que se aumentó la dosis a 600 mg dos veces al día fue de 3.6 meses. La posología de 600 mg dos veces al día fue bien tolerada. Se requieren análisis más amplios en torno al posible beneficio del incremento de la dosis de sorafenib en una población de pacientes más numerosa. Conforme a los miembros del grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN, sorafenib se recomienda como primera línea de tratamiento para ciertos pacientes con cáncer renal en etapa IV recidivante o médicamente irresecable con CCR tanto predominantemente de células claras como no claras y la recomendación es de categoría 2A.

Temsirolimus es un poderoso inhibidor específico de la proteína Objetivo de Rapamicina en los Mamíferos (mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin*) y fue aprobado por la FDA de los EUA para el tratamiento del carcinoma de células renales el 30 de mayo de 2007. La proteína mTOR regula las necesidades nutricionales, el crecimiento celular y la angiogénesis mediante la regulación por incremento o disminución de múltiples proteínas. Tras la aprobación de la FDA, el grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN añadió a temsirolimus como una opción terapéutica de primera línea para pacientes con cáncer renal en etapa IV recidivante o médicamente irresecable con histología predominante tanto de células claras como de células no claras. La eficacia y la seguridad de temsirolimus se demostraron en un segundo análisis preliminar del ensayo global ARCC, un estudio multicéntrico abierto fase III con ubicación al azar en personas con CCR avanzado sin tratamiento previo que presentaban tres o más de seis factores de pronóstico.[43] Los factores pronósticos abarcaban: un intervalo inferior a un año entre el momento del diagnóstico y el inicio de la terapia sistémica, un nivel funcional de 60 ó 70 en la escala de Karnofsky, un nivel de

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

hemoglobina por abajo del límite inferior normal, niveles de calcio corregido superiores a 10 mg/dl, deshidrogenasa láctica > 1.5 veces el límite superior normal y/o metástasis en más de un órgano. Seiscientos veintiséis pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes tres brazos: IFN α solo (*n* = 207), temsirolimus 25 mg solo (*n* = 209) o la combinación de temsirolimus 15 mg e IFN (*n* = 210). Los participantes se estratificaron por nefrectomía previa y región geográfica. El 70% eran menores de 65 años y el 69% eran hombres. Temsirolimus se administró por vía intravenosa en una infusión de 30 - 60 minutos de duración, una vez por semana, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomendó la premedicación con un antihistamínico. El grupo de individuos que recibió temsirolimus como monoterapia mostró una mejora significativa en la SG. El criterio principal de valoración del estudio fue la SG. La mediana de la supervivencia global ascendió a 10.9 meses entre los pacientes bajo temsirolimus como monoterapia *versus* 7.3 meses en el caso de los sujetos a quienes se administró interferón como monoterapia. La combinación de temsirolimus e interferón no produjo ningún incremento significativo en la supervivencia global frente a interferón solo. El criterio secundario de valoración fue la SLP. La mediana de la SLP se vio incrementada de 3.1 meses en el brazo con interferón solo a 5.5 meses en el brazo con temsirolimus como monoterapia. La combinación de temsirolimus e interferón no produjo ningún aumento significativo en la SG frente a IFN α solo y se vinculó con un incremento en varias reacciones adversas. Los eventos adversos grado 3 ó 4 más frecuentes que fueron observados más reiteradamente en los sujetos medicados con temsirolimus *versus* los sujetos con IFN α comprenden exantema, estomatitis, dolor, infección, edema periférico, trombocitopenia y neutropenia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia. Con base en estos datos, los miembros del grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN han incluido a temsirolimus como una recomendación de categoría 1 como primera línea de tratamiento para los pacientes con CCR metastásico de células claras y no claras con pronóstico adverso.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-VEFG-A que se une y neutraliza al VEGF-A circulante. La FDA de los EUA aprobó a bevacizumab en combinación con interferón para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado el 3 de agosto de 2009. Un estudio multicéntrico fase III (AVOREN) comparó bevacizumab más IFN α *versus* placebo más IFN α. El ensayo tuvo un diseño aleatorio, doble ciego. Seiscientos cuarenta y nueve pacientes se situaron al azar (641 fueron tratados).[44] La adición de bevacizumab a IFN α incrementó significativamente la SLP (10.2 *vs.* 5.4 meses) y la tasa de respuesta tumoral objetiva (30.6% *vs.* 12.4%). No se registraron efectos secundarios nuevos con la combinación, en comparación con los previstos con cada uno de los agentes. También se percibió una tendencia hacia una mejora en la SG. Los resultados finales del estudio AVOREN mostraron una mediana de SG de 23.3 meses con bevacizumab más IFN α y de 21.3 meses con placebo más IFN α. La diferencia no alcanzó la significancia estadística.[45]

