



Manejo actual del carcinoma de células renales metastásico (CCRm) con fármacos dirigidos: bases moleculares y tratamientos disponibles

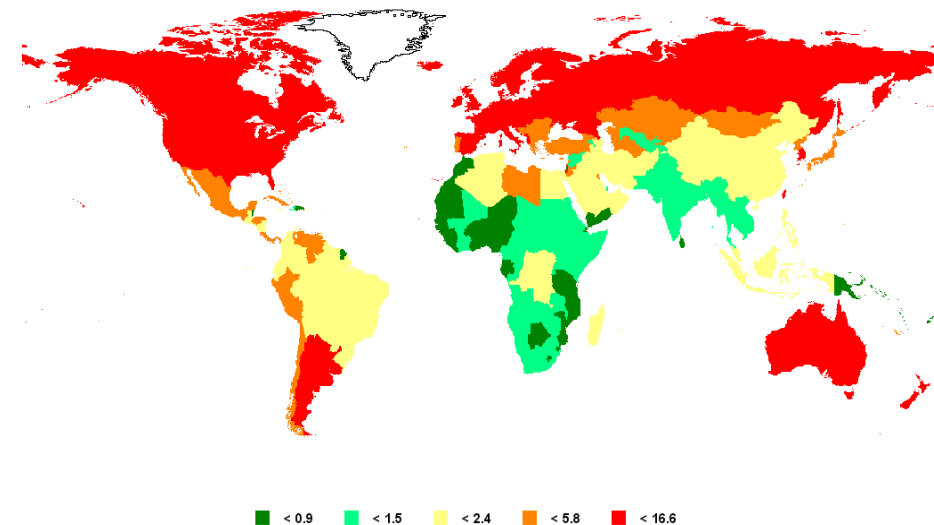
Natàlia Creus Baró
Farmacéutica Especialista, BCOP
Hospital Clínic de Barcelona

Epidemiología



- Global: 15 tipo de cáncer más común
- El cáncer renal es:
 - Es más prevalente en países desarrollados
 - Más común en hombres
 - Más común en pacientes con edad avanzada, pero diagnosticado en todas las edades
- Se diagnostican > 273.500 nuevos casos/año en todo el mundo (GLOBOCAN 2008)

Distribución global del cáncer renal



GLOBOCAN 2008 (IARC) - 7.9.2011

Incidencia ajustada por edad/100,000 habitantes

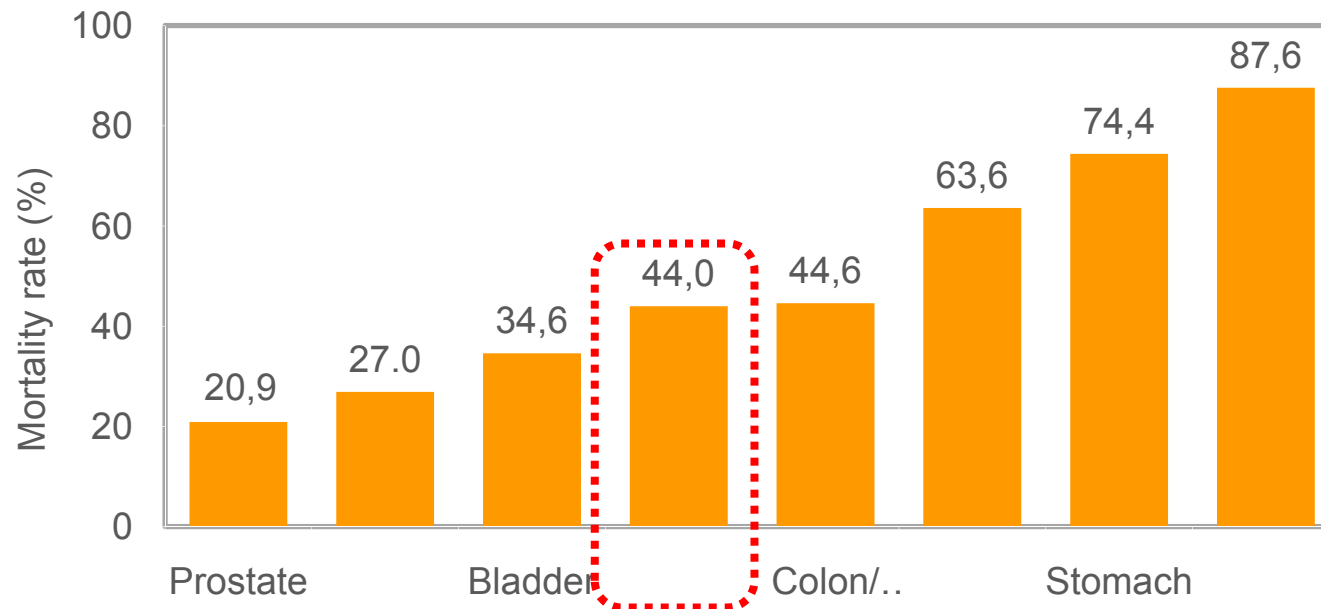
Epidemiología



- En Estados Unidos (EU) en 2012:
 - 64770 nuevos casos, 13560 muertes
- La mayor incidencia en EU i Países Escandinavos
- Raramente se diagnostica en pacientes de menos de 40 años y la incidencia es máxima en la séptima-octava década de la vida



Epidemiología



- En Europa, aproximadamente un 40% de los pacientes con cáncer renal mueren de dicha enfermedad

Etiología y patogénesis



- Etiología
 - Desconocida
- Patogénesis (carcinoma células renales (CCR))
 - Anormalidad citogenética clásica: pérdida del brazo corto del cromosoma 3 (entre 3p14-3p26)
 - Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VLH)
 - Múltiples anormalidades genéticas asociadas a mal pronóstico

Fisiopatología



>75-85%
carcinomas
de células
claras

80-85%
carcinoma de
células renales
(CCR)

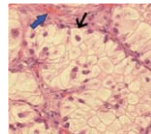
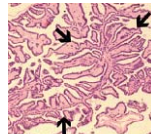
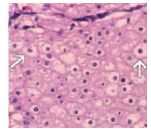
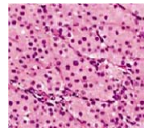
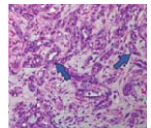
>85% se
originan en
el epitelio
renal de los
túbulos
proximales

Cáncer
renal

Otros:
carcinoma
células
transicionales,
etc..

