

## Nuevos tratamientos para el carcinoma renal

### *New treatments for renal carcinoma*

J. L. Pérez-Gracia<sup>1</sup>, J. M. López-Picazo<sup>1</sup>, C. Olier<sup>1</sup>, C. Alfaro<sup>2</sup>, J. García-Foncillas<sup>1</sup>, I. Melero<sup>2</sup>, A. Gúrpide<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El cáncer renal presenta varias características que lo diferencian de otros tumores. El aumento de supervivencia observado en pacientes con carcinoma renal metastásico tras la realización de nefrectomía, rompe un concepto clásico de la oncología según el cual la extirpación del tumor primario en tumores avanzados carece de sentido. Junto con el melanoma, es el único tumor en el que tratamientos inmunomoduladores, como interleukina-2 producen un beneficio clínico al paciente. El tratamiento del cáncer renal metastásico con interleukina-2 intravenosa a dosis altas ha confirmado en estudios aleatorios que puede producir respuestas completas de muy larga duración, en la práctica equivalentes a la curación. Por último, el cáncer renal está siendo empleado como modelo clínico para demostrar la eficacia de múltiples tratamientos dirigidos frente a nuevas dianas. En la actualidad se están estudiando más de 30 nuevos fármacos como tratamiento del cáncer renal, habiendo sido el primer tumor en el que se ha demostrado el beneficio clínico del tratamiento con inhibidores de la angiogénesis. En este artículo se revisan los aspectos más relevantes sobre el cáncer renal, incluyendo epidemiología, factores pronósticos, presentación clínica; bases moleculares y el estado actual de desarrollo de varios de los múltiples fármacos que se están estudiando en esta enfermedad.

**Palabras clave.** Cáncer renal. Interleukina-2. Interferón. Antiangiogénesis. Sunitinib. Sorafenib. Tensirolimus.

#### ABSTRACT

Renal cell carcinoma presents several unique features, which distinguish it from other tumours. The increase in survival that has been described in patients with renal cell carcinoma following nephrectomy breaks a classical rule of oncology, which states that surgery of the primary tumour has no role in the treatment of patients with advanced disease. Together with melanoma, it is the only tumour in which immunomodulatory treatments with drugs such as interleukin-2 produces a clinical benefit to patients. In randomized trials treatment of metastatic renal cell carcinoma with high dose interleukin-2 has confirmed its ability to induce long-term complete responses, which in practice can be considered equivalent to cure. Lastly, renal cell carcinoma is being used as a clinical model to demonstrate the role of several targeted treatments, with over 30 novel agents under development. It has been the first tumour type in which treatment with angiogenesis inhibitors has shown a clinical benefit. This article reviews the most relevant aspects of renal cell carcinoma, including epidemiology, prognostic factors, clinical presentation, molecular bases and the current status of development of the most relevant novel treatments for this disease.

**Key words.** Kidney cancer. Interleukin-2. Interferon. Antiangiogenesis. Sunitinib. Sorafenib. Tensirolimus.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (3): 393-403.

1. Departamento de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.

2. Unidad de Terapia Génica. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona.

Fecha de recepción el día 24 de abril de 2007

Aceptado para su publicación el 30 de julio de 2007

Aceptación definitiva el 14 de agosto de 2007

#### Correspondencia:

Jose Luis Pérez-Gracia  
Departamento de Oncología Médica  
Clínica Universitaria de Navarra  
Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 255 400  
Fax: 948 255 500  
E-mail: jlgracia@unav.es

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales es un tumor que se desarrolla a partir de las células del túbulo renal. Supone el 90-95% de todos los tumores renales, en total el 3% de los tumores del adulto. Afecta con mayor frecuencia a varones (en proporción 1,5:1) y su máxima incidencia se observa entre los 50 y los 70 años<sup>1</sup>. Produce la muerte de 95.000 personas al año en el mundo<sup>2,3</sup>. Su incidencia en las últimas décadas se está incrementando en torno al 2-4%<sup>4</sup>, lo que se ha atribuido, entre otras causas al mayor uso de técnicas de imagen, que han aumentado la frecuencia de hallazgos de tumores asintomáticos hasta más del 60%<sup>5,6</sup>.

## Anatomía patológica

El carcinoma renal se origina a partir del epitelio tubular proximal, generalmente del córtex. Los subtipos histológicos más importantes son: carcinoma de células claras -también conocido como hipernefroma-carcinoma papilar de tipo I y II, oncocitoma, carcinoma cromóforo, cromofílico, carcinoma de los conductos colectores y carcinoma sarcomatoide. El carcinoma de células claras es el más frecuente de todos, representando hasta el 80% de los casos. El carcinoma papilar ofrece mejor pronóstico que el carcinoma de células claras porque presenta menor tendencia a producir metástasis. El oncocitoma y el carcinoma cromóforo se originan de las células intercaladas tipo A y B de los ductos colectores respectivamente y tienen un comportamiento benigno. Los tumores sarcomatoides son poco frecuentes, pero presentan un pronóstico ominoso<sup>7</sup>.