En los Estados Unidos, el Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB – *Cancer and Leukemia Group B*) llevó a cabo un ensayo conducido de manera análoga.[46] En dicho estudio, CALGB 90206, 732 individuos sin tratamiento previo se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con IFN α o con la combinación de bevacizumab más interferón. Bevacizumab más IFN α produjo una SLP superior (8.5 meses *vs.* 5.2 meses) y una tasa de respuesta objetiva más elevada (25.5% *vs* 13.1%) *versus* IFN α. No obstante, la toxicidad resultó superior en el brazo con la terapia combinada. Los datos de dicha prueba, presentados en un resumen de última hora en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO – *American Society of Clinical Oncology*) de 2009, mostraron una mediana de supervivencia global de 18.3 meses a favor de bevacizumab más IFN α *vs.* 17.4 meses en el caso de IFN α más placebo. En dicho estudio, la diferencia tampoco obtuvo significancia estadística.[47]

Los miembros del grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN recomiendan bevacizumab en combinación con IFN α como una de las opciones terapéuticas de primera línea (recomendación de categoría 1) para pacientes con enfermedad recidivante o médicamente irresecable en etapa IV con histología de células claras predominante.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Pazopanib, un inhibidor multi-cinasa de la angiogénesis que se administra por vía oral, recibió la aprobación de la FDA el 19 de octubre de 2009 para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La seguridad y la efectividad de pazopanib se evaluaron en un estudio multicéntrico internacional abierto fase III (VEG105192). Pacientes con CCR de células claras avanzado y enfermedad mensurable sin tratamiento previo o con un tratamiento previo con base en citocinas, fueron asignados aleatoriamente (2:1) a pazopanib 800 mg una vez al día o placebo. Se reclutó a un total de 435 participantes (290 a pazopanib; 145 a placebo). La supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente con pazopanib en la población global del estudio, con un promedio de 9.2 meses frente a 4.2 meses en los sujetos que no recibieron el medicamento.[48]

Los pacientes con enfermedad progresiva bajo placebo en dicho ensayo cuentan con la opción de ser atendidos con pazopanib 800 mg una vez al día en un estudio de extensión en curso (VEG107769).[49] Los resultados iniciales de dicha prueba se presentaron durante la reunión anual de la ASCO de 2009.[50] Se analizó a 70 sujetos distribuidos a placebo. De ellos, 34 (48%) no habían recibido antes ningún tratamiento y 37 (52%) habían sido medicados previamente con citocinas (en la basal en el estudio VEG105192 fase III). La mediana del tiempo entre la asignación aleatoria a placebo en el estudio VEG105192 y el inicio del tratamiento con pazopanib en el ensayo VEG107769 fue de 6.4 meses (1 - 18 meses). La mediana de la exposición a pazopanib ascendió a 5.7 meses. Los resultados iniciales son alentadores, puesto que muestran que los pacientes lograron beneficios clínicos con la terapia mediante pazopanib en dicha prueba de extensión. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8.3 meses (IC del 95%: 6.1, 11.4 meses).[50]

Las reacciones adversas a pazopanib (grado 1 ó 2) incluyeron diarrea, hipertensión arterial, cambios en el color del cabello, náusea, pérdida de apetito, emesis, fatiga, debilidad, dolor abdominal y cefalea. La toxicidad grado 3 más frecuente fue la hepatotoxicidad indicada por niveles altos de alanina y aspartato aminotransferasa. Por lo tanto, resulta crítico monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento con dicho medicamento. Pazopanib ha sido vinculado asimismo con irregularidades en el ritmo cardiaco.

Los miembros del grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN recomiendan pazopanib como una de las opciones terapéuticas de primera línea (recomendación de categoría 1) para pacientes con enfermedad recidivante o médicamente irresecable en etapa IV con histología de células claras predominante.