Fisiopatología CCR



Subtype	Prevalence ^{1,2}	Tumour features ²	Microscopic features ^{3,4}
Clear cell carcinoma	70–85%	Tumour mass is multicoloured, with a predominantly yellow surface with white or grey foci	
Chromophilic (papillary) carcinomas	10–15%	Tumour masses show extensive greasy brown central necrosis	
Chromophobic carcinomas	2–6%	One or more solid tumour nodules with a slightly lobulated surface and the cut surface appears orange	
Oncocytomas	2–5%	Solitary, well circumscribed, slightly lobulated solid tumours with a tan-brown cut surface	
Collecting duct tumours (Bellini's duct)	1%	Tumours localized in the renal medulla and white coloured	

1.Motzer *et al.* *N Eng J Med* 1996;335:865–75.

2.van den Berg and Storkel. Available from: <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/RenalCellCarcinID5021.html> (Last accessed September 2011).

3.Prasad *et al.* *Radiographics* 2006;26:1795–1806.

4.Brunelli *et al.* *Mod Pathol* 2005;18:161–9.

Factores de riesgo CCR



DEMOGRÁFICOS

- Edad
- Sexo

ESTILO de VIDA

- Fumar (x2)
- Obesidad
- Hipertensión (hombres)

GÉNÉTICOS/HEREDITARIOS

- Enfermedad de VHL
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Birt-Hogg-Dubé's

OTROS

- Historia familiar de cáncer renal (X4)

Prevención/Screening CCR



Incidencia Baja de la Enfermedad,
ausencia de pruebas/test screening
específicos, medidas no
coste/efectivas



Signos y síntomas CCR



- **Síntomas más frecuentes:**
 - Hematuria (50-60%)
 - Dolor en el flanco (30-40%)
 - Triada “clásica”: hematuria, dolor en el flanco, masa en el flanco
- Otros síntomas no específicos:
 - Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso
- Síntomas menos frecuentes (atribuibles a metástasis):
 - Dolor óseo
 - Adenopatías
 - Síntomas pulmonares (disnea,..)
- 25-40% de las masas renales son hallazgos incidentales durante pruebas de imagen abdominales (ultrasonidos, TAC..)

Diagnóstico CCR



- “Dificultades” en el diagnóstico
 - Pacientes con enfermedad en estadios iniciales ASINTOMÁTICOS
 - Cuando los síntomas aparecen, normalmente los pacientes también presentan una gran variedad de signos
- Ultrasonidos, TAC, otras pruebas de laboratorio y analíticas son necesarias para el diagnóstico y el estadiaje del CCR de forma precisa y correcta

Diagnóstico CCR

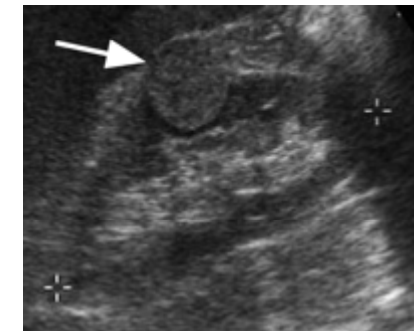


- El aumento del uso de pruebas de imagen ha comportado un incremento en la detección incidental del cáncer renal
- Aproximadamente el 30% de los casos de CCR se diagnostican en una fase avanzada de la enfermedad y metástasis a distancia

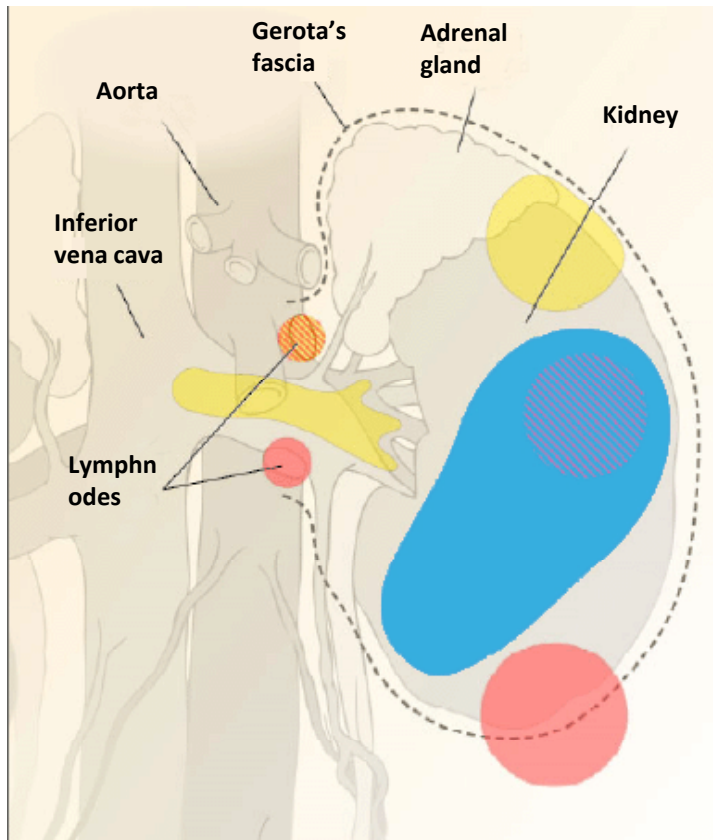
Computed tomography



Ultrasound



Estadiaje CCR



Stage I (5-year survival: 95%)

Tumour <7 cm (greatest dimension) and limited to kidney

Stage II (5-year survival: 88%)

Tumour >7 cm and limited to kidney

Stage III (5-year survival: 59%)

Tumour in major veins or adrenal gland (not beyond Gerota's fascia), and/or 1 regional lymph node involved

Stage IV (5-year survival: 20%)

Tumor beyond Gerota's fascia, >1 regional lymph node involved

Estadíaaje CCR



Primary tumour (T)