El carcinoma renal puede aparecer de forma esporádica o de forma hereditaria. Existen 4 formas hereditarias: el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), el carcinoma papilar hereditario, el oncocitoma renal familiar (también descrito en el síndrome cutáneo hereditario Birt-Hogg-Dube) y el carcinoma de los ductos colectores<sup>8</sup>, que con frecuencia se observan en pacientes más jóvenes y que producen tumores bilaterales.

## Etiología

Existe una clara relación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de carcino-

ma renal, estimándose que éste causa el 30% de los casos. También se ha asociado con la obesidad y el consumo abusivo de analgésicos, la exposición a algunos disolventes industriales, como tricloro-etileno y el contacto con productos de la industria del calzado y pieles, asbesto, cadmio, petróleo y gasolina. Se ha descrito un aumento en la incidencia de carcinoma renal en pacientes con poliquistosis renal, esclerosis tuberosa y en enfermedad quística adquirida secundaria a diálisis<sup>9</sup>.

## Presentación clínica

El síntoma más frecuente es la hematuria. La presencia de dolor y masa palpable indican que el tumor está en una fase localmente avanzada. El carcinoma renal metastatiza con mayor frecuencia en pulmón (75-80%), partes blandas (35%), huesos e hígado (20%) y sistema nervioso central (8%). Analíticamente, puede observarse anemia, que suele ser hipocrómica, e hipercalcemia, debida no sólo a la posible presencia de metástasis óseas, sino también al desarrollo de un síndrome paraneoplásico por producción de una sustancia similar a la hormona paratiroidea. Menos frecuentemente se puede observar policitemia, posiblemente por aumento de la producción de eritropoyetina endógena.

## Diagnóstico

Se basa fundamentalmente en la detección de una masa renal mediante pruebas de imagen, especialmente ecografía y tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RNM), que prácticamente han sustituido a otras pruebas como arteriografía, venografía, o urografía. Cuando existe sospecha de una forma familiar, debe valorarse la determinación de las alteraciones genéticas respectivas. El estudio de extensión debe incluir un TAC tóraco-abdominal y debe valorarse la necesidad de realizar gammagrafía ósea y estudio del sistema nervioso central mediante TAC o RNM.

## Estadaje

El sistema de estadaje más utilizado en la actualidad es el TNM (tumor, nodos o ganglios y metástasis). Este sistema ha

sido validado por la Unión Internacional de la lucha contra el cáncer (UICC) y por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), habiendo sido revisada por última vez en 1997. Otro sistema menos empleado en la actualidad es la clasificación de *Robson*, que categoriza a los tumores en 4 estadios y que es menos preciso y tiene menor valor pronóstico.

### Factores pronósticos e historia natural

La forma de presentación de la enfermedad según la clasificación TNM es: estadio I: 9%; estadio II: 39%; estadio III: 16%; y estadio IV: 25%<sup>10</sup>. La mediana de supervivencia para los pacientes con metástasis oscila entre 6 y 18 meses, según el estadio. La supervivencia global a los cinco años del cáncer renal es del 62%, aunque en los estadios localizados es del 90%, en la enfermedad localmente avanzada es del 62% y en la enfermedad metastásica del 9%<sup>1</sup>. Algunos de los factores pronósticos más importantes en el carcinoma renal son el estadio según el sistema TNM<sup>11</sup>, la presencia de síntomas o alteraciones analíticas, el estado general del paciente -determinado mediante la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)- los valores analíticos de laboratorio, el grado y el tipo histológico, o la ploidía celular. Se han desarrollado diversas escalas pronósticas que utilizan varios de estos factores, siendo la más empleada la del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*<sup>12</sup>, que establece como factores pronósticos adversos: valores de LDH >1,5 del límite superior de la normalidad; hemoglobina por debajo del valor normal; calcio >10mg/dl; estado general según la escala de ECOG <80% y tiempo entre la realización de la nefrectomía y el inicio del tratamiento con interferón menor de 1 año. Según se observe la presencia de 1, 2, o 3 ó más de estos factores, se han definido tres grupos pronósticos independientes.

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL LOCALIZADO

#### Cirugía

La cirugía radical es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer

de riñón localizado, incluso en estadios localmente avanzados. La intervención más empleada es la nefrectomía radical, que consiste en la resección del riñón junto con la grasa, glándula suprarrenal -cuando existe sospecha de invasión de la misma por el tumor- y la fascia, y la realización de disección ganglionar. La realización de nefrectomía en pacientes con enfermedad localmente avanzada, como por ejemplo en aquellos que presentan invasión de la vena cava o afectación ganglionar, debe valorarse de forma individual, dado que en ocasiones se asocian a largas supervivencias. No obstante, dichas intervenciones deben realizarlas equipos con experiencia. La realización de nefrectomía parcial o enucleación tumoral debe plantearse en tumores periféricos, en general menores de 4 cm. Estas técnicas deben emplearse especialmente en pacientes con tumores en riñones únicos o tumores bilaterales (como en los tumores hereditarios) para evitar la realización de hemodiálisis<sup>13,14</sup>.

