

**seram**

Sociedad Española de Radiología Médica

**34**

Congreso Nacional

PAMPLONA **24** MAYO  
**27** 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

# Toxicidad de las terapias dirigidas en el carcinoma renal avanzado: hallazgos en imagen.

P. López Sala, I. Rubio Marco,  
J. A. Fernández Gajardo, N. Alonso Ordás,  
N. Alberdi Aldasoro, R. Monreal Beortegui

# Objetivo docente

- Describir las toxicidades de los nuevos anticancerígenos utilizados en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado y revisar sus manifestaciones radiológicas. Se ilustrará esta revisión con casos estudiados en nuestro centro.

# Revisión del tema

## 1. Introducción

- El cáncer de células renales engloba el 2-3% de todos los tumores malignos en el adulto [1, 2].
- Constituye el 85% de las neoplasias malignas primarias del riñón [3].
- La prevalencia del CCR ha aumentado un promedio de 1,4% por año en la última década, posiblemente debido a la mejora de la detección por imagen y la disminución de la mortalidad [4].
- Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen diseminación metastásica en la presentación y más de 50% desarrolla metástasis después del diagnóstico inicial [4].
- Según la clasificación de la OMS, de los ocho principales subtipos del CCR en la edad adulta, el CCR de células claras (CCRcc) y el papilar (CCRp) son los más comunes, abarcando el 75% y el 15% respectivamente [4, 5]. Revisaremos ahora la patogénesis de estos subtipos tumorales.

## 2. Patogénesis del CCRcc [4, 6, 7, 8]

- El CCRcc es uno de los cánceres mejor conocidos a nivel genético y molecular, lo que ha sido fundamental para el desarrollo de nuevos tratamientos.
- El CCRcc se caracteriza por la pérdida del brazo corto del cromosoma 3 (3p), que alberga el gen supresor tumoral **Von Hipper-Lindau (VHL)**, produciendo la inactivación de dicho gen, tanto en las formas hereditarias como esporádicas.
- Cuando este gen está activo, codifica una proteína que en presencia de oxígeno degrada el “hipoxia-induced factor” (HIF)- $\alpha$ .
- El **HIF** induce la transcripción de varios factores proangiogénicos incluyendo el factor de crecimiento vascular endotelial (“vascular endotelial growth factor”) (**VEGF**), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (“platelet-derived growth factor”) (PDGF) y el factor transformante del crecimiento (“transforming growth factor”) (TGF), conduciendo así mediante una cascada de interacciones intracelulares a la angiogénesis, la supervivencia celular y la proliferación celular.
- La inactivación del gen VHL interrumpe la degradación celular esperada de HIF incluso en presencia de oxígeno, contribuyendo así en la patogénesis del CCRcc (*figura 1*).
- La **angiogénesis** producida por el aumento de producción de VEGF explica la **apariencia hipervascular** del CCRcc en la imagen.

- La **vía PI3K/Akt/mTOR** es otra de las que encontramos activas en el CCRcc. En esta vía, múltiples factores de crecimiento y la unión de ciertas hormonas a sus receptores conducen a la activación de PI3K y finalmente mTOR (mammalian target of rapamycin), lo que resulta en angiogénesis, crecimiento y proliferación celular (*figura 1*).
- Las **vías regulatorias inmunes** también están activas en el CCR. Se sabe que el CCR regula negativamente las respuestas inmunes del huésped, mediadas por la expresión de células tumorales de PD-L1 y su interacción con el receptor de PD-1 expresado en las células T activadas (*figura 1*).

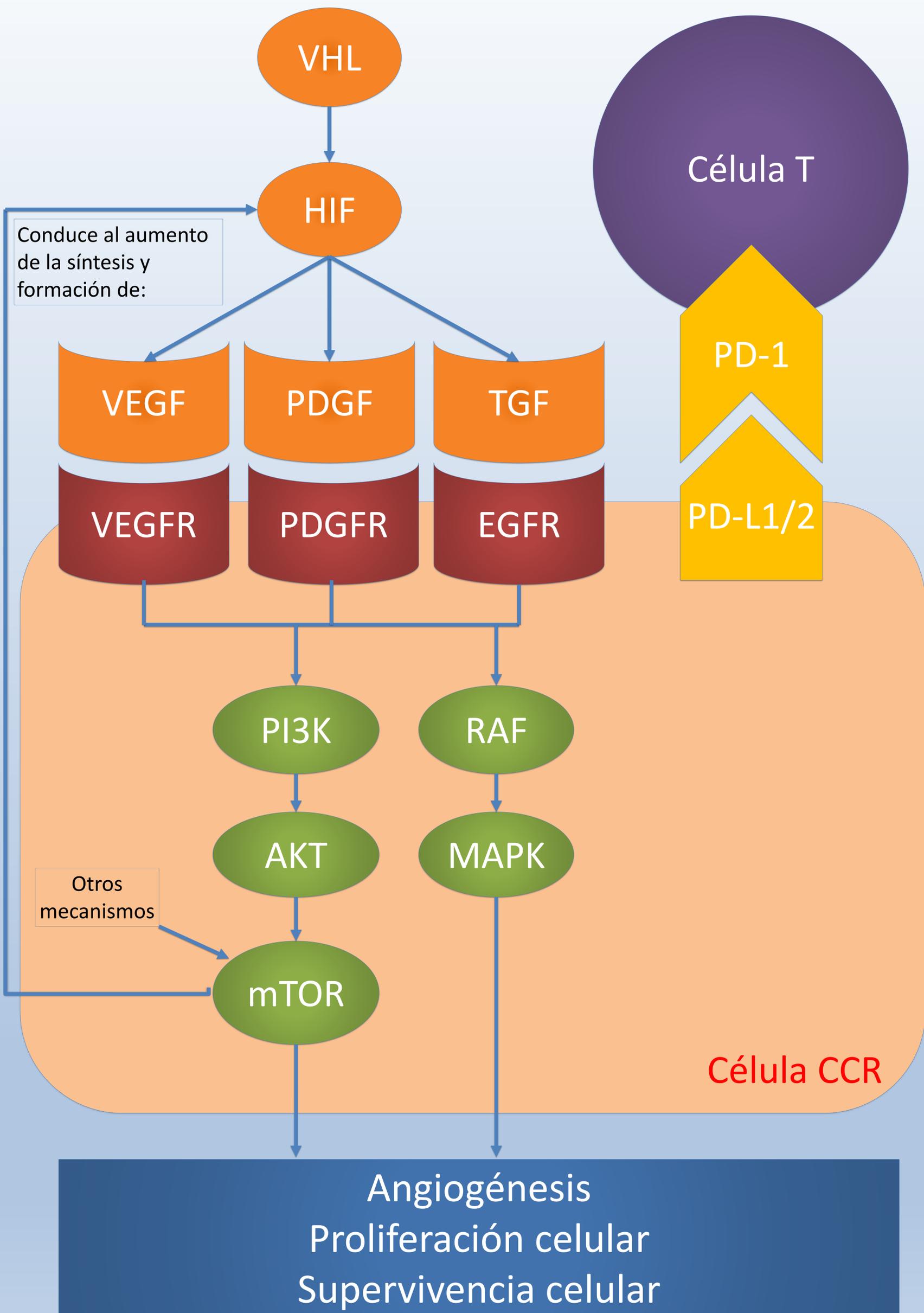


Figura 1: Vías intracelulares principales en la patogénesis del CCR

### 3. Patogénesis del CCRp [4, 6]

- Desde el punto de vista terapéutico, lo más importante es la mutación que activa el gen MET en el cromosoma 7, tanto en tumores hereditarios como esporádicos.
- El gen MET codifica un receptor tirosina quinasa que se une al factor de crecimiento de hepatocitos (“hepatocyte growth factor”) (HGF). La vía MET-HGF juega un importante papel en la patogénesis del CCRp dando como resultado principal la proliferación y supervivencia celular.

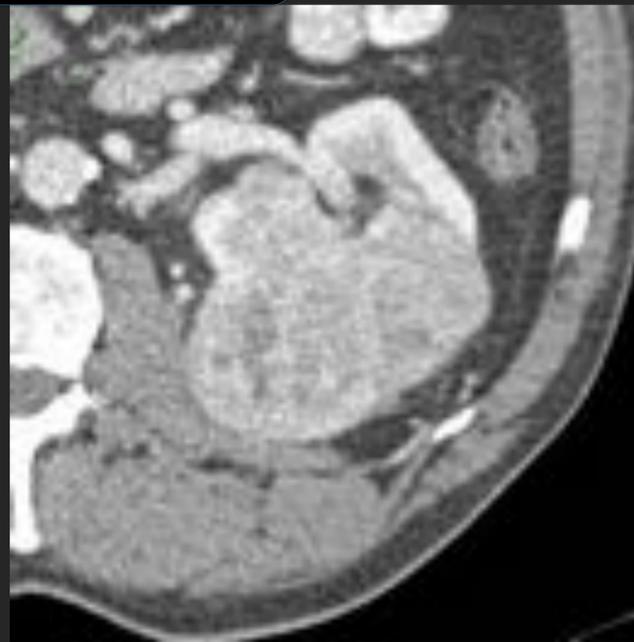


- La diferencia más importante en la imagen entre el CCRcc y el CCRp es el menor realce tumoral en este último (*figura 2*). Esto se debe a que el CCRp no utiliza en su patogénesis la vía VHL-HIF-VEGF, por lo que no producirá tal componente angiogénico y será más hipovasascular. Por lo tanto con este tipo histológico de CCR no funcionan las terapias con propiedades antiangiogénicas de la misma manera.

### CCR células claras



FASE CORTICOMEDULAR



FASE NEFROGRÁFICA



### CCR papilar

*Figura 2:* Diferencias en la imagen entre el CCRcc y el CCRp. Se observa tanto en la fase corticomedular como en la nefrogénica la menor vascularización y realce del CCRp.

## 4. Nuevos agentes anticancerígenos en el CCR avanzado

- El CCR metastásico es en gran medida incurable y resistente a la quimioterapia convencional, sin embargo, los conocimientos sobre la patogénesis de esta neoplasia han proporcionado nuevos fármacos dirigidos contra vías intracelulares específicas.

- Estos nuevos agentes anticancerígenos se dividen en dos grupos principales:
  - Tratamiento molecular dirigido
  - Inmunoterapia

## 4.1. Tratamiento molecular dirigido:

- A los fármacos de este grupo también se les denomina **antiangiogénicos** por su efecto inhibitor sobre la angiogénesis.
- Dentro de este grupo se diferencian a su vez dos subgrupos de fármacos [4]:
  - Anti-VEGF:
    - Un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF circulatorio: **Bevacizumab**.
    - Cinco inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) dirigidos contra el receptor de VEGF: **Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Lenvatinib**.
    - Un agente dirigido contra VEGF y c-Met: **Cabozantinib\***.
  - Inhibidores de la mTOR quinasa (ImTOR):
    - **Temsirolimus y Everolimus**.

