



TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RIÑÓN Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Trabajo Fin de Grado, Convocatoria Junio 2019

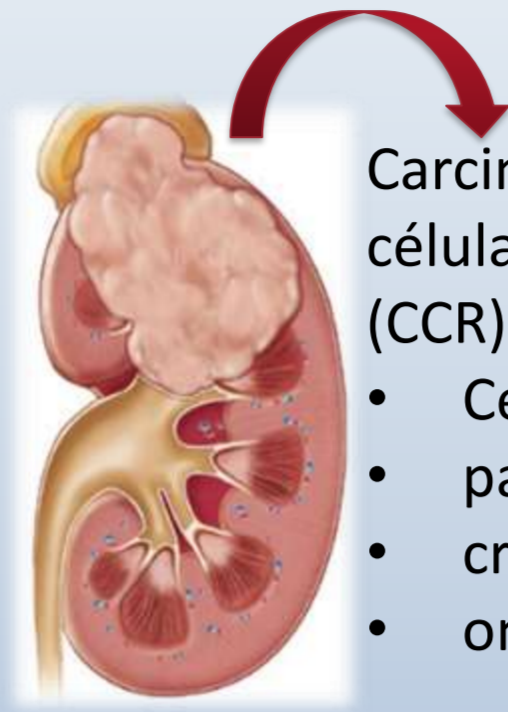
Olga de Ágreda San José

INTRODUCCIÓN

El **cáncer renal** no es una única enfermedad, comprende diferentes tipos de cánceres que ocurren en el riñón con distintas histologías y mutaciones en distintos genes.

El más común el **carcinoma de células claras renales:**

- Surge en las células del epitelio renal
- Debido mayormente a mutaciones espontáneas en el gen VHL.
- Supone el 5% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer, siendo el 50% de los casos detectados por casualidad y presentando hasta en el 30% de los casos enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico.



Carcinoma de células renales (CCR) 85%

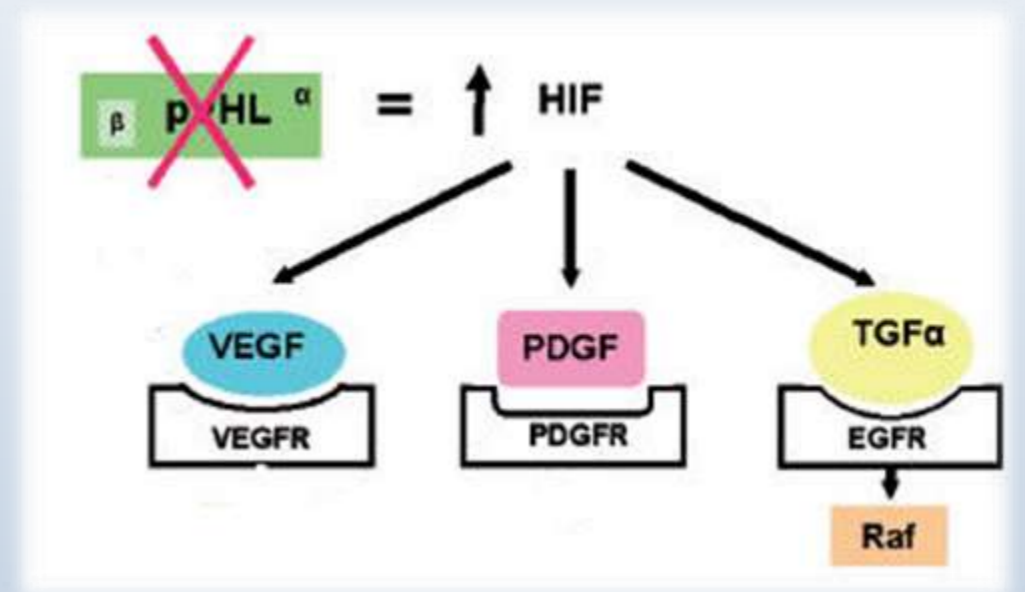
- Células claras
- papilar
- cromóforo
- oncocitoma

Fisiopatología de la enfermedad

La **proteína VHL** (producto final del gen VHL) es supresora de tumores → Impide la transcripción de los genes que codifican proteínas angiogénicas e implicadas en la progresión tumoral:

- factor de necrosis tumoral (TGF α)
- factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
- factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF β)

Si se pierde → cooperatividad patológica entre las células del CCR y vascularización adyacente.