El papel de la resección quirúrgica en la enfermedad metastásica ha sido un tema de debate en las últimas tres décadas. El cáncer renal es el único tipo de cáncer en el que está indicada la resección del tumor primario a pesar de existir metástasis, con la única excepción del cáncer de testículo, aunque en este caso la orquiectomía se realiza con fines diagnósticos y porque la quimioterapia, que es un tratamiento curativo, no llega adecuadamente a dicho órgano. Dos estudios fase III han demostrado que la nefrectomía previa al tratamiento con interferón mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer renal metastásico con buena situación basal y sin metástasis cerebrales<sup>15,16</sup>. No se observó morbi-mortalidad quirúrgica importante.

Por último, la resección de metástasis únicas, incluso en el sistema nervioso central, puede producir supervivencias prolongadas en algunos pacientes<sup>17,18</sup>, especialmente en aquellos con un intervalo libre de progresión amplio entre la nefrectomía inicial y la aparición de la metástasis<sup>19</sup>.

#### Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante es el que se administra después de la resección com-

pleta del tumor para disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad. El tratamiento con interferón- $\alpha^{20-22}$  o interleukina-2 a dosis altas por vía intravenosa<sup>23</sup>, no ha demostrado disminuir ni retrasar dicho riesgo en comparación con la realización de observación, por lo que su uso no está recomendado. Se han comunicado los resultados de 4 estudios aleatorios valorando el papel de la radioterapia adyuvante<sup>24-27</sup>. Ninguno de ellos demostró beneficio a favor de la radioterapia, aunque hay que destacar que todos ellos son ensayos muy antiguos realizados en pocos pacientes. El único tratamiento experimental que ha mostrado indicios de actividad en el tratamiento adyuvante del cáncer renal es la inmunoterapia con vacunas autólogas de tumor. Un estudio fase III comparó este tratamiento con observación en 558 pacientes con carcinoma renal en estadios pT2-3b pN0-3 M0 tratados con cirugía, observándose un aumento en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad, aunque el tratamiento no aumentó la supervivencia global<sup>28</sup>.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO

### Inmunoterapia

La terapia con citoquinas produce respuestas objetivas, aunque su efecto sobre la supervivencia es en general modesto, con algunas excepciones como veremos.

Interleukina-2 es una citoquina inmunomoduladora que aumenta el número de células T *ex vivo* y aumenta la citólisis mediada por células T y células natural killer. La observación de que dosis altas de interleukina-2 administradas por vía intravenosa en bolo producía respuestas completas de varios años de duración, condujo a su aprobación por la *Food and Drug Administration* en 1992, aunque este resultado tan espectacular sólo se observaba en menos del 10% de los pacientes<sup>29-31</sup>. La elevada toxicidad de este tratamiento, que precisa vigilancia en una unidad de cuidados intensivos, especialmente por los cuadros de hipotensión, indujo a desarrollar esquemas más tolerables, incluyendo infusiones continuas, que parecen tener una

eficacia similar con menor toxicidad. También se han desarrollado esquemas de administración de dosis más bajas por vía intravenosa y subcutánea con menor toxicidad, aunque estudios fase III recientes han confirmado que el porcentaje de respuestas completas de larga duración es mayor en los pacientes tratados con dosis altas por vía intravenosa<sup>32,33</sup>. Por ello la administración de interleukina-2 intravenosa a dosis altas debe valorarse en todos los pacientes con buena situación basal, dado que es un tratamiento potencialmente curativo, aunque sea en un número de pacientes pequeño.

Interferón es un modulador del sistema inmunológico, con diversas acciones incluyendo la activación de la respuesta inmune innata mediada por células natural killer y macrófagos y la regulación de la presentación antigénica, de la maduración de las células dendríticas y de los procesos de proliferación celular y de apoptosis. En pacientes con cáncer renal metastásico su tasa de respuestas oscila entre el 10 y el 20% y existe un gran número de estudios fase III que comparan interferón con otros tratamientos o distintas combinaciones de interferón con quimioterapia, interleukina-2, quimioterapia o ácido cis-retinoico, aunque sólo dos de ellos, ambos realizados con interferón- $\alpha$  muestran una mejoría en la supervivencia<sup>34,35</sup>. El valor de interferón, bien en monoterapia o en combinación con otros fármacos, como tratamiento de primera línea del cáncer renal es hoy discutible y probablemente existen alternativas más eficaces y mejor toleradas.