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour ≤ 7 cm in diameter and limited to kidney
T1a	Tumour ≤ 4 cm in greatest dimension and limited to kidney
T1b	Tumour ≥ 4 cm but ≤ 7 cm and limited to kidney
T2	Tumour > 7 cm in greatest dimension and limited to kidney
T3	Tumour extends into major veins or invades adrenal gland or perinephric tissues, but not beyond Gerota's fascia
T3a	Tumour directly invades adrenal gland or perinephric tissues, but not beyond Gerota's fascia
T3b	Tumour grossly extends into renal vein, its segmental branches or vena cava below the diaphragm
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above diaphragm or invades wall of vena cava
T4	Tumour invades beyond Gerota's fascia

Regional lymph nodes (N)*

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single regional lymph node
N2	Metastasis in ≥ 1 regional lymph node

*N classification not affected by laterality

Distant metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Estadíaaje CCR



Stage	T Classification	N Classification	M Classification
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
	T3c	N1	M0
Stage IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Curso natural de la enfermedad



- Pacientes con lesiones T1 o T2 confinadas en el parénquima renal que se someten a una nefrectomía radical se curan en un 80% de los casos.
- 20% de los pacientes se diagnostican con afectación ganglionar. La afectación de los ganglios linfáticos o la diseminación extra capsular se asocian con una supervivencia a los 5 años acerca del 60%.
- 20% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al diagnóstico. Los principales sitios de metástasis son: pulmón (50-60%), hueso (30-40%), hígado (30-40%) y SNC (5%). Los pacientes con enfermedad metastásica tienen una supervivencia mediana de 1 año.
- 1-3% de los tumores son bilaterales.

Tratamiento CCR



CIRUGÍA

- “BASE” del tratamiento del CCR
- Nefrectomía RADICAL
 - Resección riñón, glándula renal y grasa peri renal. Ganglios linfáticos regionales para estadiaje
 - Cirugía=curación-> También indicada en enfermedad localmente avanzada
 - Estadío IV-> Paliación de síntomas locales
- Nefrectomía PARCIAL
 - Indicada en pacientes que la cirugía radical resultaría en diálisis permanente
 - Pacientes con tumores bilaterales, riñón único, o si el otro riñón está “amenazado” por otra enfermedad (diabetes mellitus, hipertensión, etc..)
 - En tumores pequeños y localizados (¿CCR multicéntrico?)

Tratamiento CCR



RADIOTERAPIA

- Indicada en pacientes no candidatos a CIRUGÍA
- Paliación en la enfermedad metastásica (metástasis óseas)

Tratamiento CCR



ADYUVANCIA

- El tratamiento adyuvante (post-cirugía) NO ESTÁ INDICADO (ni en pacientes que tengan afectación ganglionar o tumores con resección incompleta)
- Ningún tratamiento sistémico ha demostrado reducción del riesgo de recaída
- ¿Papel de los agentes dirigidos en este contexto?

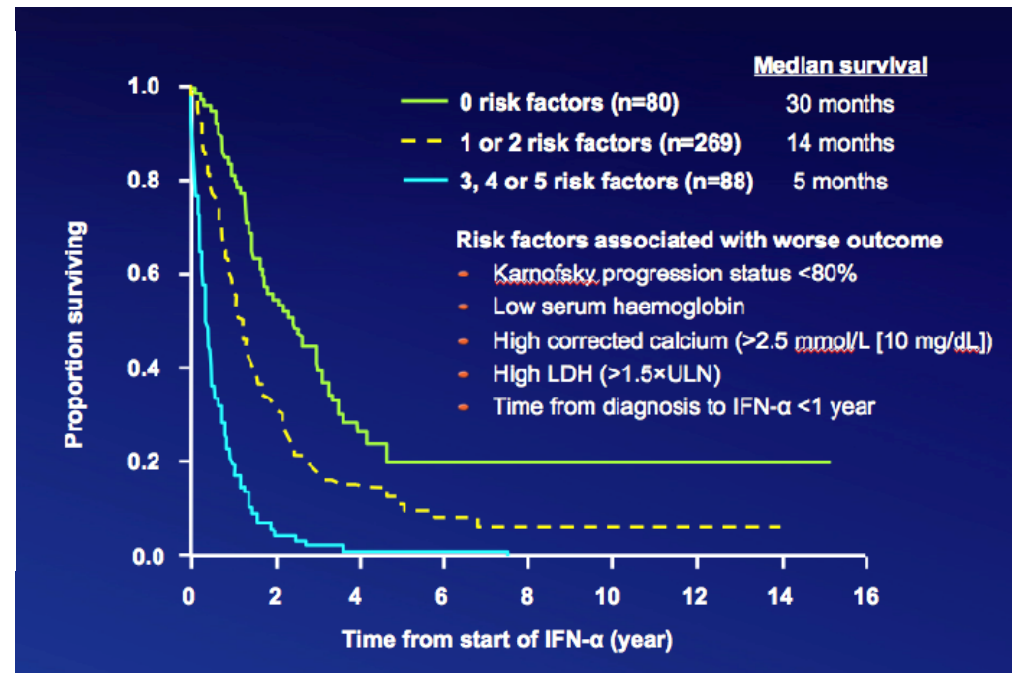
Tratamiento CCR



TRATAMIENTO SISTÉMICO enfermedad AVANZADA

- Tratamiento hormonal o QMT-> beneficio mínimo
- Hasta un 3% de los pacientes con enfermedad avanzada-> Regresión espontánea de la enfermedad-> Papel importante del sistema inmune en el control del tumor-> inmunoterapia
- Los pacientes nefrectomizados deberían participar en ensayos clínicos para evaluar tratamientos sistémicos
- Los pacientes se estratifican en función del riesgo: MSKCC
 - FACTORES DE RIESGO:
 - Karnofsky bajo (<80%)
 - LDH elevadas (>1,5 LN)
 - Hb baja
 - Calcio sérico corregido alto (>10 mg/dl)
 - Tiempo desde Dx hasta tto sistémico < 1 año

Tratamiento CCRm



Factores de riesgo de MSKCC y pronóstico

Tratamiento CCRm



INMUNOTERAPIA

- Interferón alpha (IFN- α)
 - Beneficio en supervivencia respecto a la terapia hormonal en CCRm
 - Tasas de respuesta entre 2-12%
 - Mejora modesta de la mediana de supervivencia en 2.5 meses
- Interleukina-2 (IL-2)
 - Tasas de respuesta entre 10-23%
 - Respuestas completas a largo plazo (>10 años) en pacientes tratados con bolus de IL-2 a altas dosis
 - Mayor toxicidad que IFN- α

MRC Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353:14–7.