\* Cabe destacar que este fármaco tiene como diana además de VEGF la proteína c-MET codificada por el gen MET, inhibiendo por lo tanto la vía MET-HGF mencionada anteriormente en el CCRp.

## 4.2. Inmunoterapia:

- El objetivo de esta terapia es endurecer el poder del sistema inmune contra las células cancerígenas.
- Tras la aprobación de la FDA (“Food and Drug Administration”) del Ipilimumab en 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico previamente tratado, el uso clínico de estos agentes se ha expandido. Actualmente existen diferentes dianas para estos fármacos y se utilizan en diferentes neoplasias malignas (*tabla 1*).
- En Noviembre de 2015 se aprobó el primer fármaco inmunoterápico para el tratamiento del CCR avanzado en pacientes que ya habían recibido otra terapia previa: **Nivolumab**.
- El Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, de esta manera potenciando las respuestas de los linfocitos T, incluyendo respuestas antitumorales [4, 9].

**Tabla 1: Fármacos inmunoterápicos aprobados en la actualidad por la FDA.**

Fármaco	Diana	Uso aprobado
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab	PD-1	Melanoma, CPNCP, <b>CCR</b> , Carcinoma urotelial, LH
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, CPNCP, Carcinoma escamoso de cabeza y cuello, Carcinoma urotelial, LH
Atezolizumab	PD-L1	Carcinoma urotelial, CPNCP
Durvalumab	PD-L1	Carcinoma urotelial

CTLA-4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico  
CPNCP: Carcinoma de pulmón no célula pequeña  
LH: Linfoma de Hodgkin

- Estos nuevos fármacos de las terapias dirigidas y sus principales mecanismos de acción se resumen en la *tabla 2*.

## 5. Toxicidades de los nuevos agentes anticancerígenos

- Aunque estos nuevos fármacos suponen un avance importante en la medicina, están descritos varios efectos secundarios asociados. Estos deben ser conocidos tanto por el clínico como por el radiólogo, ya que muchos tienen manifestaciones en la imagen que debemos tener en cuenta.
- Dentro de la terapia dirigida utilizada en el CCR avanzado, se conocen toxicidades específicas en cada grupo de fármacos. Las principales se encuentran resumidas en la *tabla 2*.
- Estas toxicidades pueden presentarse con síntomas muy variados y pueden graduarse según los Criterios Terminológicos Comunes para los Efectos Adversos (CTCEA) (*Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE v.4.0*) como grado 1 (leve), grado 2 (moderado), grado 3 (severo), grado 4 (peligroso para la vida) y grado 5 (muerte) [10].

**Tabla 2: Mecanismos y toxicidades de los nuevos agentes anticancerígenos usados en el tratamiento del CCR**

Fármaco	Clase	Diana	Toxicidades
Bevacizumab	Ac m.	VEGF	Neumatosis Perforación intestinal Hemorragia Trombosis arterial Hipertensión Esteatosis hepática Colecistitis Pancreatitis
Sorafenib	ITQ	Receptor de VEGF	
Axitinib	ITQ	Receptor de VEGF	
Pazopanib	ITQ	Receptor de VEGF	
Lenvatinib	ITQ	Receptor de VEGF	
Cabozantinib	ITQ	Receptor de VEGF, c-met*	
Temsirolimus	ImTOR	mTOR	Neumonitis Enteritis Colecistitis Pancreatitis
Everolimus	ImTOR	mTOR	
Nivolumab	Ac m.	PD-1 en las células T	Alteraciones cutáneas Alteraciones endocrinas Neumonitis Colitis Hepatitis

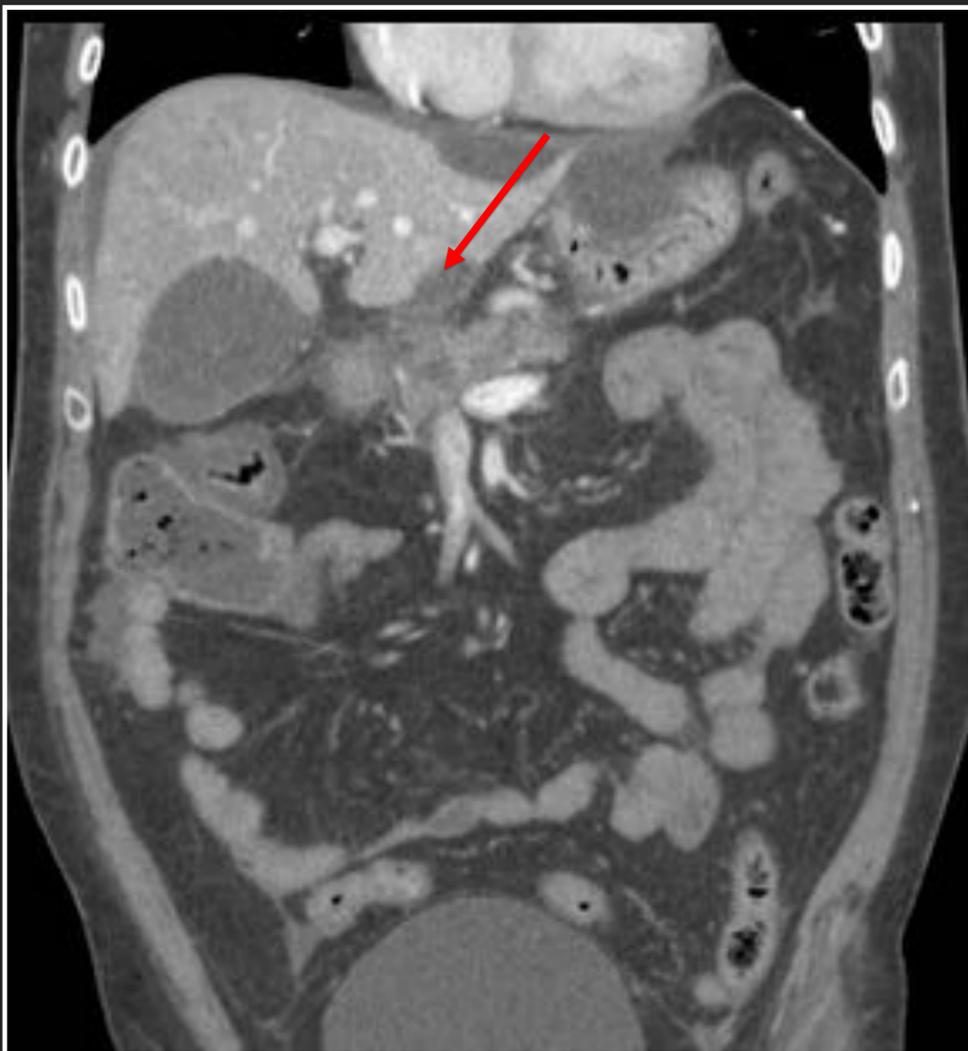
Ac m.: anticuerpo monoclonal

## 5.1. Toxicidades asociadas a la terapia molecular dirigida:

### 5.1.1. Toxicidades asociadas a los anti-VEGF

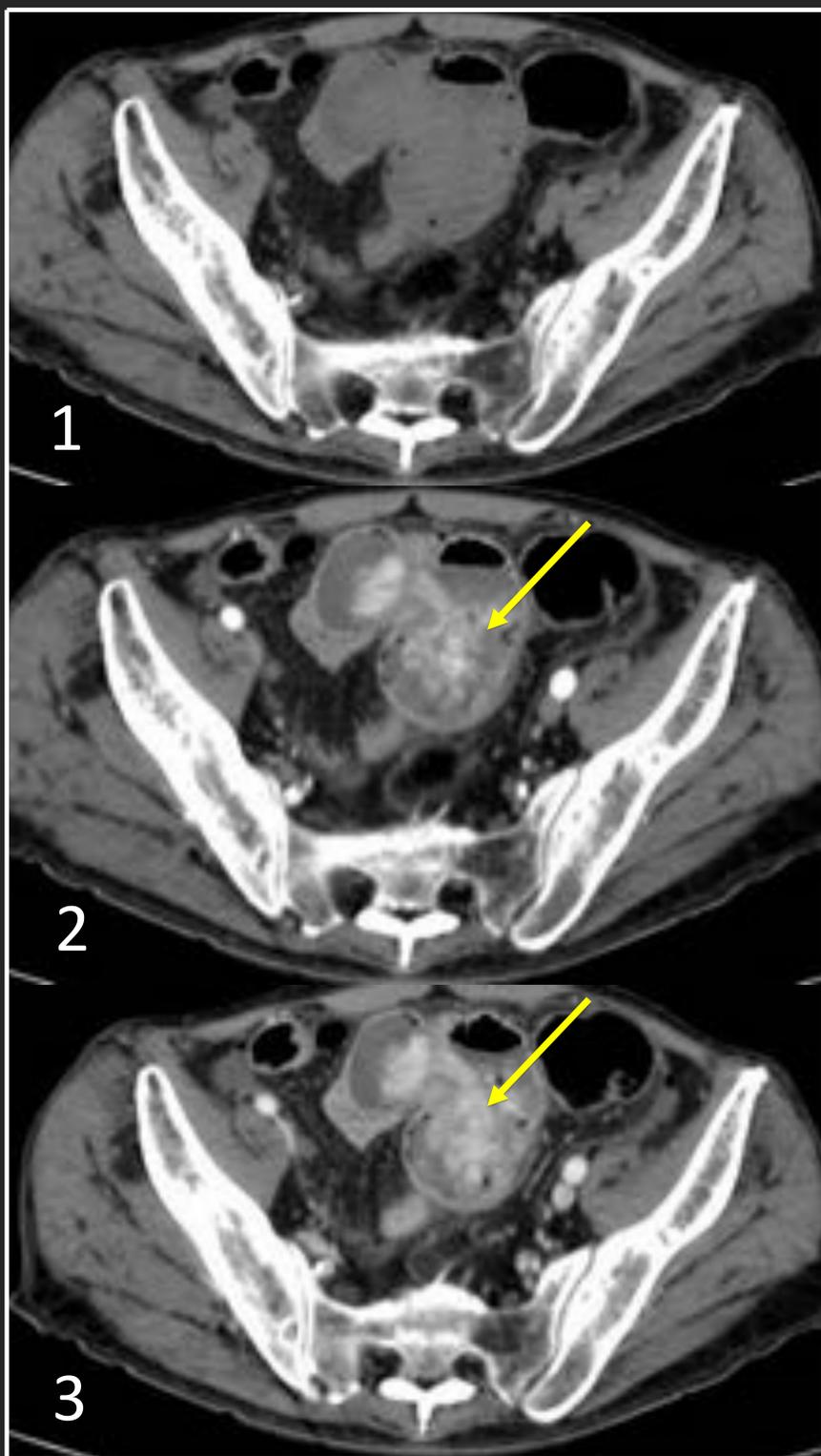
(Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Lenvatinib, Cabozantinib):

- Las afectaciones cutáneas son las más frecuentes, pero en estas el radiólogo no tiene un papel importante.
- También son típicas varias complicaciones abdominales, entre las que destacan la **neumatosis** y la **perforación intestinal**, posiblemente como resultado del compromiso de la integridad de la pared intestinal debido al tratamiento antiangiogénico y el deterioro de la curación que conducen a microperforaciones. Los pacientes que desarrollan neumatosis en este contexto a menudo son asintomáticos, resolviéndose con un conocimiento e interrupción precoz del fármaco. Sin embargo, si se continúa el tratamiento o se produce una reexposición al agente en cuestión, es frecuente la recurrencia de la neumatosis e incluso la perforación intestinal [11, 12].
- Otros efectos adversos abdominales típicos son la **esteatosis hepática**, la **colecistitis** y la **pancreatitis** (*figura 3*). En este caso también, el radiólogo puede ser el primero en reconocer estas complicaciones en los estudios de control.