### Quimioterapia

El cáncer renal es un tumor que clásicamente se ha definido como quimiorresistente<sup>36</sup>, aunque algunos esquemas conteniendo vinblastina, 5-fluorouracilo o de manera más reciente capecitabina y gemcitabina<sup>37</sup> han demostrado tasas de respuestas que oscilan entre el 15 y el 20%. A pesar de que no existe ningún estudio que demuestre un beneficio de la quimioterapia en términos de supervivencia, algunos pacientes seleccionados pueden beneficiarse de este tipo de tratamiento.

## Inhibidores de la angiogénesis

Las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos. La expresión de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) está controlada por la proteína de *Von Hippel Lindau* (VHL). Las mutaciones del gen VHL producen un aumento de la expresión de VEGF que contribuye al desarrollo del tumor. Ésta es la causa de que múltiples tratamientos antiangiogénicos hayan sido estudiados en el cáncer renal. Uno de los primeros fármacos antiangiogénicos conocidos es talidomida, cuyos efectos teratogénicos son consecuencia de su mecanismo de acción inhibidor de la angiogénesis. En estudios no comparativos, talidomida ha producido respuestas entre el 0 y el 17% de los pacientes<sup>38-40</sup>. Sin embargo, en estudios aleatorios, talidomida no ha demostrado aumentar el tiempo de progresión en comparación con medroxiprogesterona<sup>41</sup> (un tratamiento hormonal, probablemente inactivo en esta enfermedad) o lo ha hecho de forma muy escasa en comparación con interferón<sup>42</sup>. Lenalidomide, un derivado de talidomida que parece tener menor toxicidad, tampoco ha presentado una tasa de respuestas interesante en pacientes con cáncer renal<sup>43</sup>.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica al VEGF circulante, bloqueando su acción y es el primer fármaco inhibidor de la angiogénesis que ha demostrado producir beneficio clínico en pacientes con cáncer, precisamente en pacientes con cáncer renal. Yang y col<sup>44</sup> realizaron un estudio fase II aleatorio comparando dos dosis de bevacizumab (3 y 10 mg/Kg) con placebo en 116 pacientes con cáncer renal de células claras. Los pacientes tratados con la dosis más alta presentaron un aumento estadísticamente significativo en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (4,9 vs. 1,4 meses), aunque no se observaron diferencias en la supervivencia global, probablemente porque en los pacientes tratados con placebo se administraba bevacizumab en el momento de la progresión de la enfermedad. Bevacizu-

mab es un fármaco bien tolerado, cuyos efectos adversos más frecuentes son hipertensión y proteinuria que no suelen ser graves, aunque sí se han descrito hemorragias importantes en algunos pacientes. Se ha realizado un estudio fase III comparando interferón más placebo con interferón y bevacizumab, cuyo reclutamiento ya ha finalizado y cuyos resultados se están esperando.

Sunitinib es una molécula de bajo peso que inhibe la tirosín-kinasa de los receptores VEGFR-2 y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor receptor*, PDGFR-B). Los primeros dos estudios fase II realizados en cáncer renal se comunicaron de forma conjunta<sup>45</sup> y en ellos se describieron un 40% de respuestas. Un estudio fase III, comparó sunitinib 50 mg al día administrado durante 4 semanas con dos semanas de descanso entre cada ciclo, con interferón en 750 pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico no tratados previamente<sup>46</sup>. Las tasas de respuesta fueron del 37% para sunitinib y del 9% para interferón ( $p < 0,001$ ). El 10% de los pacientes tratados con sunitinib progresó durante el tratamiento en comparación con el 34% en los pacientes tratados con interferón. La mediana de tiempo a progresión fue de 11 meses con sunitinib y de 5 meses con interferón ( $p < 0,001$ ). Se observó una clara tendencia a un aumento de supervivencia en los pacientes tratados con sunitinib, aunque no alcanzó significación estadística, probablemente debido al corto periodo de seguimiento. La toxicidad observada con sunitinib fue moderada, destacando como toxicidades relevantes (grado III-IV) astenia (7%) e hipertensión (8%). También se observaron hipotiroidismo, síndrome mano-pie y algunas alteraciones analíticas, destacando ictericia leve a moderada o neutropenia y plaquetopenia. Gracias a los resultados de este estudio, sunitinib ha sido aprobado en Europa para el tratamiento del cáncer renal metastásico en primera línea, estando ya disponible comercialmente en España. AG-01736 es otro inhibidor de las mismas vías que está actualmente en desarrollo y que en un estudio en segunda línea ha producido un 25% de respuestas<sup>47</sup>.