Fyfe et al. *J Clin Oncol* 1995;13:688–96.

McDermott et al. *J Clin Oncol* 2005;23:133–41.

Yang et al. *J Clin Oncol* 2003;21:3127–32.

Tratamiento CCRm



INMUNOTERAPIA

- Tratamiento con citoquinas en pacientes con pronóstico intermedio (Percy-Quattro): conclusiones
 - Ausencia beneficio supervivencia con citoquinas
 - Aumento del riesgo de toxicidad y peor calidad de vida que el brazo control (medroxiprogesterona)
 - “We can no longer recommend the use of cytokines in this group of mRCC patients”

Tratamiento CCRm



BASES MOLECULARES y NUEVOS FÁRMACOS

- **Papel del gen VHL en el CCR**
 - Inactivación de la proteína supresora de tumores VHL
 - Acumulación de factor de transcripción HIF (factor inducible por hipoxia)
 - ↑ HIF -> Sobreexpresión de múltiples genes → Entre ellos sobreexpresión del gen que codifica por factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF)
 - SOBREENPRESIÓN DE VEGF ES CARÁCTERÍSTICO DE LOS TUMORES RENALES, ESPECIALMENTE DE LOS DE CÉLULAS CLARAS.

Tratamiento CCRm



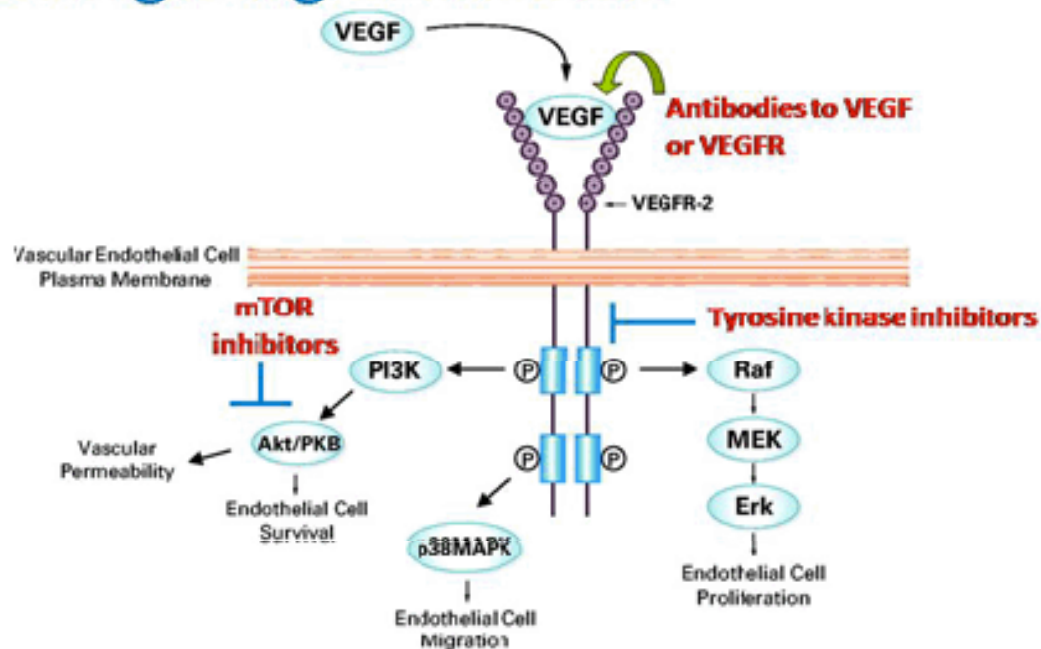
BASES MOLECULARES y NUEVOS FÁRMACOS

- **Relación entre VHL y mTOR**
 - Relación directa de la pérdida de VHL y aumento de la actividad VEGF
 - mTOR afecta indirectamente a HIF y VEGF
 - No están claras qué actividades de mTOR son relevantes para el cáncer renal
 - Inhibición de mTOR con fármacos tipo rapamicina puede conllevar a una activación de quinasas (¿limitación?)