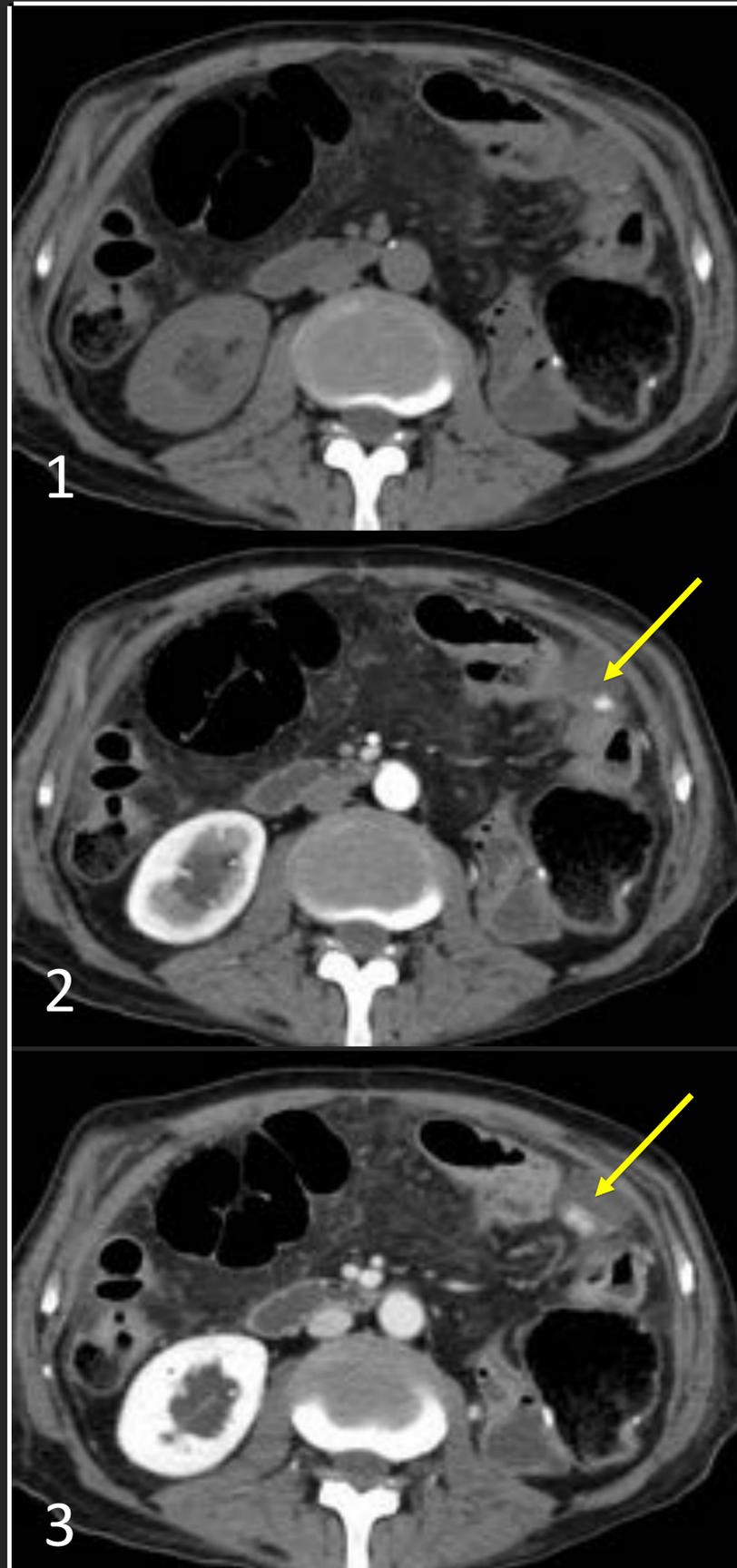


*Figura 3:* Varón de 50 años con CCR avanzado en tratamiento con Sunitinib. Presenta pancreatitis aguda con colecciones y líquido libre, sin necrosis glandular. En el corte coronal se observa también una metástasis hepática (flecha roja).

- La **hemorragia** es otra conocida complicación de la terapia dirigida contra VEGF:
  - Se ha llegado a informar en hasta el 30% de los pacientes con varios cánceres en tratamiento con anti-VEGF, siendo el sangrado grave en el 5% de los casos [13].
  - Mientras la epistaxis es la manifestación hemorrágica más común, las formas radiológicamente relevantes son la hemorragia gastrointestinal (*figura 4*), la hemorragia intratumoral (*figura 5*) y la hemoptisis.
  - El mecanismo es poco conocido pero se cree que está relacionado con la integridad de las células endoteliales y el papel de VEGF en el mantenimiento del endotelio normal, alterado en tratamientos anti-VEGF.
  - Un metanálisis que engloba 23 estudios en los que se estudia el riesgo de sangrado en pacientes en tratamiento con Sunitinib y Sorafenib, ha observado un aumento del riesgo dos veces mayor en estos pacientes [14].



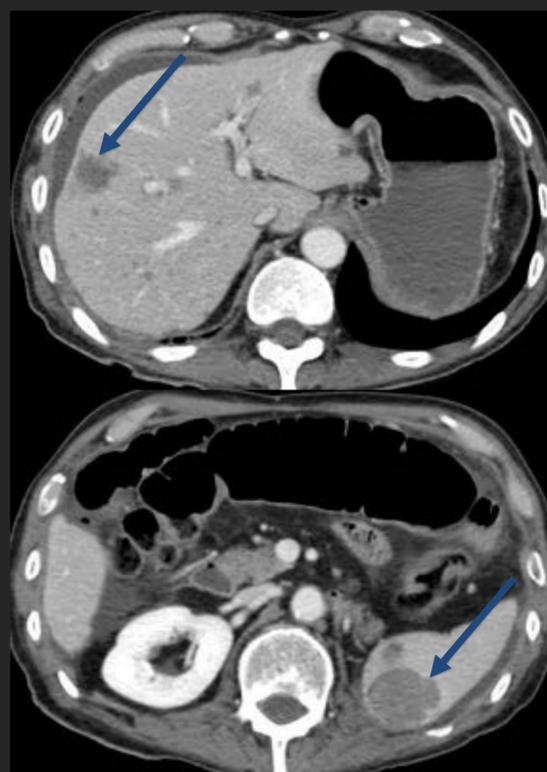
- 1: TC sin contraste
- 2: TC con CIV (fase arterial)
- 3: TC con CIV (fase venosa)

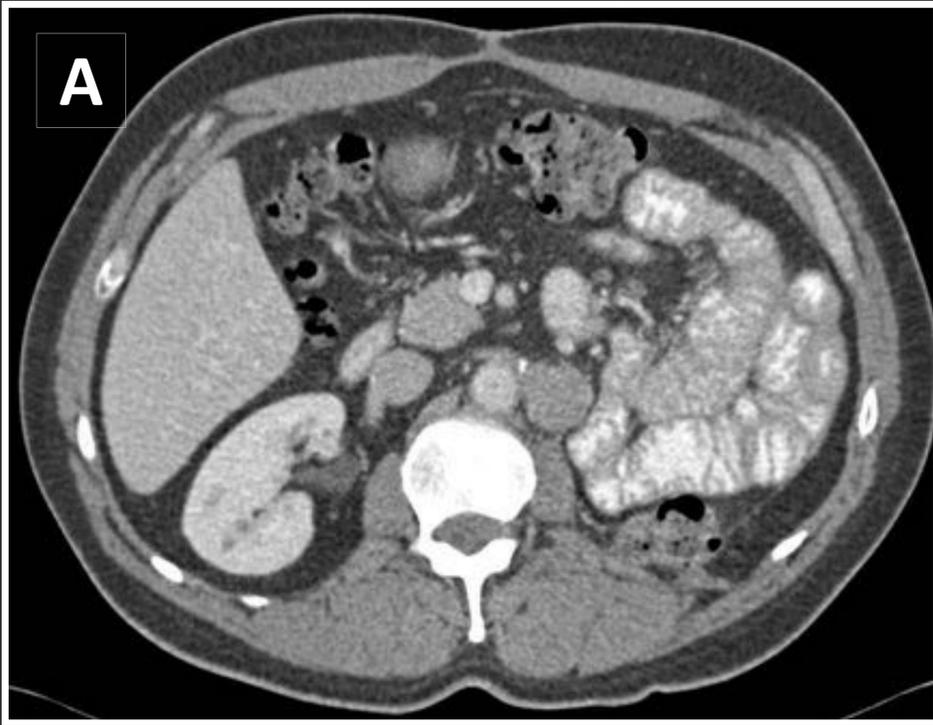


*Figura 4:* Varón de 62 años con CCR avanzado en tratamiento de 3ª línea con Sorafenib que ingresa por dolor abdominal agudo de difícil control.

La TC muestra diferentes áreas hiperdensas en la luz de asas ileales en la fase arterial que aumentan en la fase venosa compatibles con extravasación de contraste por sangrado activo (**flechas amarillas**).

Se observan también metástasis hepáticas y esplénicas (**flechas azules**).