Conclusión: las vías que regula VHL son estudiadas como potenciales objetivos de terapias contra CCR.

OBJETIVOS

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

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han empleado bases de datos como: **PubMed, UpToDate y Medline** de donde se han recogido artículos y revisiones científicas, además de la consulta de páginas especializadas en oncología.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El cáncer renal se estadifica con el sistema TNM (tumores, ganglios y metástasis) del American Joint committee on cancer AJCC), dando lugar a 4 estadios, siendo el tratamiento de elección en los primeros la extirpación quirúrgica del tumor y reservando el tratamiento farmacológico para el estadio IV de la enfermedad, en la cual la enfermedad provoca metástasis a distancia

1 Tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica (estadio IV)

a. Terapia dirigida anti-VEGF/VEGFRs	ITK del VEGF: sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, cabozantinib, lenvatinib+everolimus, tivozanib. IVEGF: Bevacizumab+ INF α
b. Terapia dirigida hacia mTOR	Inhibidores mTOR: temsirolimus, everolimus
c. Inmunoterapia activa	Citoquinas: INF α , IL2 ICI: Nivolumab ICI en combinación: ipilumab+nivolumab

2 Algoritmo del tratamiento del cáncer renal metastático

Tratamiento de primera línea en pacientes de:

Riesgo favorable	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Estándar: Sunitinib Pazopanib Bebacizumab Tivozanib	Estándar: Nivolumab+Ipilimumab	Estándar: Nivolumab+Ipilimumab
Opción: Altas dosis de IL2 Bevacizumab+bajas dosis de IFN	Opción: Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Tivozanib Bevacizumab + IFN	Opción: Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Temsirolimus