Tratamiento CCRm

BASES MOLECULARES y NUEVOS FÁRMACOS

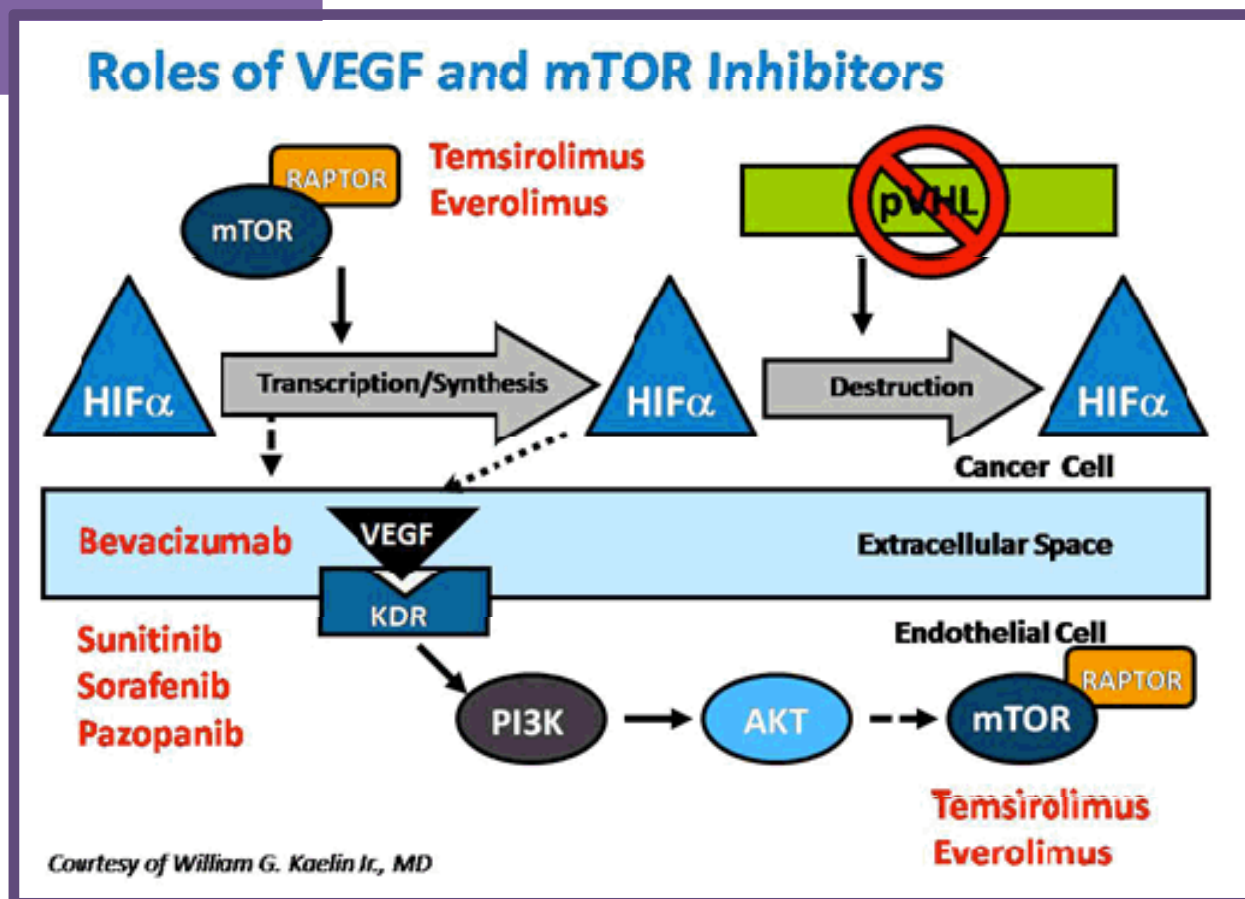
VEGF Signaling Mechanisms



*Erk = extracellularly regulated kinase; MAPK = mitogen-activated protein kinase;
MEK = MAP/Erk kinase; PKB = protein kinase B; VEGFR = VEGF receptor*

Tratamiento CCRm

BASES MOLECULARES y NUEVOS FÁRMACOS



Tratamiento CCRm



- Tratamiento del CCRm con fármacos dirigidos: “RESUMEN”
 - La incidencia del cáncer renal aumenta, en parte debido a un aumento de las nuevas tecnologías en las pruebas de imagen
 - El CCRm es una de las patologías más quimioresistentes, con una supervivencia “pobre”:
 - Supervivencia a 5 años (estadio IV) < 25%
 - Los fármacos dirigidos aprobados han mejorado los resultados en los pacientes con CCRm
 - Supervivencia global mediana de aproximadamente 2 años
 - Tratamiento secuencial óptimo aún está por definir

Tratamiento CCRm

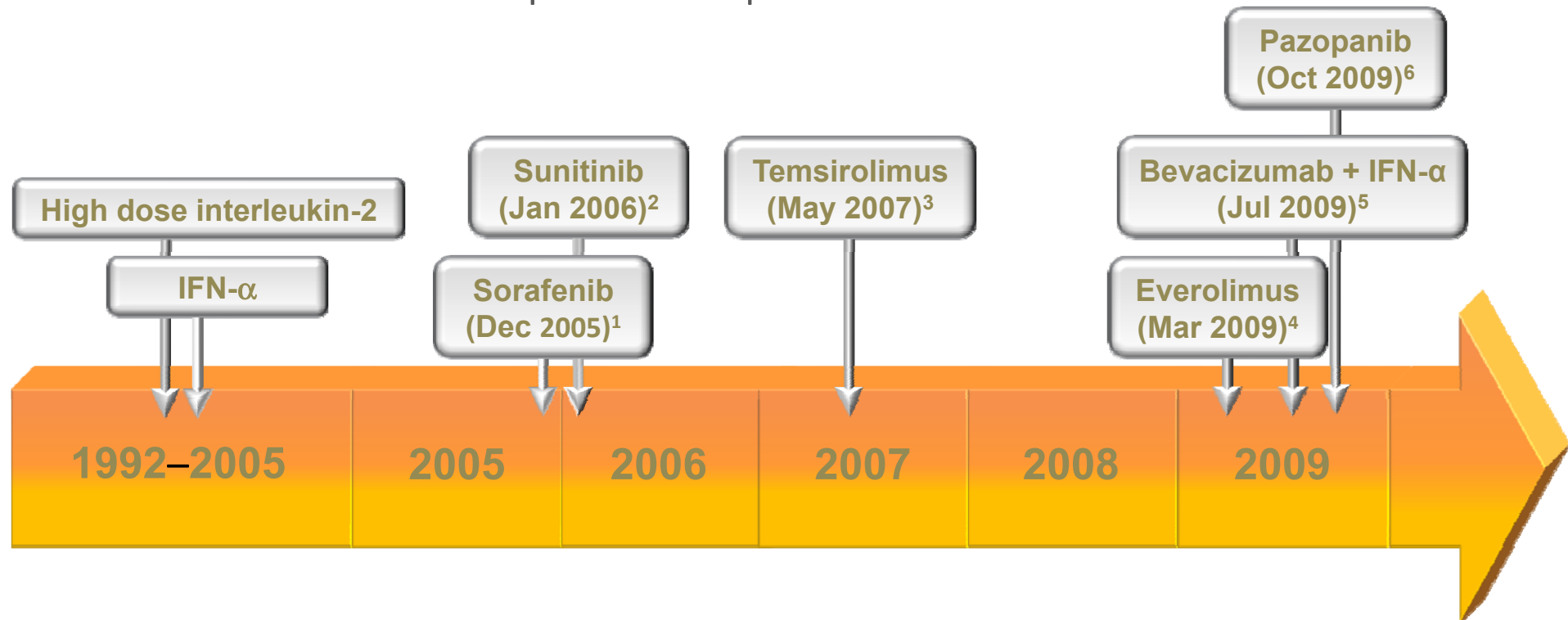


- Tratamiento del CCRm con fármacos dirigidos: “RESUMEN”
 - Estos nuevos tratamientos se pueden asociar a toxicidades que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes
 - Sigue siendo una necesidad el encontrar fármacos dirigidos con un mejor perfil de tolerabilidad

Tratamiento CCRm



- Gran cambio en las opciones terapéuticas del CCRm: FDA



US FDA. Sorafenib. 2005.
US FDA. Sunitinib malate. 2006.
US FDA. Temsirolimus. 2007.
US FDA. Everolimus. 2009.
US FDA. Bevacizumab. 2009.
US FDA. Pazopanib. 2009.