## Inhibidores de RAS/RAF

La vía de señalización RAS estimula a nivel intracelular cambios en la transcripción, metabolismo y reordenación del citoesqueleto, que a su vez influyen en los fenómenos de replicación y división celular. Esta vía se inicia mediante receptores celulares autocrinos que a su vez activan las proteínas RAS, situadas en la membrana celular. Estas proteínas fosforilan y activan una cadena de proteínas llamadas RAF, MEK, ERK y MAP kinasa, que finalmente producen los efectos descritos a nivel intracelular. El primer inhibidor de RAS aprobado para su uso clínico es sorafenib, un fármaco que se administra por vía oral y que además de esta vía también inhibe las rutas de señalización mediadas por VGFR y PDGF<sup>48</sup>. Los primeros estudios fase II realizados con sorafenib en cáncer renal demostraron una tasa de respuestas del 36% como tratamiento de segunda línea de esta enfermedad<sup>49</sup>. En el estudio fase III de registro se trataron pacientes con carcinoma renal de células claras que habían progresado tras una primera línea de tratamiento sistémico con criterios de pronóstico bueno o intermedio según la clasificación de Motzer<sup>50</sup>. Se incluyeron 903 pacientes y la mediana de tiempo a progresión fue de 5,5 meses en la rama de sorafenib *versus* 2,8 meses en los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,01$ ). La tasa de respuestas fue del 10%, inferior al estudio fase II, aunque la tasa de beneficio clínico (respuestas más estabilizaciones) fue del 55% en el brazo experimental en comparación con el 34% en la rama de placebo. El tratamiento fue bien tolerado y los efectos adversos más frecuentes fueron hipertensión, diarrea, fatiga, fiebre, síndrome mano-pie y dermatitis. No se observó ninguna toxicidad grado 3-4 en más del 5% de pacientes. Gracias a este estudio, sorafenib ha sido aprobado como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer renal.

## Inhibidores de m-TOR

m-TOR (*mammalian Target of rapamycin*, o diana de la rapamicina en mamíferos) es una proteína kinasa que regula la progresión del ciclo celular desde G1 a S. Regula uno de los pasos intermedios de la

vía mediada por el oncogen supresor PTEN, que a su vez actúa sobre AKT<sup>51</sup>, el cual inhibe al propio m-TOR. Esta kinasa se sobreexpresa en algunos pacientes con cáncer renal<sup>52</sup>. La disfunción de PTEN produce un aumento de actividad de m-TOR que a su vez estimula el crecimiento celular<sup>53</sup>. La función de m-TOR puede ser inhibida farmacológicamente y tensirolimus es la primera molécula inhibidora de m-TOR que ha demostrado utilidad clínica. En los primeros estudios fase II en pacientes con carcinoma renal avanzado, tensirolimus en combinación con interferón produjo un 13% de respuestas parciales y un 71% de estabilizaciones, con toxicidad moderada, consistente en dislipemia, aftas bucales y de forma menos frecuente síndrome maniaco-depresivo, neutropenia y a dosis altas trombopenia<sup>54</sup>. Desde los primeros estudios se observó que el fármaco era más activo en pacientes con criterios de mal pronóstico según la clasificación de Motzer y apenas era activo en el resto de los pacientes con carcinoma renal. Por ello, el ensayo fase III de registro se diseñó sobre este grupo de pacientes y comparó la administración de interferón o tensirolimus en monoterapia con un tercer brazo que incluía la combinación de ambos fármacos. Tensirolimus se administró por vía intravenosa de forma semanal. Los pacientes tratados con tensirolimus en monoterapia presentaron una mayor proporción de respuestas (29 vs 46%, sumando respuestas parciales más estabilizaciones), mayor tiempo a progresión (1,9 vs 3,7 m), y mayor supervivencia (7,3 vs 10,9). Los pacientes tratados con la combinación de interferón y tensirolimus no obtuvieron mejores resultados que los que sólo recibieron interferón<sup>55</sup>. Otro inhibidor de m-TOR en desarrollo es everolimus, que también ha demostrado ser activo en esta enfermedad. En una serie de 12 pacientes previamente tratados, se observó una respuesta parcial y estabilización de la enfermedad de más de 6 meses de duración en la mitad de los pacientes. Tras varios meses de tratamiento, se llegaron a observar regresiones de la enfermedad<sup>56</sup>. Everolimus se administra por vía oral y su toxicidad es bastante moderada, destacando la astenia.

## Inhibidores de EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) se encuentra en la membrana celular y presenta actividad tirosín-kinasa en su dominio intracelular, que cuando se activa, a su vez estimula varias vías de señalización intracelular incluyendo las vías de Raf kinasa, p13k, AKT y mTOR, alguna de las cuales ya ha sido mencionada. EGFR está sobreexpresado en el 70% de los cánceres renales<sup>57-60</sup>. EGFR puede ser inhibido farmacológicamente mediante dos tipos de fármacos: anticuerpos monoclonales, que bloquean el dominio extracelular del receptor o pequeñas moléculas que bloquean la actividad tirosín-kinasa del dominio intracelular y que son los más estudiados en el cáncer renal, si bien los resultados obtenidos por esta familia de fármacos en este tipo de tumor no son tan relevantes como los de los tratamientos revisados previamente.