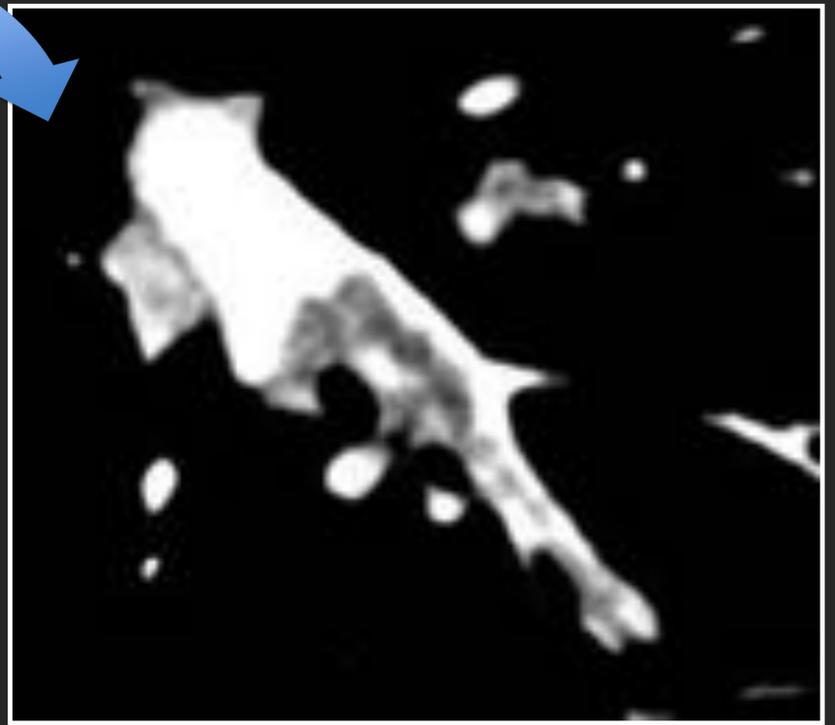
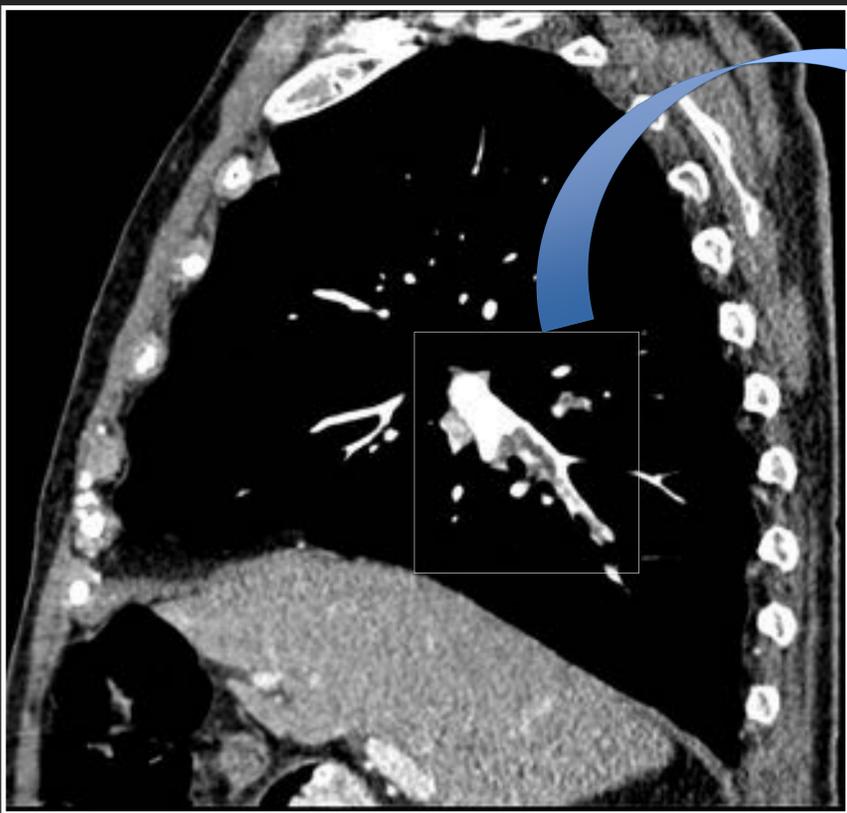
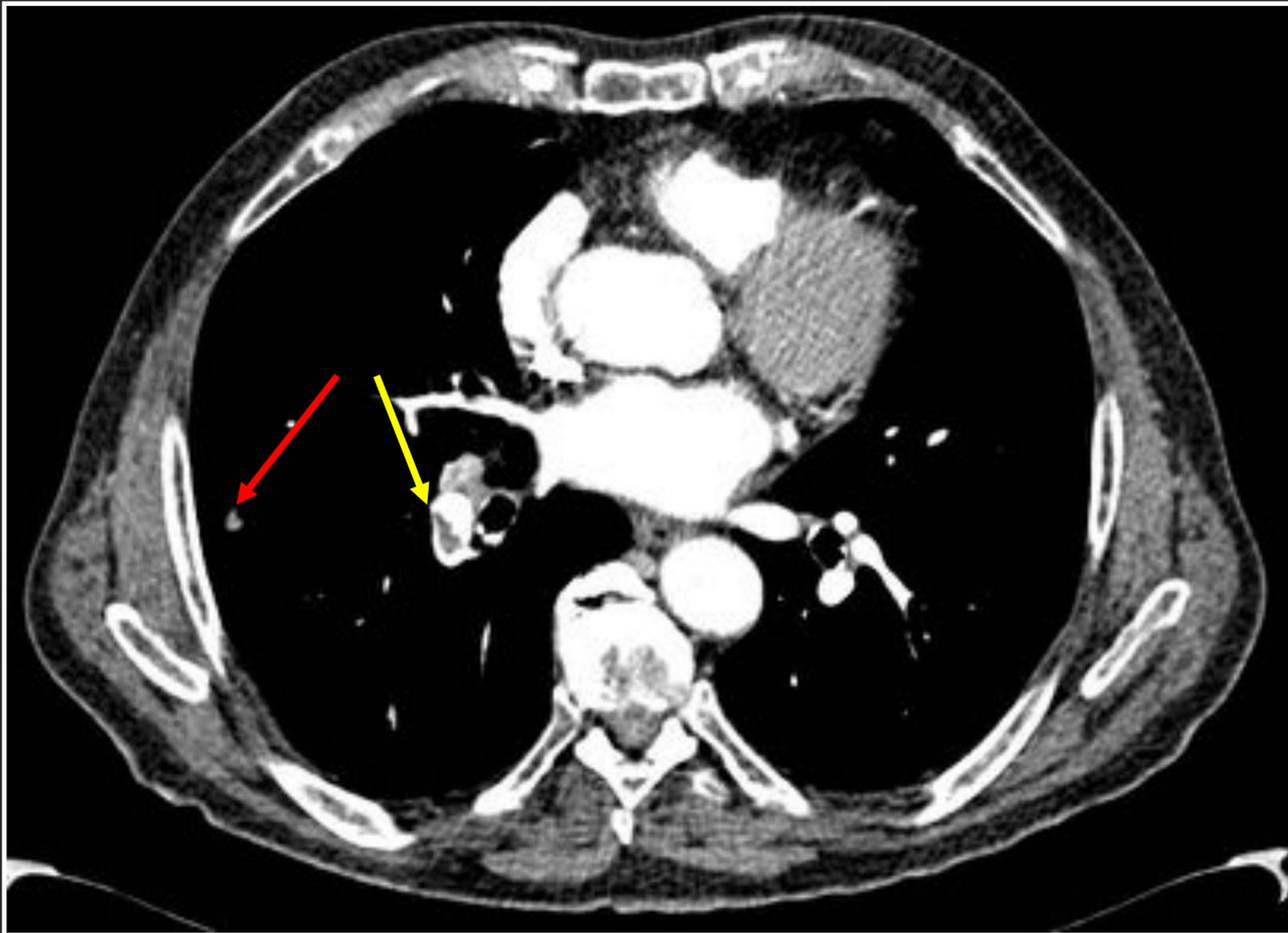


**Figura 5:** Varón de 51 años con CCR estadio IV en tratamiento con Sunitinib desde hace dos meses que acude a Urgencias por dolor abdominal intenso.

A) TC mayo 2015: Se aprecia en la imagen una metástasis ganglionar paraaórtica izquierda.

B, C, D) TC Julio 2015: Área de densidad de partes blandas en hipocondrio izquierdo, ligeramente hiperdensa, compatible con sangrado retroperitoneal de probable origen en las metástasis ganglionares.

- El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales está también paradójicamente aumentado en tratamientos antiangiogénicos (*figura 6*).
  - En un metaanálisis en el que se recogieron diferentes ensayos clínicos con sunitinib y sorafenib para valorar el riesgo tromboembólico arterial, los resultados observaron un aumento significativo tres veces mayor de desarrollar un evento tromboembólico arterial en pacientes en tratamiento con Sunitinib o Sorafenib respecto al grupo control [15]. Este riesgo no dependía del tipo de anti-VEGF utilizado o del tipo de malignidad (CCR u otro cáncer). Además no hubo heterogeneidad notable entre los ensayos, por lo que es probable que el efecto observado sea generalizable en gran medida a pacientes con cáncer que reciben tratamiento anti-VEGF.