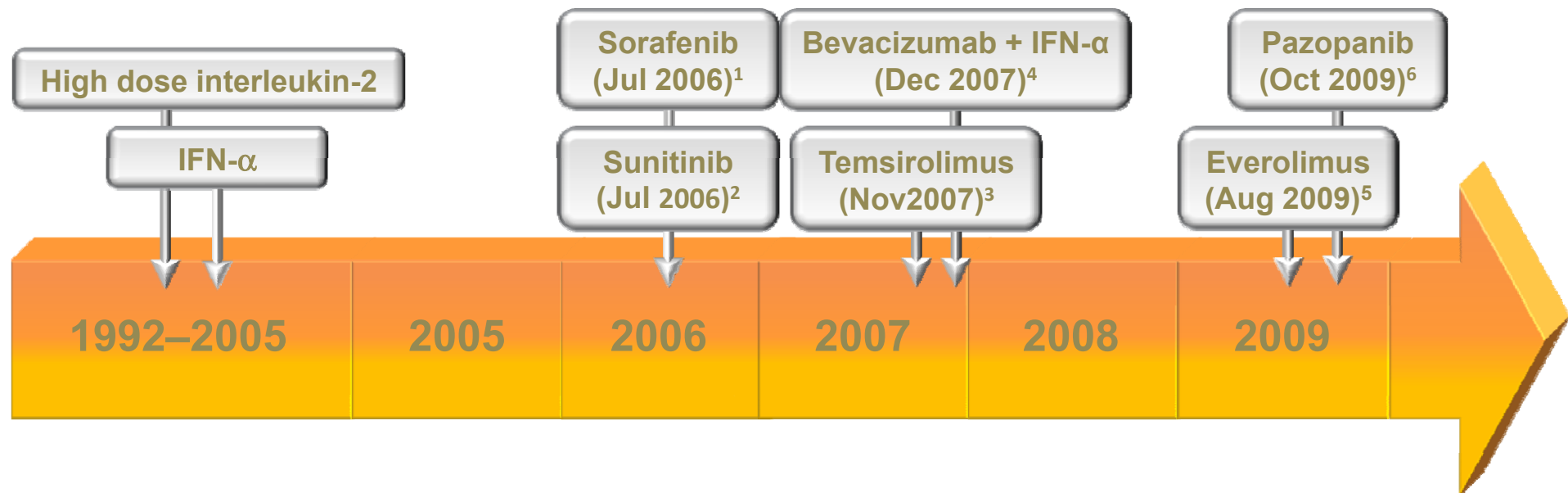
Tratamiento CCRm

- Gran cambio en las opciones terapéuticas del CCRm: FDA

Agent	Route	Type of agent	Targets	FDA-approved indications
Bevacizumab + IFN- α ¹	IV	Monoclonal antibody	VEGF	Indicated for the treatment of metastatic renal cell carcinoma in combination with interferon alfa
Everolimus ²	Oral	mTOR inhibitor	mTOR	Indicated for the treatment of patients with advanced RCC after failure of treatment with sunitinib or sorafenib
Pazopanib ³	Oral	TKI	VEGFR 1, 2, 3, PDGFR, c-Kit	Indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma
Sorafenib ⁴	Oral	TKI	VEGFR 1, 2, 3, PDGFR β , Flt-3, c-Kit, Raf-1	Indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma
Sunitinib ⁵	Oral	TKI	VEGFR, PDGFR, Flt-3	Indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma
Temsirolimus ⁶	IV	mTOR inhibitor	mTOR	Indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma

Tratamiento CCRm

- Gran cambio en las opciones terapéuticas del CCRm: EMA



EMA. Sorafenib. 2006.
EMA. Sunitinib. 2006.
EMA. Temsirolimus. 2007.
EMA. Bevacizumab. 2011.
EMA. Everolimus. 2009.
EMA. Pazopanib. 2009.