Lapatinib es una molécula pequeña que se administra por vía oral que inhibe las tirosín-kinasas de los EGFR Erbb1 y Erbb2. Aunque presentó actividad interesante en estudios iniciales en cáncer renal, en el estudio fase III de registro en segunda línea no se observó aumento de la supervivencia global ni de la supervivencia libre de progresión en comparación con medroxiprogesterona, un tratamiento hormonal sin apenas actividad en cáncer renal<sup>61</sup>. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con sobreexpresión intensa de EGFR (el estudio se realizó en todo tipo de pacientes con cáncer renal, no sólo en los que sobreexpresaban EGFR), sí se observó un aumento de eficacia, por lo que se está planteando la realización de un nuevo estudio exclusivamente en este subgrupo de pacientes. Los inhibidores específicos de EGFR gefitinib y erlotinib son activos en el tratamiento del cáncer de pulmón, aunque en cáncer renal su actividad es menor. En los estudios fase II con gefitinib en cáncer renal se han observado respuestas entre el 0 y el 5% de los pacientes<sup>62-64</sup>, si bien la tasa de estabilizaciones fue mayor del 40% y la tolerancia fue muy buena. No obstante, este fármaco no se está desarrollando más en cáncer renal. Erlotinib en carcinoma renal se ha estudiado principalmente en combinación con bevacizumab, un

anticuerpo anti VEGF del que ya se ha hablado previamente. En un ensayo fase II en 63 pacientes se observó beneficio clínico en el 86% de los pacientes, incluyendo 2 respuestas completas, 13 respuestas parciales (22%) y 36 estabilizaciones (61%). La mediana de tiempo a progresión fue 11 meses y la supervivencia libre de progresión a 1 año fue del 43%<sup>65</sup>. El 60% de los pacientes tratados continuaban vivos 18 meses después de iniciar el tratamiento. Además el tratamiento fue bien tolerado. Sin embargo, un estudio fase II aleatorio diseñado para confirmar estos resultados comparó la combinación de bevacizumab y erlotinib con bevacizumab en monoterapia en 104 pacientes sin encontrar diferencias significativas en supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasa de respuestas<sup>66</sup>, por lo que la combinación de estos fármacos no parece tener utilidad. ABX-EGFR es un anticuerpo monoclonal que se une a EGFR y que presenta actividad interesante en cáncer de colon, pero en un estudio fase II como tratamiento de segunda línea del cáncer renal no presentó actividad<sup>67</sup>.

## Miscelánea

**Inhibición de c-kit. Imatinib.** Imatinib es una molécula de bajo peso molecular que bloquea la tirosín-kinasa del receptor de c-kit y que ha cambiado la historia natural de la leucemia mieloide crónica y de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Aunque c-kit está sobreexpresado en un 70% de los tumores de riñón, los estudios realizados con imatinib en combinación de interferón<sup>68</sup> o con bevacizumab<sup>69</sup> en pacientes con cáncer renal no han demostrado un aumento de eficacia y sí una mayor toxicidad.

**Inhibidores del proteosoma. Bortezomib.** La vía del proteosoma es el sistema de degradación de proteínas de las células eucariotas y tiene un papel muy relevante en la regulación del ciclo celular. Bortezomib es un inhibidor del proteosoma cuya actividad se ha estudiado en pacientes con cáncer renal. Aunque su actividad global fue baja, sólo del 11%, es interesante señalar que se observaron respuestas de larga duración en algunos pacientes con carcinoma medular de tiroides<sup>70,71</sup>.

## CONSIDERACIONES FINALES

El tratamiento del cáncer renal localizado se basa en la cirugía. Hasta el momento, ningún tratamiento complementario administrado tras la resección quirúrgica ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad ni aumentar la supervivencia.

En los pacientes con cáncer renal metastásico con buena situación basal, la nefrectomía aumenta la supervivencia. El papel de la inmunoterapia es controvertido, aunque está bien documentado que dosis altas de interleukina-2 por vía intravenosa producen respuestas de larga duración, en la práctica equivalentes a curaciones, en menos del 10% de pacientes. El cáncer renal es uno de los tumores donde se están estudiando un mayor número de nuevos fármacos, debido a la importancia de la angiogénesis en su patogenia. Sunitinib, un inhibidor de VEGFR y de PDGFR prolonga la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer renal no tratados previamente. Sorafenib, un inhibidor de VEGF y de RAS/RAF aumenta la supervivencia libre de enfermedad como tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer renal. Temsirolimus aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer renal con criterios de mal pronóstico.