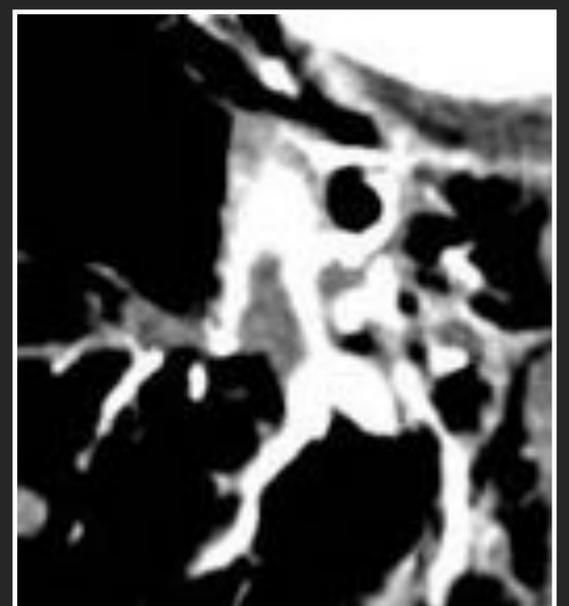
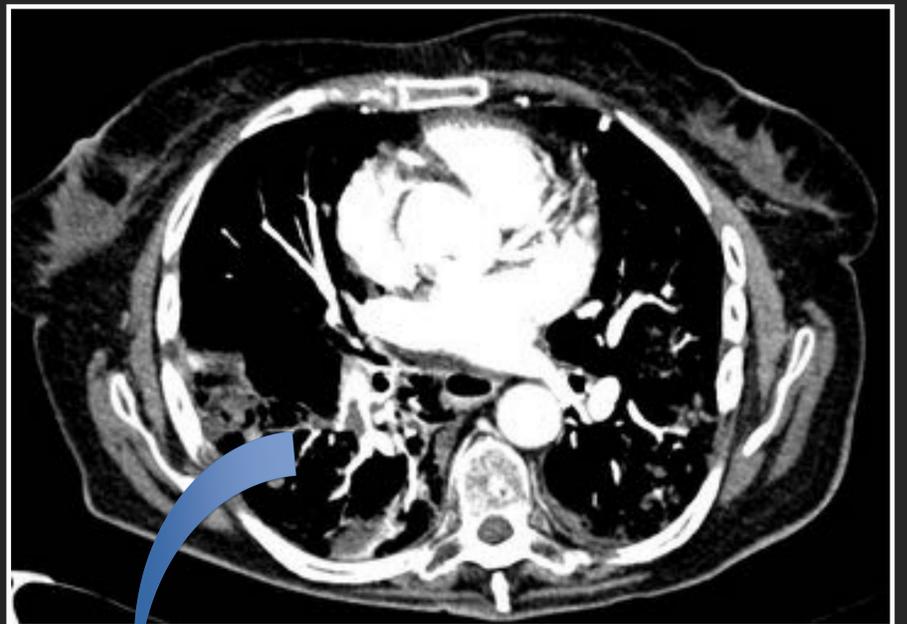
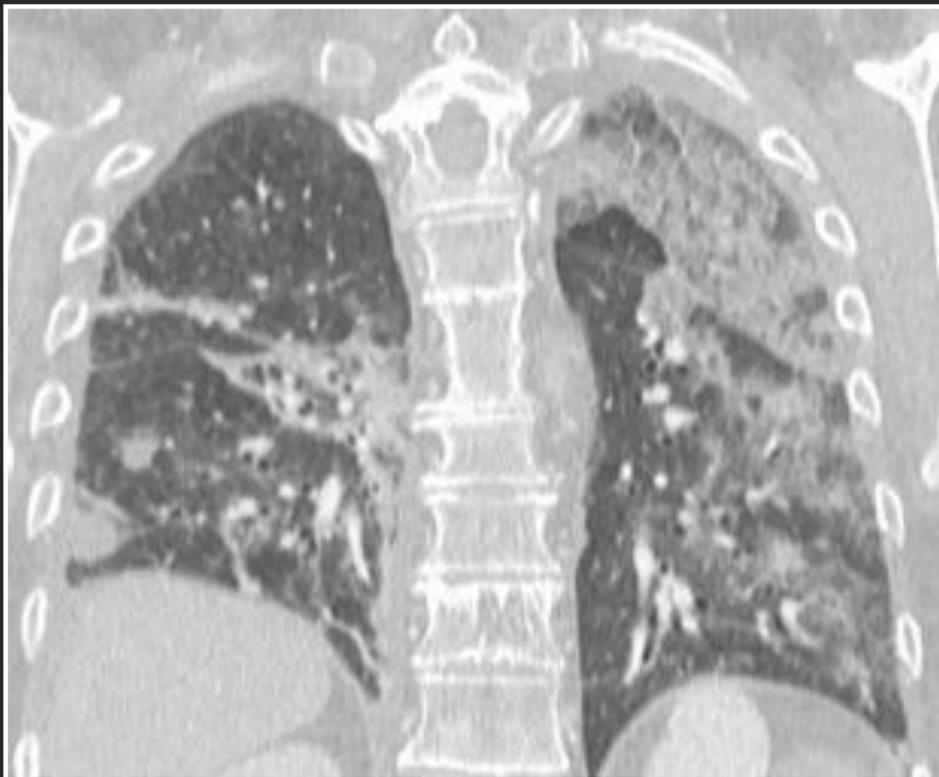
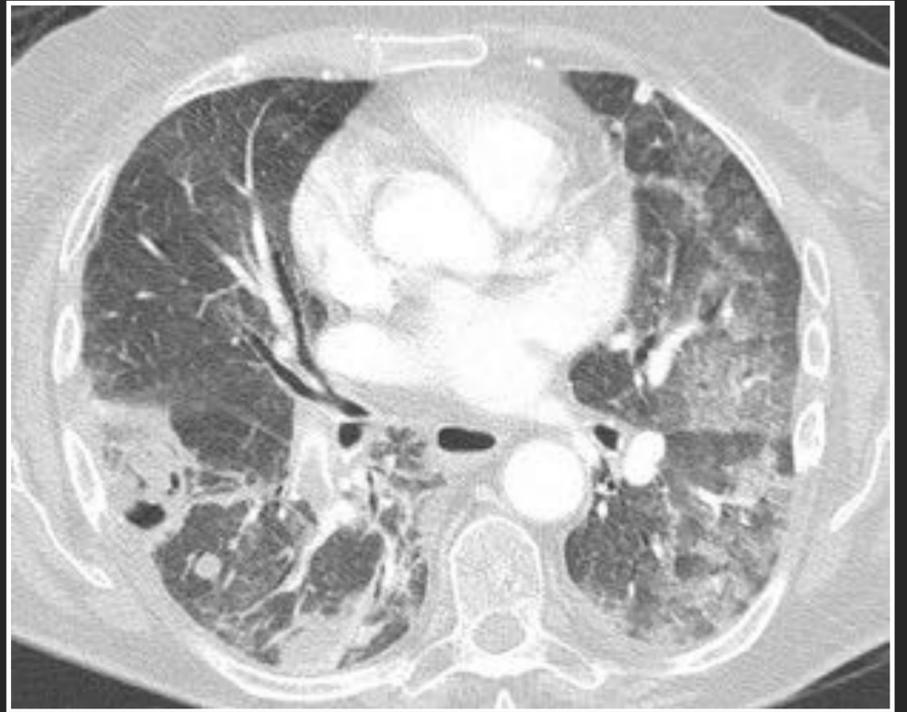
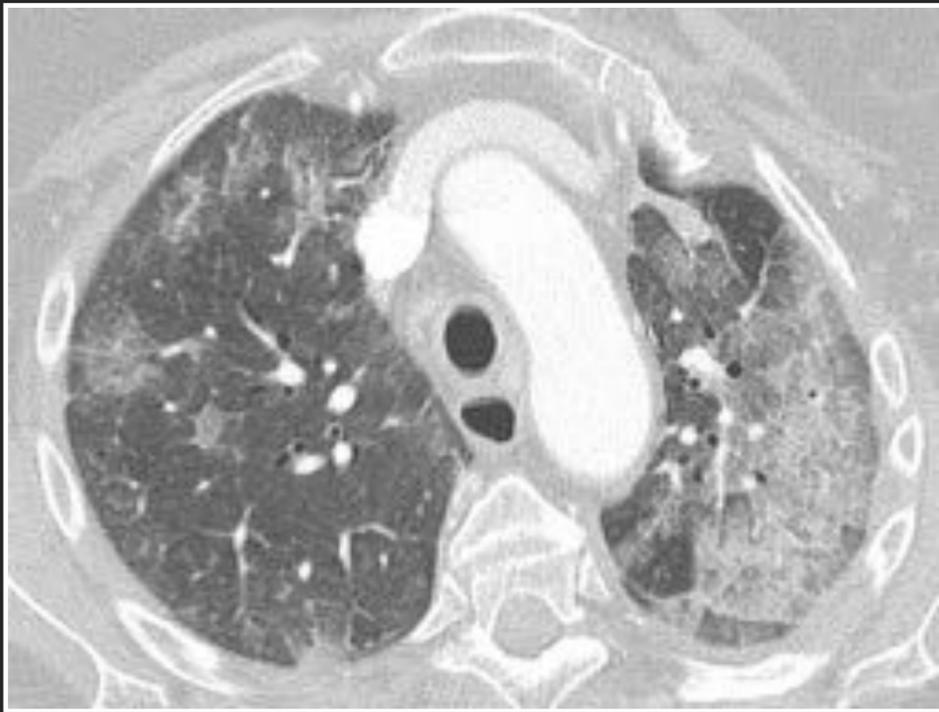


*Figura 6:* Varón de 85 años con CCR avanzado con afectación ósea en tratamiento con Sunitinib.

En la TC se observa un defecto de repleción central en la arteria lobar inferior derecha (**flecha amarilla** y ampliado en el corte sagital) compatible con tromboembolismo pulmonar agudo. En el corte axial se observa también una de sus múltiples metástasis pulmonares (**flecha roja**).

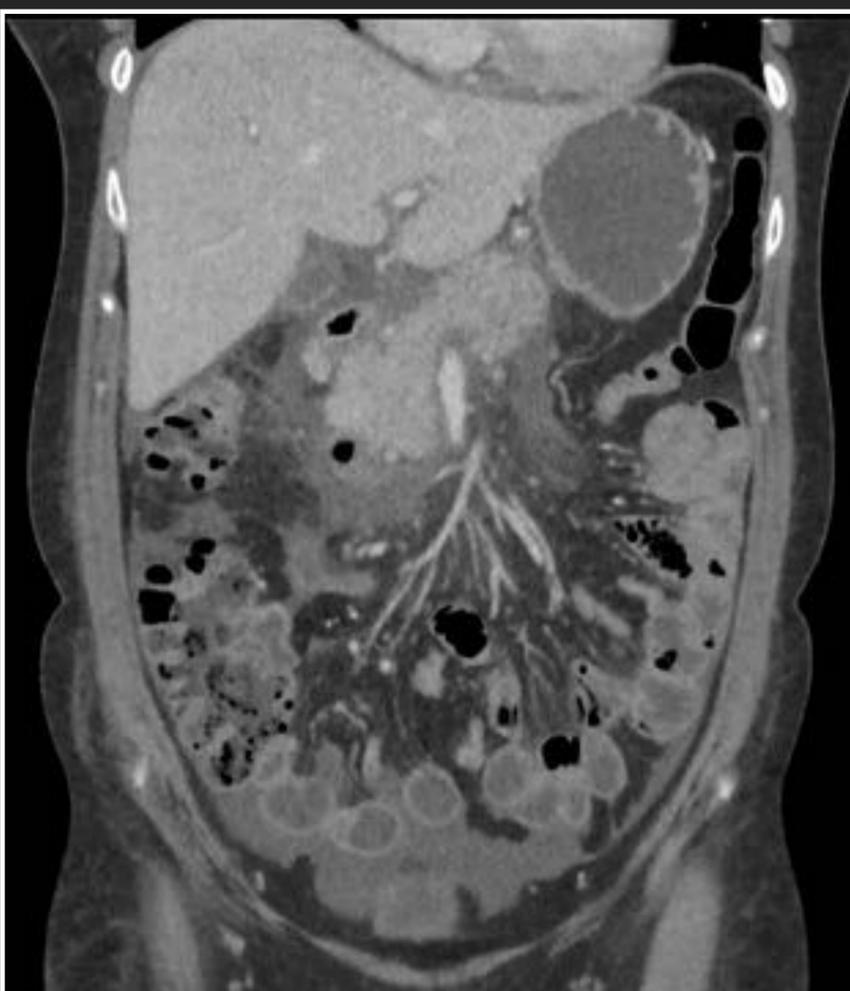
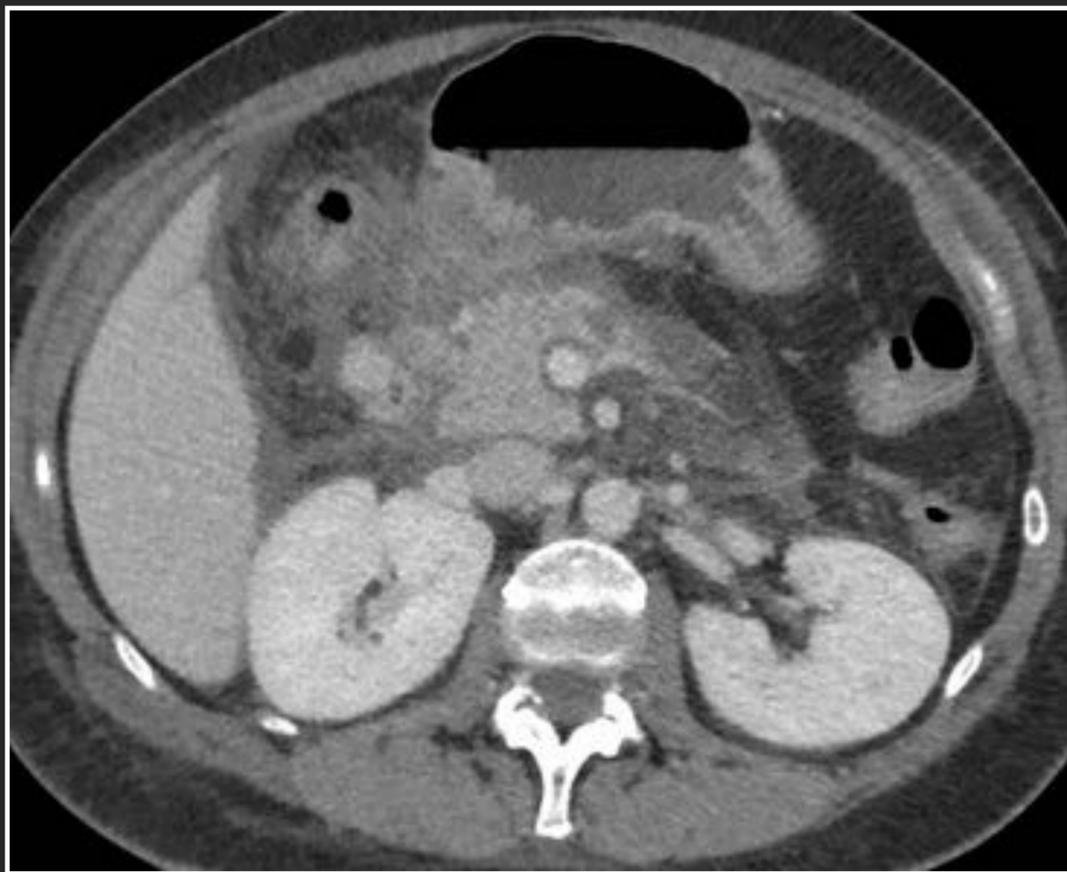
### 5.1.2. Toxicidades asociadas a imTOR (Temsirrolimus, Everolimus):