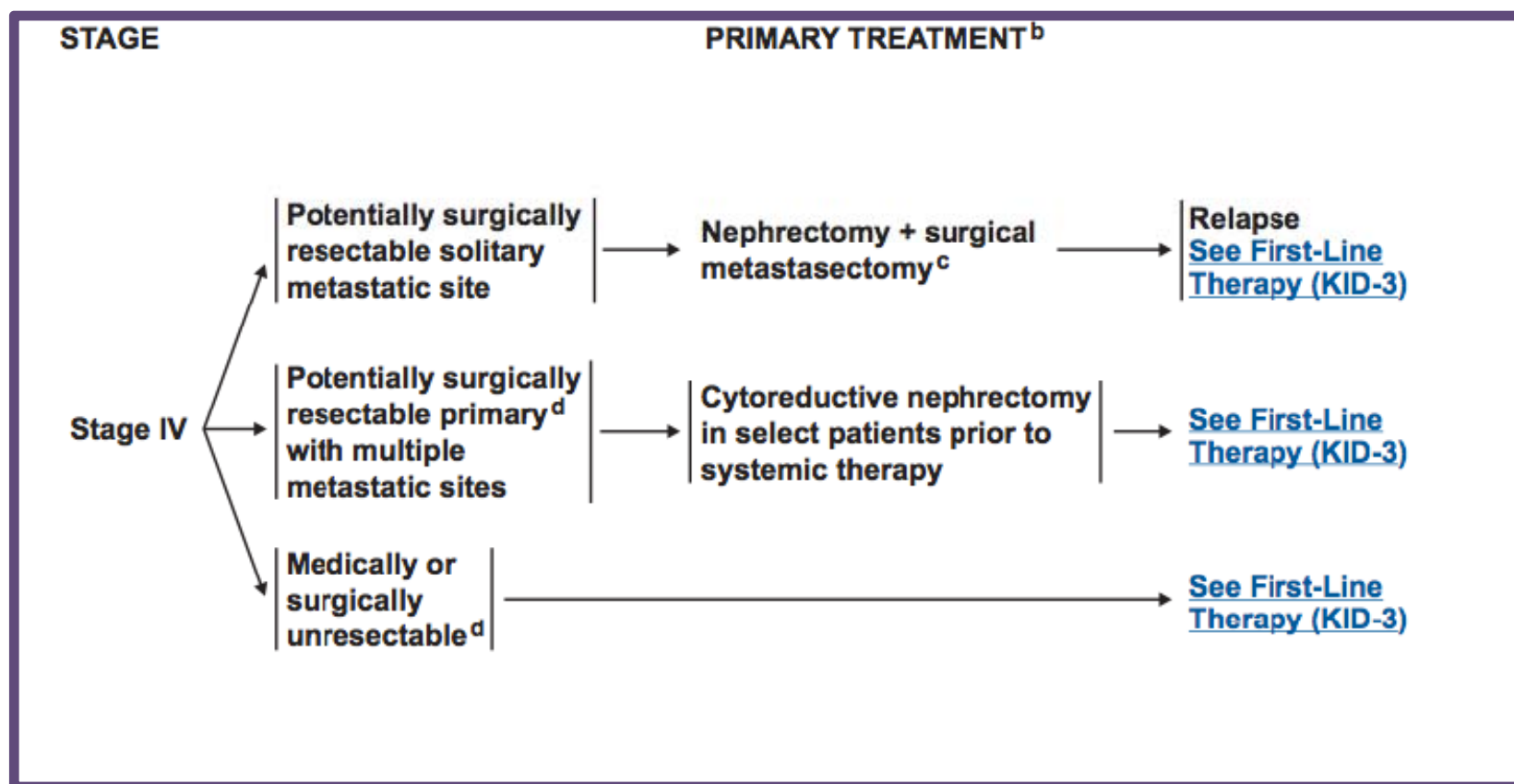
Tratamiento CCRm

- Gran cambio en las opciones terapéuticas del CCRm: EMA

Agent	Route	Type of agent	Targets	EMA-approved indications
<u>Bevacizumab</u> + IFN- α ¹	IV	Monoclonal antibody	VEGF	1st-line treatment of patients with advanced and/or metastatic RCC
Everolimus ²	Oral	mTOR inhibitor	mTOR	Treatment of patients with advanced RCC whose disease has progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy
Pazopanib ³	Oral	TKI	VEGFR 1, 2, 3, PDGFR, c-Kit	1st-line treatment of advanced RCC and for patients who have received prior cytokine therapy for advanced disease
Sorafenib ⁴	Oral	TKI	VEGFR 1, 2, 3, PDGFR β , Flt-3, c-Kit, Raf-1	2nd-line treatment of patients with advanced RCC who have failed prior IFN- α - or IL-2-based therapy or are considered unsuitable for such therapy
Sunitinib ⁵	Oral	TKI	VEGFR, PDGFR, Flt-3	Treatment of advanced RCC and/or mRCC
Temsirolimus ⁶	IV	<u>mTOR inhibitor</u>	<u>mTOR</u>	1st-line treatment of advanced RCC with at least 3 prognostic risk factors