Tratamiento para el carcinoma de células no claras
La inclusión en estudios clínicos es la estrategia preferible para el CCR de células no claras. Temsirolimus es el único agente que ha mostrado actividad en los pacientes con histología de células no claras. Análisis de subconjuntos del estudio global ARCC[44] demostraron el beneficio de temsirolimus no sólo en el carcinoma renal de células claras sino también en el de células no claras. Se observó actividad independientemente de la edad y el mayor beneficio se registró nuevamente en los individuos con características de riesgo adversas. Sunitinib y sorafenib son recomendaciones de categoría 2A en dicho entorno. El grupo de expertos de la NCCN ha incluido a pazopanib y a la quimioterapia con una designación de categoría 3 como opciones terapéuticas de primera línea para pacientes con enfermedad recidivante o médicamente irresecable con histología de células no claras en etapa IV. Los resultados de ensayos clínicos que evaluaron capecitabina[51-52] o gemcitabina con o sin 5-FU[53] para el CCR metastásico o una terapia con base en doxorrubicina[54] para el carcinoma sarcomatoide de células renales sugieren una actividad mínima o discreta en pacientes que experimentan progresión tras el tratamiento con inmunoterapia.

Tratamiento subsecuente (Segunda línea)
Everolimus (RAD001) es un inhibidor de mTOR que se administra por vía oral. Recibió la aprobación de la FDA el 30 de marzo de 2009 para pacientes con CCR avanzado, tras la falla del tratamiento con sorafenib o sunitinib. En el estudio RECORD 1, un ensayo multicéntrico internacional fase III, doble ciego y con asignación aleatoria, se comparó everolimus con placebo para la atención del carcinoma de células renales metastásico en individuos cuya enfermedad había progresado bajo terapéutica con sunitinib o sorafenib.[55] Los pacientes (*N* = 410) se distribuyeron al azar en una proporción de dos a uno a everolimus (10 mg una vez al día) o a placebo y el criterio principal de valoración fue la supervivencia

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

libre de progresión. La mediana de la SLP, evaluada por un comité revisor independiente, favoreció a everolimus (4.0 [IC del 95%: 3.7 - 5.5] *vs.* 1.9 [1.8 - 1.9] meses).[55] Los eventos adversos más comunes reportados en los sujetos con everolimus (en su mayoría de severidad leve o moderada) fueron estomatitis en el 40% *vs.* el 8% en el grupo con placebo, exantema en el 25% *vs.* el 4% y fatiga en el 20% *vs.* el 16%.[55] Los resultados actualizados de dicha prueba se presentaron en el Simposio de Cánceres Genitourinarios de la ASCO en 2009. La mediana de la SLP registrada en una revisión central fue de 4.9 (IC del 95%: 4.0 - 5.5) en el caso de everolimus *vs.* 1.9 meses (IC del 95%: 1.8 - 1.9) en el de placebo.[56] Con base en los datos mencionados, everolimus es una recomendación de categoría 1 posterior al tratamiento con tirosina cinasa, conforme a los miembros del grupo de expertos en Cáncer Renal de la NCCN.

Un "estudio de suspensión del tratamiento" fase II con asignación aleatoria evaluó los efectos de la terapia con sorafenib *versus* placebo en 202 pacientes con CCR metastásico.[57] Al cabo de doce semanas, los participantes con cambios < 25% en las medidas bidimensionales de los tumores se ubicaron aleatoriamente a sorafenib o a placebo por 12 semanas adicionales. Las personas con disminuciones del 25% en las dimensiones tumorales continuaron con sorafenib y los sujetos con enfermedad progresiva suspendieron el medicamento. Los sujetos restantes que "potencialmente podrían presentar una respuesta" fueron distribuidos al azar a la continuación o a la interrupción de la terapia con sorafenib. Por lo tanto en última instancia, únicamente 65 de los 202 pacientes originales fueron asignados aleatoriamente. A 24 semanas, el 50% del grupo bajo sorafenib se encontraba libre de progresión frente al 18% del grupo con placebo; una diferencia clínica y estadísticamente significativa. Dichos resultados motivaron un estudio fase III con asignación aleatoria y controlado con placebo, conocido como TARGET (*Treatment Approaches in RCC Global Evaluation Trial* – Estudio de Estrategias Terapéuticas en la Evaluación Global del CCR).[58] En dicho ensayo participaron 905 pacientes. Los individuos seleccionados presentaban enfermedad mensurable, histología de células claras, habían fallado ante un tratamiento sistémico previo en los últimos ocho meses y exhibían un nivel funcional ECOG de 0 ó 1, así como un pronóstico bueno o intermedio. Casi todos los sujetos se habían sometido a nefrectomía. El criterio principal de valoración del estudio consistió en evaluar la supervivencia global y el criterio secundario fue la SLP. En un informe preliminar, el control tumoral (enfermedad estable o respuesta parcial) se logró en el 80% de los participantes con sorafenib, si bien únicamente el 2% alcanzó una respuesta parcial.[59] Sorafenib prologó significativamente la mediana de la SLP frente a placebo (24 *vs.* 12 semanas) y de manera preliminar se reportó una mejora en la mediana de la supervivencia (19.3 *vs.* 15.9 meses). El beneficio resultó evidente entre todos los subconjuntos evaluados. Se permitió el cruce del brazo con placebo al brazo con sorafenib en virtud de la magnitud del efecto sobre la SLP. Los pacientes que cruzaron a sorafenib demostraron asimismo una mejora del 30% en materia de supervivencia. En el brazo con placebo evaluado al momento del cruce, la mediana de supervivencia fue de 19.3 meses en el caso de sorafenib 14.3 meses en el de placebo. Los efectos adversos fueron eritrodisestesia palmo-plantar, fatiga e hipertensión grados 3 a 4, detectados en el 5%, el 2% y el 1% de los pacientes, respectivamente. Los resultados finales del estudio demuestran de manera fehaciente el beneficio en la SLP producido por sorafenib en los pacientes con CCR avanzado. La ventaja en materia de SG resultó confusa a causa del cruce.[60] Sin embargo, un análisis secundario planeado que se llevó a cabo ajustando por el cruce mediante la eliminación de los pacientes de control bajo placebo ha mostrado el beneficio de sorafenib en la SG.[60]