Varios de estos tratamientos ya están disponibles comercialmente para su utilización en pacientes con cáncer renal. A pesar de estos resultados esperanzadores, son precisos nuevos tratamientos que mejoren el pronóstico de esta enfermedad, tanto en eficacia como en toxicidad. Para ello es imprescindible seguir investigando sobre el tratamiento del cáncer renal, tanto a nivel preclínico como clínico. Esto requiere la participación y la colaboración de todas las partes implicadas, incluyendo investigadores básicos y clínicos, organismos reguladores y gestores, con el fin último de beneficiar a los pacientes con cáncer renal y por extensión, con otros tipos de cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. American Cancer Society 2004.
2. VOGELZANG NJ, STADLER WM. Kidney cancer. *Lancet* 1998; 352: 1691-1696.
3. GODLEY PA, ATAGA KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 260-264.
4. GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDEN S, WINGO PA. Cancer statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50.
5. KONNAK JW, GROSSMAN HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* 1985; 134: 1094-1096.
6. JAYSON M, SANDERS H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51: 203-205.
7. RO JY, AYALA AG, SELLA A, SAMUELS ML, SWANSON DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer* 1987; 59: 516.
8. COHEN HT, MCGOVERN FJ. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-2490.
9. BRENNAN JF, STILMANT MM, BABAYAN SIROKY MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67: 342.
10. GUINAN P, SOBIN LH, ALGABA F, BADELLINO F, KAMEYAMA S, MACLENNAN G et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3 Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 992.
11. KONTAK JA, CAMPBELL SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 467-480.
12. MOTZER RJ, MAZUMDAR M, BACIK J, BERG W, AMSTERDAM A, FERRARA J. Survival and prognostic factors stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530.
13. BECKER F, SIEMER S, HUMKE U, HACK M, ZIEGLER M, STOCKLE M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006; 49: 308-313.
14. MORGAN WR, ZINCKE H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. *J Urol* 1990; 144: 852-857.
15. FLANIGAN RC, SALMON SE, BLUMENSTEIN BA, BEARMAN SI, ROY V, McGRATH PC 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.
16. MICKISCH GH, GARIN A, VAN POPPEL H, DE PRICK L, SYLVESTER R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy



- compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966-970.
17. 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.
  18. BRUNO JJ, SNYDER ME, MOTZER RJ, RUSSO P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int* 2006; 97: 933-938.
  19. VAN DER POEL HG, ROUKEMA JA, HORENBLAS S, VAN GEEL AN, DEBRUYNE FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35: 197-203.
  20. PIZZOCARO G, PIVA L, COLAVITA M, FERRI S, ARTUSI R, BORACCHI P ET AL. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 425-431.
  21. MESSING EM, MANOLA J, WILDING G, PROPERT K, FLEISCHMANN J, CRAWFORD ED et al. Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. 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.
  22. ATZPODIEN J, SCHMITT E, GERTENBACH U, FORNARA P, HEYNEMANN H, MASKOW A et al. German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92: 843-746.
  23. CLARK JI, ATKINS MB, URBA WJ, CREECH S, FIGLIN RA, DUTCHER JP 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.
  24. VAN DER WERF-MESSING B. Carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973; 32: 1056-1061.
  25. JUUSELA H, MALMIO K, ALFTHAN O, ORAVISTO KJ. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 11: 277-281.
  26. FINNEY R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma. *A clinical trial. Brit J Urol* 1973; 45: 258-269.
  27. KJAER M, FREDERIKSEN PL, ENGELHOLM AA. Post operative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomised trial by the Copenhagen renal cancer study group. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987; 13: 665-672.
  28. JOCHAM D, RICHTER A, HOFFMANN L, IWIG K, FAHLENKAMP D, ZAKRZEWSKI G et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594-599.
  29. FYFE GA, FISHER RI, ROSENBERG SA, SZNOL M, PARKINSON DR, LOUIE AC. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2410-2411.
  30. FISHER RI, ROSENBERG SA, SZNOL M, PARKINSON DR, FYFE G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S70-72.
  31. ROSENBERG SA, YANG JC, WHITE DE, STEINBERG SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; 228: 307-319.
  32. YANG JC, SHERRY RM, STEINBERG SM, TOPALIAN SL, SCHWARTZENTRUBER DJ, Hwu P 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.
  33. McDERMOTT DF, REGAN MM, CLARK JI, FLAHERTY LE, WEISS GR, LOGAN TF et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-141.
  34. PYRHONEN S, SALMINEN E, RUUTU M, LEHTONEN T, NURMI M, TAMMELA T et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859-2867.
  35. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14-17.