3 Nueva inmunología aplicada a la enfermedad y sus dianas terapéuticas

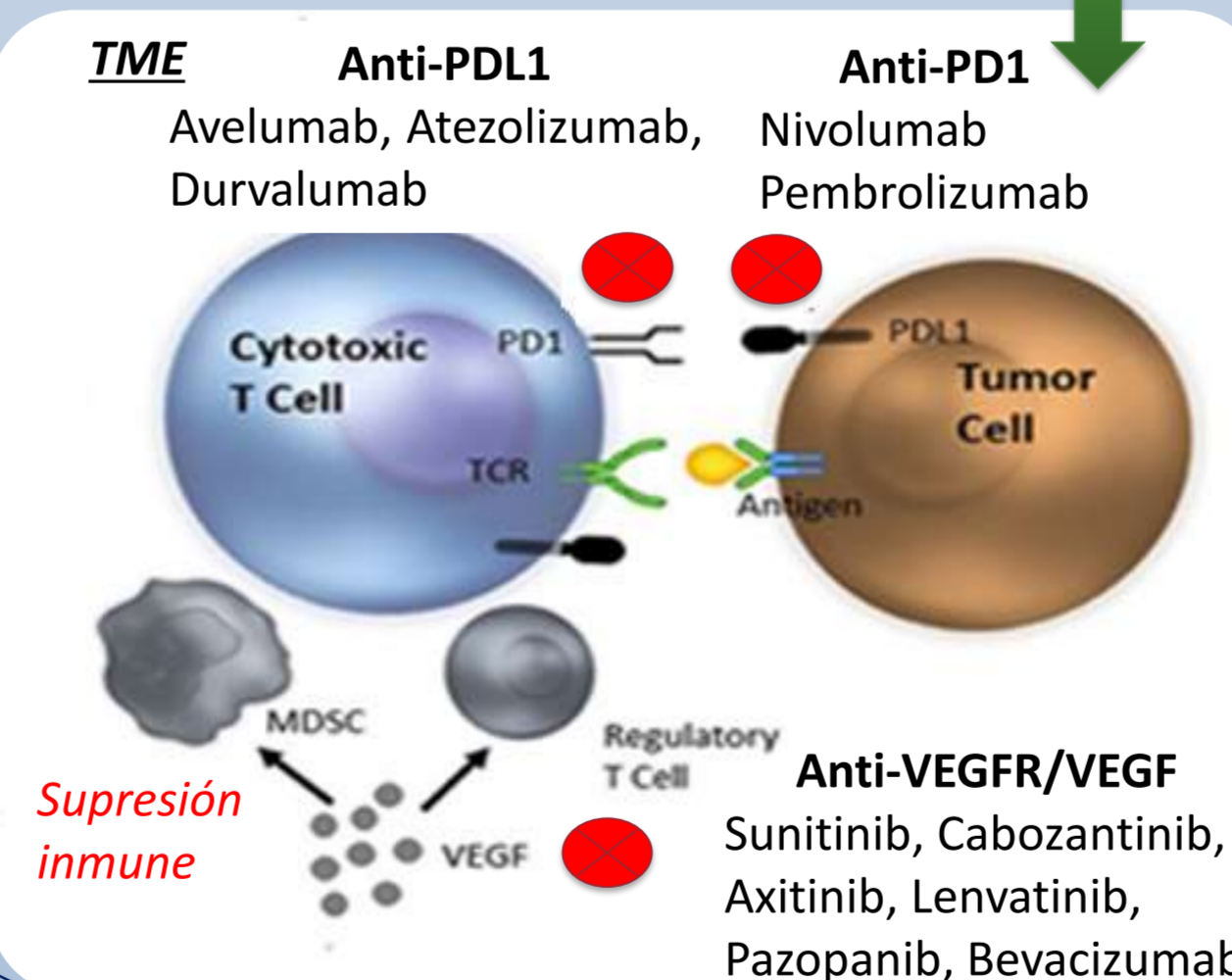
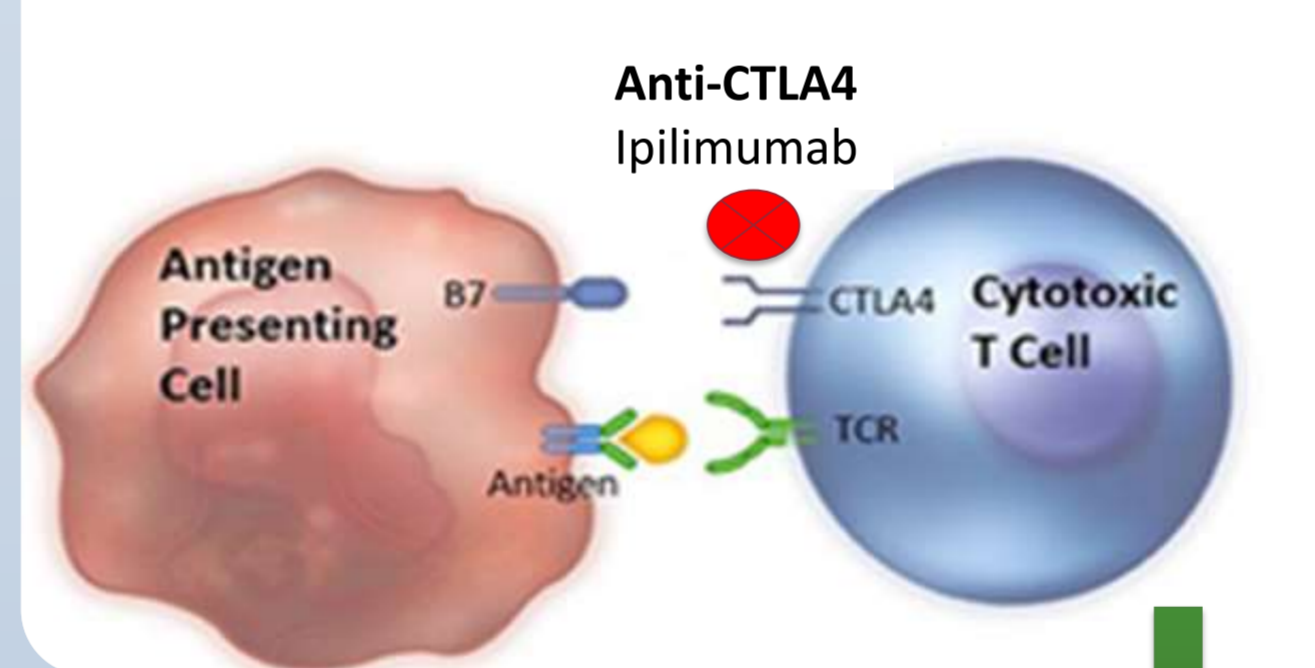
NUEVOS ICI (Inhibidores de puntos de control inmune)