Los dos estudios fase II y III ya citados, en los que se evaluó la efectividad de sorafenib, se realizaron principalmente en pacientes que habían progresado con un tratamiento previo mediante citocinas. Sunitinib también ha demostrado actividad antitumoral sustancial como segunda línea terapéutica del CCR metastásico tras la progresión subsecuente a una terapia con citocinas.[61-62] Sorafenib y sunitinib se consideran categoría 1 cuando se emplean tras un tratamiento con citocinas y categoría 2A cuando se utilizan después de un tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina cinasa (KID-3). El estudio fase III ejecutado por Sternberg y colaboradores incluyó a pacientes que recibieron terapia previa con citocinas. La supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente con pazopanib en la población global del estudio, con un promedio de

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

9.2 meses frente a 4.2 meses en el caso de los individuos a quienes no se administró el medicamento. El promedio de la supervivencia libre de progresión en los sujetos previamente atendidos con citocinas ascendió a 7.4 *vs.* 4.2 meses.[48] Con base en los resultados de dicho estudio, el grupo de expertos de la NCCN considera a pazopanib como una opción de categoría 1 tras la terapia con citocinas (KID-3). Sin embargo, tras la falla del tratamiento con tirosina cinasa, el uso de pazopanib se clasifica como categoría 3, puesto que no existen datos disponibles en dicho contexto.

Temsirolimus es una recomendación de categoría 2A después de la terapia con citocinas y de categoría 2B tras el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa. Tanto IFN α como IL-2 y bevacizumab se consideran recomendaciones de categoría 2B (KID-3). Los estudios clínicos son preferibles en el caso de la segunda línea terapéutica y del tratamiento subsecuente para la enfermedad metastásica.

Los cuidados de apoyo seguirán siendo parte fundamental del tratamiento para todos los pacientes con CCR metastásico. Éstos incluyen la cirugía en el caso de las personas con metástasis cerebrales aisladas, compresión medular o fracturas inminentes o ya ocurridas en huesos que soportan peso. También la radioterapia en combinación con bisfosfonatos[63-64] se emplea para efectos paliativos, particularmente de las metástasis óseas dolorosas. La frecuencia de las visitas clínicas o de las evaluaciones radiográficas y de laboratorio depende de las necesidades individuales del paciente.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225-249

2. Karumanchi SA, Merchan J, Sukhatme VP. Renal cancer: molecular mechanisms and newer therapeutic options. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002;11:37-42.

3. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology. 2003;226:33-46.

4. DeVita VT Jr HS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. (ed 8th). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

5. Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/ based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.

6. Hricak H, Demas BE, Williams RD, *et al.* Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. Radiology. 1985;154:709-715.

7. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging. 1991;32:69-118.

8. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, *et al.* Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. J Urol. 2003;169:71-74.

9. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, *et al.* The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int. 2002;89:517-522.

10. Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. Eur Urol. 2005;48:252-257.

11. 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;181:2009-2017.

12. Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL, *et al.* Surgical management of low-stage renal cell carcinoma: Technology does not supersede biology. Urology. 2006;67:1175-1180.

13. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol. 2004;171:1066-1070.

14. Shuch B, Lam JS, Belldegrun AS. Open partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma. Curr Urol Rep. 2006;7:31-38.