36. YAGODA A, PETRYLAK D, THOMPSON S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 303-321.
37. WATERS JS, MOSS C, PYLE L, JAMES M, HACKETT S, A'HERN R et al. Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 1763-1768.
38. EISEN T, BOSHOF C, MAK I, SAPUNAR F, VAUGHAN MM, PYLE L et al. Continuous low dose thalidomide: A phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 812-817.
39. STEBBING J, BENSON C, EISEN T, PYLE L, SMALLEY K, BRIDLE H et al. The treatment of advanced renal cell cancer with high-dose oral thalidomide. *Br J Cancer* 2001; 85: 953-958.
40. MINOR DR, MONROE D, DAMICO LA, MENG G, SURYADEVARA U, ELIAS L. A phase II study of thalidomide in advanced metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2002; 20: 389-393.
41. LEE CP, PATEL PM, SELBY PJ, HANCOCK BW, MAK I, PYLE L et al. Randomized phase II study comparing thalidomide with medroxyprogesterone acetate in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 20: 898-903.
42. GORDON MS, MANOLA J, FAIRCLOUGH, D, CELLA, R. Low dose interferon-2b (IFN) + thalidomide (T) in patients with previously untreated renal cell cancer. Improvement in progression-free survival (PFS) but not quality of life or overall survival (OS). A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2898). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; abstract 4516.
43. RAWAT A, NEEDLE N, MILES B, AMATO RJ. Phase II study of CC-5013 in patients with metastatic renal cell cancer (MRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abstract 4604.
44. YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM, HWU P, SCHWARTZENTRUBER DJ, TOPALIAN SL et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.
45. MOTZER RJ, MICHAELSON MD, REDMAN BG, HUDES GR, WILDING G, FIGLIN RA 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.
46. MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, MICHAELSON MD, BUKOWSKI RM, RIXE O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 356: 115-124.
47. RINI B, RIXE O, BUKOWSKII R. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a Phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abstract 4508.
48. AHMAD T, EISEN T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6388-6392.
49. RATAIN MJ, EISEN T, STADLER WM, FLAHERTY KT, KAYE SB, ROSNER GL 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.
50. ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, SZCZYLIK C, OUDARD S, SIEBELS M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
51. VIVANCO I, SAWYERS CL. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501.
52. FIGLIN RA, SELIGSON D, WU H. Characterization of the mTOR pathway in renal cell carcinoma and its use in predicting patient selection for agents targeting this pathway. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abstract 4539.
53. LI Y, CORRADETTI MN, INOKI K, GUAN KL. TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 32-38.
54. SMITH JW, KO YJ, DUTCHER G. Update of a phase 1 study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- to patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; abstract 4513.
55. HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstract 4.
56. PORTER LL, BURRIS HA, JONES SF. Summary of results in patients with metastatic renal cell cancer from phase I studies of RAD001 (everolimus). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstr 14599.
57. FREEMAN MR, WASHECKA R, CHUNG LW. Aberrant expression of epidermal growth factor receptor and HER-2 messenger RNAs in human renal cancers. *Cancer Res* 1989; 49: 6221-6225.

58. ANANTH S, KNEBELMANN B, GRUNING W, DHANABAL M, WALZ G, STILLMAN IE et al. Transforming growth factor beta1 is a target for the von Hippel-Lindau tumor suppressor and a critical growth factor for clear cell renal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 2210-2216.
59. RIEDEL F, GOTTE K, LI M, HORMANN K, GRANDIS JR. EGFR antisense treatment of human HNSCC cell lines down-regulates VEGF expression and endothelial cell migration. *Int J Oncol* 2002; 21: 11-16.
60. VILORIA-PETIT A, CROMBET T, JOTHY S, HICKLIN D, BOHLEN P, SCHLAEPPI JM et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: A role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 5090-5101.
61. RAVAUD A, GARDNER J, HAWKINS R. Efficacy of lapatinib in patients with high tumor EGFR expression: Results of a phase III trial in advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstr 4502.
62. DAWSON M, GUO C, ZAK R. A phase II trial of ZD1839 in stage IV and recurrent renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 404 (abstract 1623).
63. JERMANN M, JOERGER M, PLESS M. An open-label phase II trial to evaluate the efficacy and safety of gefitinib in patients with locally advanced, relapsed or metastatic renal cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 418 (abstract 1681).
64. DRUCKER BJ, SCHWARTZ L, MARION S. Phase II trial of ZD1839 (Iressa), an EGF receptor inhibitor, in patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 181a (abstract 720).
65. HAINSWORTH JD, SOSMAN JA, SPIGEL DR, EDWARDS DL, BAUGHMAN C, GRECO A. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7889-7896.
66. BUKOWSKI M, KABBINAVAR F, FIGLIN RA. Bevacizumab with or without erlotinib in metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstract 4523.
67. ROWINSKY EK, SCHWARTZ GH, GOLLOB JA, THOMPSON JA, VOGELZANG NJ, FIGLIN R et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3003-3015.
68. POLITE BN, DESAI AA, PETERSON AC, MANCHEN B, STADLER WM. A Phase II Study of Imatinib Mesylate (IM) and Interferon-Alpha (IFNA) in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abstract 4689.
69. THOMPSON DS, GRECO FA, SPIGEL DR. Bevacizumab, erlotinib, and imatinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: Update of a multicenter phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstract 4594.
70. KONDAGUNTA GV, DRUCKER B, SCHWARTZ L, BACIK J, MARION S, RUSSO P et al. Phase II trial of bortezomib for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3720-3725.
71. RONNEN A, KONDAGUNTA GV, MOTZER RJ. Medullary renal cell carcinoma and response to therapy with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 20: 14.