- La **neumonitis** es una conocida complicación asociada a los imTOR:
  - Normalmente ocurre durante los **primeros 6 meses** del tratamiento y es más frecuente con Everolimus que con Temsirrolimus [16, 17].
  - En la **TCAR** lo más común son las opacidades en vidrio deslustrado y los engrosamientos septales inter y/o intralobulillares de predominio basal y periférico. En casos más avanzados podemos encontrarnos áreas de consolidación multifocales (*figura 7*). Aproximadamente un cuarto de estos pacientes son asintomáticos [16, 18].
  - Los Criterios Terminológicos Comunes para los Efectos Adversos según el Instituto Nacional del Cáncer se aplicarían de esta manera en la neumonitis asociada a imTOR: grado 1 (asintomático), grado 2 (sintomático: limitando las actividades instrumentales para la vida diaria), grado 3 (síntomas severos: limitando las actividades básicas de la vida diaria), grado 4 (amenazante para la vida, con compromiso respiratorio) y grado 5 (muerte). En el caso de la neumonitis, los estudios evidencian que los **grados 1 y 2 pueden continuar con el fármaco**, si bien dependiendo del impacto clínico puede reducirse la dosis en el caso de los grado 2. En los **grado 3 y 4 se debe interrumpir el tratamiento y administrar corticoesteroides** [16].



*Figura 7:* Mujer de 79 años con CCR estadio IV en tratamiento de tercera línea con Everolimus que ingresa por aumento de disnea progresiva asociada a desaturación y mucositis orofaríngea. Se realiza TC observando extensas áreas de vidrio deslustrado en ambos campos pulmonares con alguna pequeña zona de consolidación compatible con neumonitis. Además se aprecia un defecto de repleción en la arteria lobar inferior derecha compatible con TEP agudo (ampliado).

- La **enteritis** es una complicación menos frecuente, con hallazgos en la TC de engrosamiento mural del intestino y pequeña cantidad de ascitis.
- También en este caso pueden asociarse **colecistitis** o **pancreatitis** (*figura 8*).

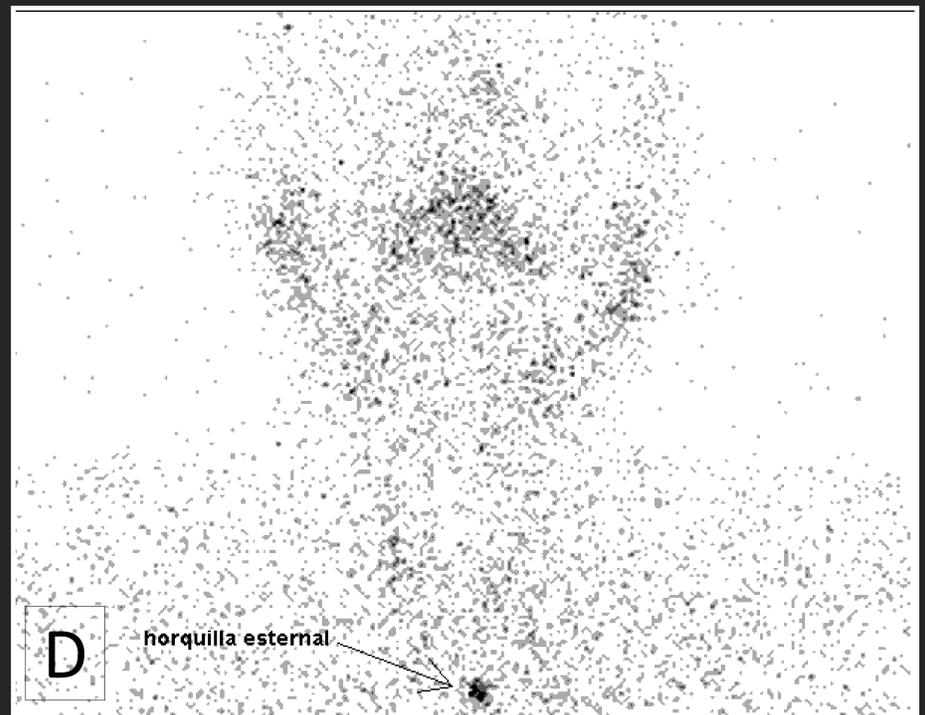
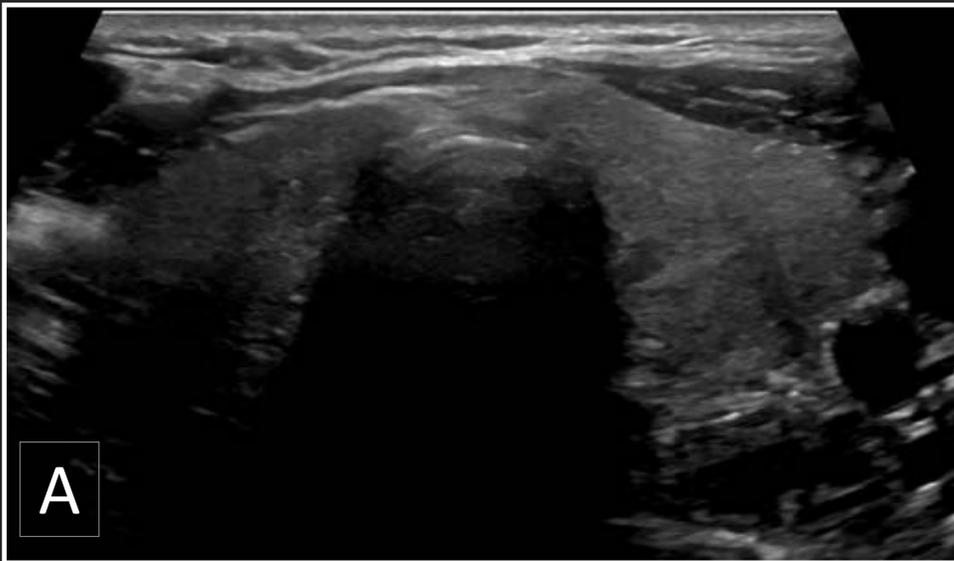


*Figura 8:* Mujer de 44 años con pancreatitis asociada a tratamiento con Everolimus. Se observan abundantes cambios inflamatorios peripancreáticos y líquido libre intraabdominal.

## 5.2. Toxicidades asociadas a la inmunoterapia:

- Los inmunoterápicos eliminan una inhibición sobre la respuesta inmune pudiendo potenciar fenómenos autoinmunes en todo el cuerpo.
- Como se refleja en la tabla 2, los efectos adversos principales asociados a la inmunoterapia (EAAI) son muy diversos.
- Aunque los efectos secundarios causados por los medicamentos **anti-CTLA-4** y **anti-PD-1/PD-L1** son similares, **su incidencia difiere**.
  - En un metanálisis donde se recogieron todas las revisiones publicadas en MEDLINE sobre los EAAI, se acabaron incluyendo 73 ensayos clínicos, describiendo una mayor incidencia de efectos adversos asociados a anti-CTLA-4, menor con anti-PD-1, y ligeramente menor aún con anti-PD-L1 [19].
  - Una revisión reciente de los datos publicados sobre los EAAI en estudios en fase II y III resume incidencias de toxicidades grado 3 y 4 del 20-30% con Ipilimumab, 10-15% con Nivolumab y Pembrolizumab, y 55% con la combinación de Ipilimumab y Nivolumab [20]. Además hace referencia a que las complicaciones asociadas al Ipilimumab son dosis dependientes, mientras que las relacionadas con los antagonistas PD-1/PD-L1 son dosis independientes [20, 21].

- Se ha visto que los anti-CTLA-4 se asocian más frecuentemente a erupción cutánea, colitis e hipofisitis entre otros. Por el contrario, con los anti-PD-1 y anti-PD-L1 veremos con mayor frecuencia neumonitis, hepatitis, hipotiroidismo o artralgias [20, 21, 22, 23].
- Los EAAI más frecuentemente descritos son los dermatológicos (**erupción, prurito...**) [21].
- En cuanto a los endocrinológicos, los más frecuentes son el **hipotiroidismo** y la **hipofisitis**. Ésta última se asocia sobre todo a Ipilimumab, y aparece con más frecuencia cuanto mayor es su dosis, pudiendo llegar a amenazar la vida del paciente. En la imagen veremos aumento del tamaño de la hipófisis con realce de ésta [23, 24]. También están descritas la tiroiditis (*figura 9*) [25] o la insuficiencia adrenal.
- Los gastrointestinales típicos son la **diarrea** y la **colitis**, pudiendo ser grave si asocia diarrea sanguinolenta o evoluciona a una perforación intestinal. Se describen 3 patrones de colitis asociada a la inmunoterapia en la imagen: colitis difusa, colitis segmentaria asociada a diverticulitis, y colitis segmentaria sin diverticulitis (*figura 10*) [21, 23].
- La **hepatitis** puede ser asintomática o llegar a provocar aumento de las transaminasas, ictericia, fiebre, fatiga... En la TC y RM veremos hepatomegalia, edema periportal, adenopatías periportales... Estos hallazgos son bastante inespecíficos, por lo que habrá que descartar otras causas compatibles con el cuadro clínico [21, 23].