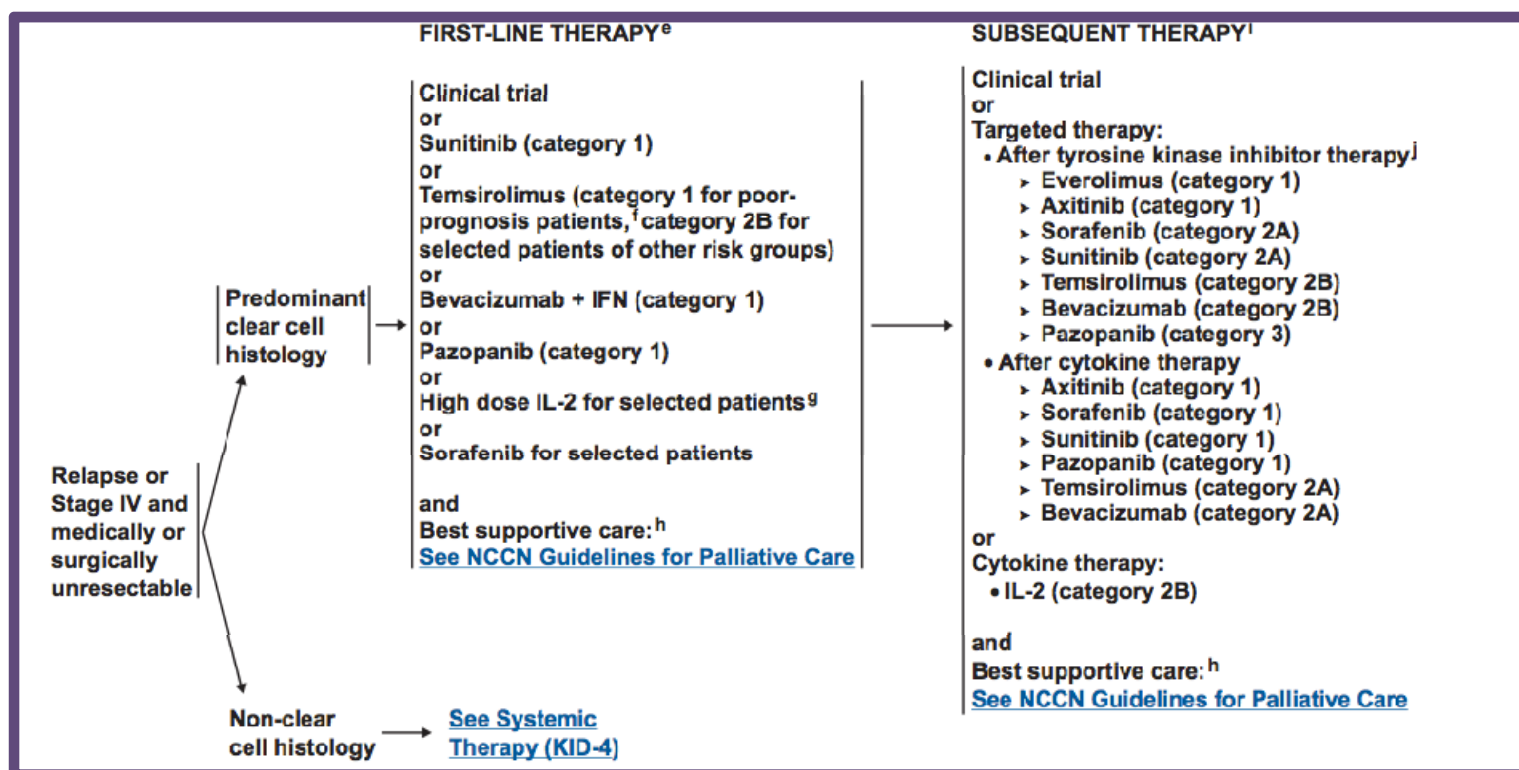
Tratamiento CCRm

- NCCN Guidelines



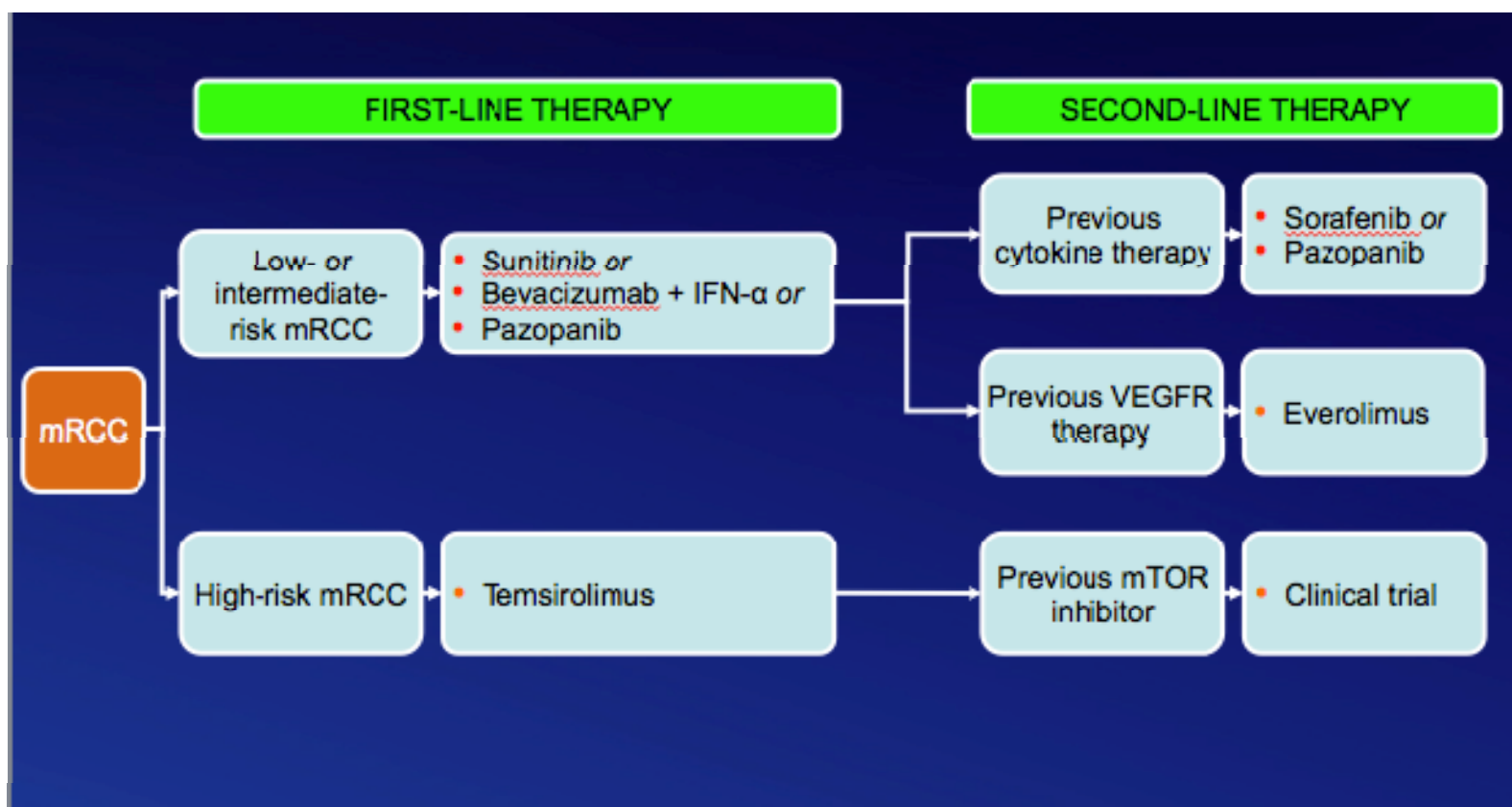
Tratamiento CCRm

- NCCN Guidelines



Tratamiento CCRm

- EAU (European Association of Urology) Guidelines



Tratamiento CCRm



FUTURO INMEDIATO

- **Otros ITK**
 - Axitinib: aprobado tanto por la FDA como por la EMA para el tratamiento del CCRm tras fallo a citoquinas o a sunitinib

Tratamiento CCRm



¿FUTURO?

- **FÁRMACOS INMUNOLÓGICOS**
 - Anticuerpos anti CTLA4: ipilimumab (fase II)
 - Anticuerpos anti PD1: MDX-1106 (fase I/II)
- **VÍA del MET**
 - Vía importante en el CCR
 - Mutaciones MET base “patológica” del cáncer renal papilar hereditario
 - MET es un gen diana de HIF y por lo tanto una posible diana para el CCR de células claras.



ncreus@clinic.ub.es