15. Chen DY, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7:635-642.

16. Lewin JS, Nour SG, Connell CF, *et al.* Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. Radiology. 2004;232:835-845.

17. Lui KW, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. Chang Gung Med J. 2004;27:618-623.

18. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, *et al.* Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol. 2005;173:1903-1907.

19. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, *et al.* Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol. 2003;21:3133-3140.

20. Messing EM, Manola J, Wilding G, *et al.* Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol. 2003;21:1214-1222.

21. Trump D, Elson, P, Propert, K, Pontes, J, Crawford, E, Wilding, G, Loehrer, P Randomized, controlled trial of adjuvant therapy with lymphoblastoid interferon (L IFN) in resected, high risk renal cell carcinoma (HR-RCC). ASCO Annual Meeting; 1996. Abstract 648.

22. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol. 2005;174:466-472; discussion 472; quiz 801.

23. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1998;16:2261-2266.

24. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. Eur Urol. 1982;8:340-342.

25. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004;171:1071-1076.

26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, *et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001;345:1655-1659.

27. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001;358:966-970.

28. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, *et al.* Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: fiveyear follow-up of the Cytokine Working Group Study. Cancer J Sci Am. 1997;3:157-162.

29. Negrier S, Escudier B, Lasset C, *et al.* Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med. 1998;338:1272-1278.

30. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, *et al.* Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:3127-3132.

31. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferonalfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20:289-296.

32. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. J Clin Oncol. 2007;25:884-896.

33. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, *et al.* Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol. 2006;24:25-35.

34. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.* Sunitinib *versus* interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:115-124.

35. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.* Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27:3584-3590.

36. Gore ME, Szczylik C, Porta C, *et al.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol. 2009;10:757-763.

37. Awada A, Hendlisz A, Gil T, *et al.* Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. Br J Cancer. 2005;92:1855-1861.

38. Clark JW, Eder JP, Ryan D, Lathia C, Lenz HJ. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2005;11:5472- 5480.

39. Moore M, Hirte HW, Siu L, *et al.* Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. Ann Oncol. 2005;16:1688-1694.

40. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol. 2005;23:965-972.

41. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64:7099-7109.

42. Szczylik C, Demkow T, Staehler M, *et al.* Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib *versus* interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25: Abstract 5025.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**

Printed by Jorge Garc?a on 12/30/2010 8:58:15 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

43. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-2281.

44. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370:2103-2111.

45. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, *et al.* Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-{alpha}2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009;27: Abstract 5020.

46. Rini BI, Choueiri TK, Elson P, *et al.* Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2008;113:1309-1314.

47. Rini BI, Halabi S, Rosenberg J, *et al.* Bevacizumab plus interferonalpha *versus* interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009;27(15S): Abstract LBA5019.

48. Sternberg C, Szczylik C, Lee E, *et al.* A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009;27(15S):Abstract 5021.

49. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00387764.

50. Hawkins R, Hong SJ, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 2009;27(15S):Abstract 5110.

51. Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, *et al.* Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2000;83:583-587.

52. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, *et al.* Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. Am J Kidney Dis. 2002;39:48-54.

53. Stadler WM, Halabi S, Ernstoff MS, *et al.* A phase II study of gemcitabine (G) and capecitabine (C) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): A report of Cancer and Leukemia Group B #90008. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2004;22:Abstract 4515.

54. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer. 2004;101:1545-1551.

55. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.* Efficacy of everolimus inadvanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. Lancet. 2008;372:449-456.

56. Kay A, Motzer, R, Figlin, R, Escudier, B, Oudard, S, Porta, C,Hutson, T, Bracarda, S, Hollaender, N, Urbanowitz, G, Ravaud, A. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2009:Abstract 278.

57. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, *et al.* Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24:2505-2512.

58. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:125-134.

59. Eisen T, Bukowski RM, Staehler M, *et al.* Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2006;24:4524-.

60. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, *et al.* Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25: Abstract 5023.

61. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, *et al.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24:16-24.

62. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, *et al.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006;295:2516-2524.

63. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer. 2003;98:962-969.

64. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer. 2004;100:2613-2621.

Versión 2.2010, 30/10/09 © 2009 National Comprenhensive Cancer Network. Todos los derechos reservados. Estos lineamientos y esta ilustración no pueden ser reproducidos por ningún medio sin la autorización expresa y por escrito de la NCCN. **Reproducido con el permiso de la NCCN. Lineamientos para el Cáncer Renal 2.2010. Para ver la versión de los lineamientos más reciente y completa, visite www.nccn.org**