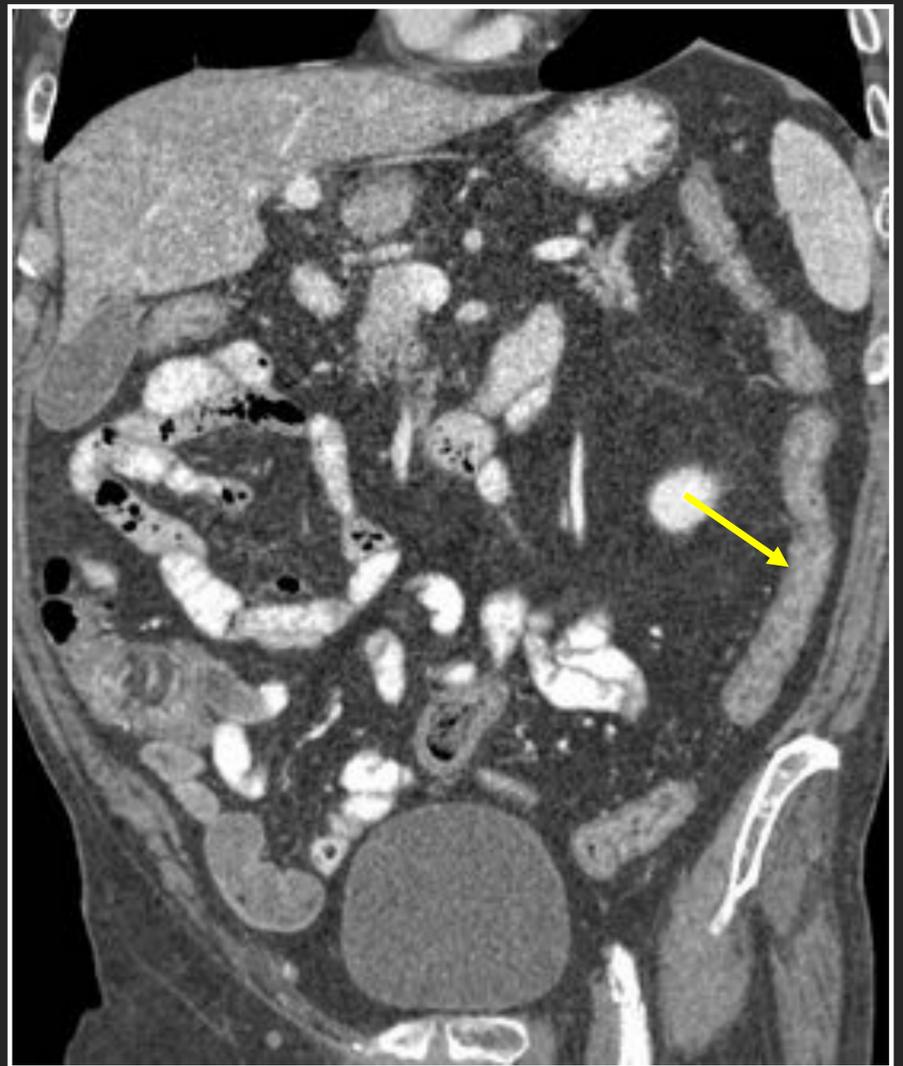
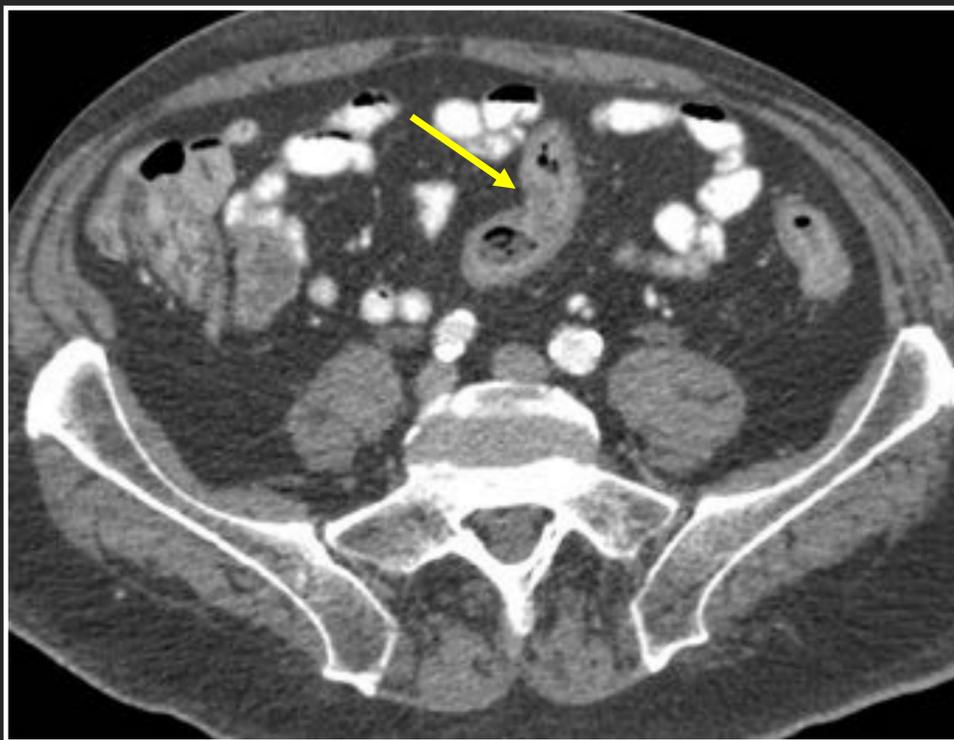
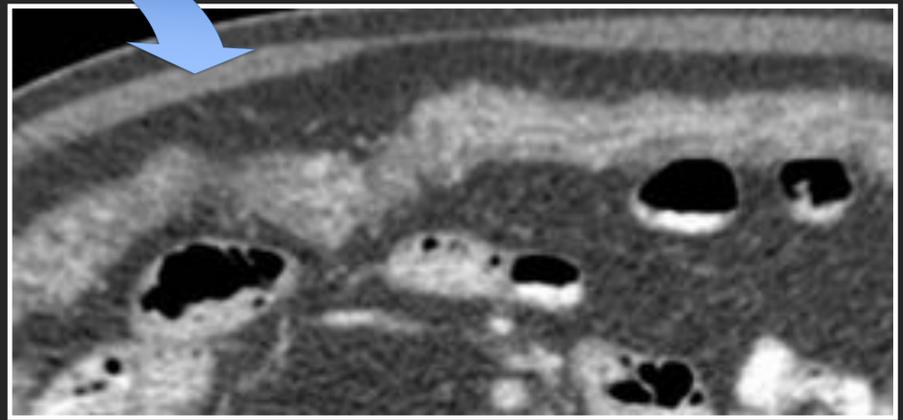
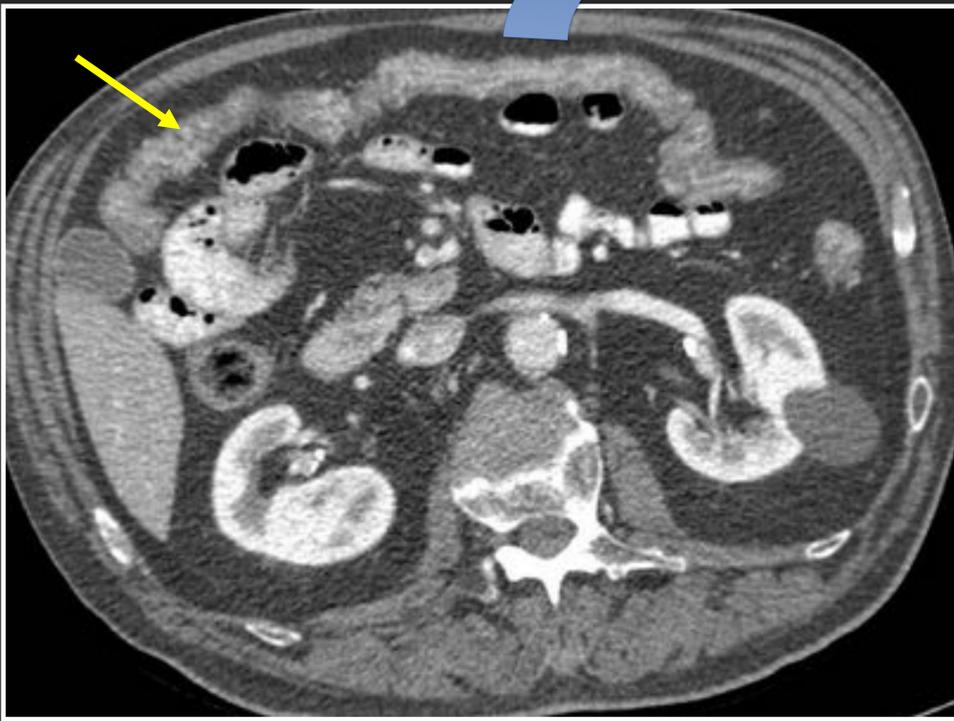


*Figura 9:* Varón de 60 años que tras 4 meses con Nivolumab presenta pérdida de 4 kg de peso, mayor intolerancia al calor, nerviosismo y aumento de la sudoración. La analítica sanguínea muestra valores de hipertiroidismo.

Se le realizó ecografía tiroidea (A y B) visualizándose ligera dishomogeneidad de la ecoestructura parenquimatosa y algún pequeño nódulo esponjiforme, uno de ellos con calcificación en rueda de carro de 5 mm, sugiriendo como posibilidad diagnóstica una tiroiditis.