- ❑ CCR → atrae distintas poblaciones de células inmunes al microambiente tumoral (TME) y las desactiva mediante mecanismos de tolerancia o puntos de control inmune.
- ❑ ICI → Anticuerpos que se unen a estos puntos:
 - **pembrolizumab y nivolumab** → inhibidores del receptor de muerte programada (PD-1)
 - **atezolizumab, durvalumab y avelumab** → inhibidores del ligando del receptor de muerte programada (PD-L1)
 - **Ipilimumab** → inhibidor del receptor citotóxico del antígeno 4 de los linfocitos T (CTLA-4).

COMBINACIONES IVEGF/ICI

Fármaco experimental	Nombre del ensayo en curso
Lenvatinib+pembrolizumab ó lenvatinib+everolimus	Clear
Bevacizumab+atezolizumab	IMmotion 151
Axitinib+avelumab	Javelin Renal 101
Axitinib+ pembrolizumab	Keynote 426
Cabozantinib+nivolumab	CheckMate 9ER

Eventos inmunes centrales



CUESTIONES que surgen a raíz de éstos

1. ¿Por qué asociarlos?

- Inhibe la angiogénesis, la cual influye en el infiltrado de células inmunes en el TME
- inhibe la maduración de células detriticas → disminuye la presentación de antígenos
- Aumenta el reclutamiento de MDSC y células T reguladoras
- Inhibe el desarrollo de células T en el TME

Al inhibir el eje VEGF se revierte la supresión inmune

2. ¿Qué problemas principales presentan?

- × Falta de ensayos cara a cara entre las combinaciones.
- × Efectos adversos graves.
- × Criterios de evaluación de resultados poco específicos
- × Falta de biomarcadores predictores de la respuesta al tratamiento

3. ¿Cuál es la mejor combinación?

- Las mejores tasas de respuesta se obtuvieron con **axitinib/avelumab** y **axitinib/pembrolizumab**
- Decantación actual → combinación dual ICI: **Nivolumab+Ipilimumab** (Ensayo CheckMate 214)

CONCLUSIONES

Abordaje desde distintas estrategias farmacológicas, con un total de **14 fármacos** aprobados.

Elección según **algoritmos de tratamiento** establecidos, los cuales están determinados por el grupo pronóstico al que pertenece el paciente

Cambio drástico en las pautas de tratamiento en los últimos 12 años:

Desde la incorporación de terapia antiVEGF: pazopanib, sunitinib y cabozantinib.



Hasta ICI: Nivolumab+ipilimumab.

Combinaciones VEGF/ICI en primera línea:

- datos prometedores y de gran potencia.
- Dan lugar a cuestiones → necesaria investigación adicional
- Reto futuro: selección del régimen terapéutico óptimo y secuenciación correcta de los pacientes con CCRm

BIBLIOGRAFÍA REPRESENTATIVA

- Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet (London, England) [Internet]. 2009 Mar 28 [cited 2019 May 12];373(9669): 1119–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269025>
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;(February):1–15
- Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González Del Alba A, Duran I. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review. Cancer Treat Rev [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 May 12];60:77–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898679>
- Labriola MK, Batich KA, Zhu J, McNamara MA, Harrison MR, Armstrong AJ, et al. Immunotherapy Is Changing First-Line Treatment of Metastatic Renal-Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer [Internet]. 2019;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.01.017>
- Kammerer-Jacquet S-F, Deleuze A, Saout J, Mathieu R, Laguerre B, Verhoest G, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci [Internet]. 2019;20(7):1692. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/7/1692>
- Amin A, Hammers H. The Evolving Landscape of Immunotherapy-Based Combinations for Frontline Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Front Immunol [Internet]. 2018 [cited 2019 May 12];9:3120. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30687324>