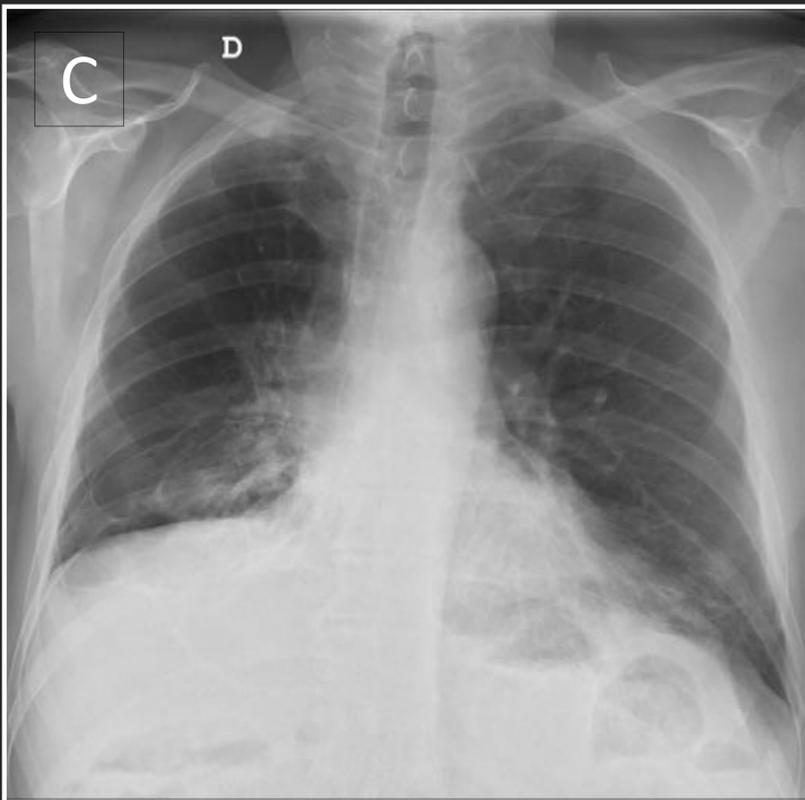
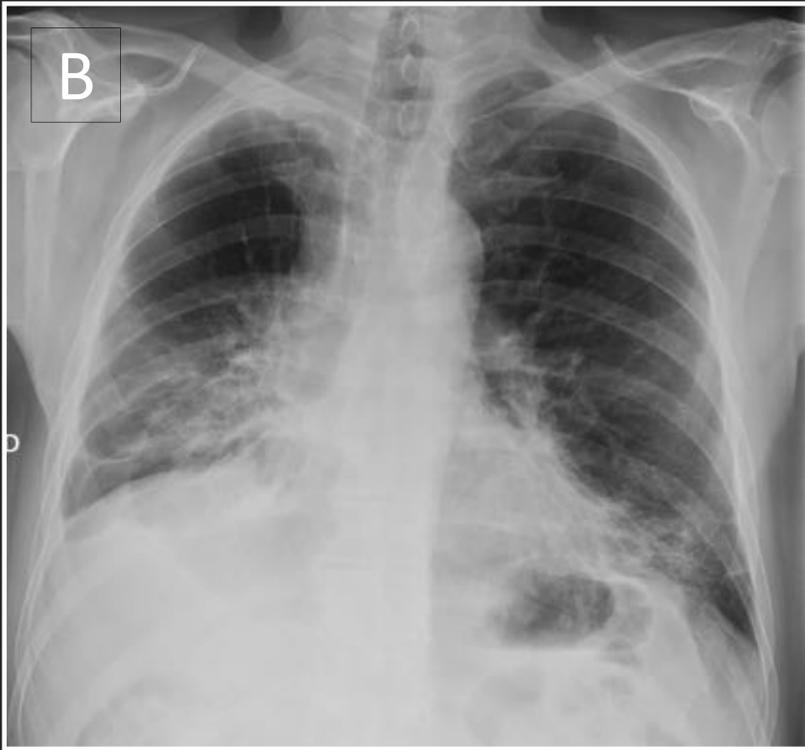
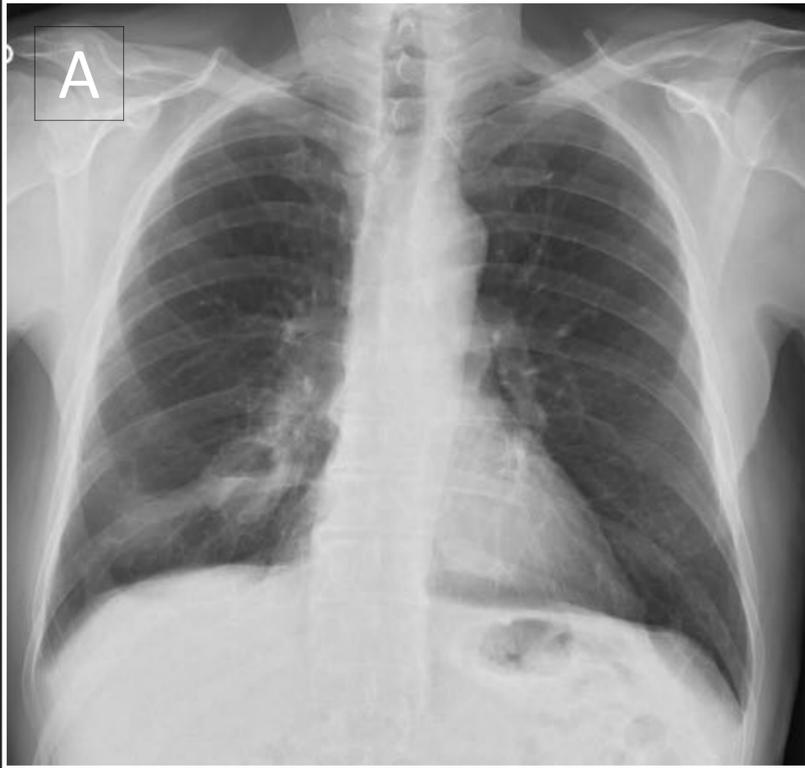
Posteriormente se realizó una gammagrafía tiroidea (C y D) donde se objetivó una hipocaptación global del radiotrazador, con distribución homogénea y sin imágenes nodulares, compatible con el diagnóstico de sospecha.

El diagnóstico final fue de tiroiditis silente por Nivolumab.



*Figura 10:* Paciente en tratamiento de 3ª línea con Nivolumab que presenta diarreas y refiere episodio febril. La TC muestra leve engrosamiento parietal difuso con aumento del realce mucoso a nivel del marco cólico (flechas amarillas), desde transverso hasta recto, compatible con colitis.

- Aunque la **neumonitis** no es muy frecuente, es especialmente preocupante por su potencial letalidad [9, 23] y la observamos con mayor frecuencia asociada a los anti-PD-1 como el Nivolumab.
  - Radiológicamente no se diferencia de la neumonitis asociada a imTOR, y al igual que en éstos la mayoría son casos leves o moderados y se resuelven retirando el fármaco y/o iniciando tratamiento corticoesteroideo (*figura 11*).
  - En un estudio recientemente publicado donde se recogen datos de 10 ensayos clínicos de pacientes con cáncer en tratamiento con Nivolumab, se han descrito cuatro patrones de TC en los pacientes con pneumonitis inducida por el tratamiento: neumonía organizada criptogenética (65%), neumonía intersticial no específica (15%), neumonitis por hipersensibilidad (10%), y neumonía intersticial aguda / síndrome de distrés respiratorio agudo (10%) [26].



*Figura 11:* Varón de 66 años en tratamiento con Nivolumab.

A.Enero 2017: Rx tórax PA : se aprecian cambios postradioterapia previa en LID.

B.Diciembre 2017: En la Rx de Tórax PA se observan aumentos de densidad en ambos campos pulmonares inferiores no visualizados en Rx previa. En la TCAR se identifican áreas en vidrio deslustrado con algún foco de condensación en LM, LID y LII, compatible con neumonitis asociada a Nivolumab.

C.Enero 2018: Rx Tórax PA: tras tratamiento corticosteroideo se aprecia mejoría radiológica respecto a Rx previa.

# Conclusiones

- El conocimiento de la patogénesis del CCR ha propiciado un nuevo y amplio espectro de fármacos para su tratamiento.
- Los efectos adversos de estos anticancerígenos deben ser conocidos por el radiólogo para evitar errores de interpretación y conseguir un correcto diagnóstico.
- La mayoría de las toxicidades son asintomáticas o no implican gran impacto clínico en el paciente. En los casos en los que lo haga, suele resolverse con la retirada del fármaco o con tratamiento corticoesteroideo.
- Dado el aumento del uso de estas nuevas terapias en diferentes cánceres la incidencia de estas toxicidades aumentará y probablemente se descubrirán nuevos efectos adversos asociados. El uso del Nivolumab se aprobó a finales del 2015 por lo que es probable que con el paso del tiempo conozcamos mejor sus implicaciones en el tratamiento.
- Atribuir los síntomas y signos de los pacientes a toxicidades del tratamiento puede no ser fácil, por lo que una cercana **colaboración multidisciplinar** es imprescindible.

# Bibliografía

1. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, et al. Guía clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology 2010.
2. Acosta-Jiménez E, Jerónimo-Guerrero D, Macías-Clavijo M, et al. Carcinoma de células renales: factores patológicos pronósticos, estadificación y clasificación histopatológica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(4): 454-65.
3. Xiaoyan Bai, Chin-Lee Wu. Renal Cell Carcinoma and Mimics: Pathologic Primer for Radiologists. AJR. 2012; 198: 1289-1293.
4. Shinagare AB, Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, et al. Advanced Renal Cell Carcinoma: Role of the Radiologist in the Era of Precision Medicine. Radiology. 2017 Aug; 284 (2).
5. Hirsch MS, Signoretti S, Dal Cin P, et al. Adult Renal Cell Carcinoma: A Review of Established Entities from Morphology to Molecular Genetics. Surg Pathol Clin. 2015 Dec; 8(4):587-621.
6. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg OW. Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. European Urology Supplements. 2012 Aug; 11(3): 52-59.
7. Voss MH, Molina AM, Motzer RJ. mTOR inhibitors in Advanced Renal Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2011 Aug; 25(4): 835-852.
8. Ariztizábal AF, Cajigas JA, Quiroga W, et al. Nuevos agentes terapéuticos en cáncer renal avanzado. Urol Colom 2008; 17(1): 43-54.
9. Wang GX, Kurra V, Gainor JF, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. RadioGraphics 2017; 37: 2132-2144

10. Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, et al. Feasibility assessment of patients reporting of symptomatic adverse events in multicenter cancer clinical trials. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 16.
11. Shinagare AB, Howard SA, Krajewski KM, et al. Pneumatosis intestinalis and bowel perforation associated with molecular targeted therapy: an emerging problema and role of radiologists in its management. *AJR AM J Roentgenol* 2012;199(6):1259-1265.
12. Howard SA, Krajewski KM, Thorton E, et al. Decade of molecular targeted therapy: abdominal manifestations of drug toxicities – what radiologist should know. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(1):58-64.
13. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* 2010;79(1-2):27-38.
14. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10(10):967-974.
15. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2280-2285.
16. Albiges L, Chamming's F, Duclos B, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(8):1943–1953.
17. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, et al. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1519–1524.
18. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1750-1756.

19. El Osta B, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cáncer trials. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2017 nov; 199:1-12
20. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44: 51-60.
21. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAE) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
22. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Annals of Oncology* 2017;28:2377-2385.
23. Widman G, Nguyen VA, Plaickner J, et al. Imaging Features of Toxicities by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Radiol Rep.* 2017;5:59.
24. Gonzalez-Rodriguez E, Rodríguez-Abreu D, on behalf of the Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitor: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The oncologist* 2016;21:1-13.
25. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A case Series Study. *Thyroid.* 2017 Jul;27(7):894-901.
26. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(24):6051-6060