

Cáncer renal avanzado: Actualidades en el tratamiento médico

Dan Green Renner,* Ricardo Sosa Sánchez**

Resumen

El carcinoma de células renales (CCR) representa la principal causa de cáncer originado en los riñones. Está asociado a la pérdida de función del gen Von Hippel-Lindau y activación irregular del factor inducido por hipoxia. En la mayoría de las ocasiones la presencia de síntomas se relaciona a enfermedad avanzada. El CCR es curable cuando se identifica en estadios tempranos en los que el tratamiento es principalmente quirúrgico. El diagnóstico en estadios avanzados o con enfermedad metastásica dificulta el tratamiento ya que es una enfermedad resistente a los medicamentos citotóxicos utilizados habitualmente. Con el descubrimiento de nuevas modalidades de tratamiento como la inmunoterapia y más recientemente la terapia molecular dirigida, se logran respuestas más alentadoras con aumento en la supervivencia. En esta revisión se darán a conocer los tratamientos utilizados actualmente en pacientes con CCR avanzado o metastásico.

Palabras clave: Carcinoma de células renales.

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common form of kidney cancer. RCC is associated to altered function in the Von Hippel-Lindau gene and altered activation of the hypoxia induced factor. In the majority of cases the presence of symptomatic disease is equivalent to advanced disease. RCC is a curable disease at early stages with surgery. Treatment of advanced or metastatic RCC is difficult because of a poor response to conventional chemotherapy agents. With the advent of new treatment modalities like immunotherapy and molecular targeted therapies, better responses and longer survival have been demonstrated. This review resumes the novel therapeutics and current treatment of advanced RCC.

Key words: Renal cell carcinoma.

Antecedentes

El carcinoma de células renales (CRR) representa el 80-85% de todos los tumores renales y supone en total de 3 a 5% de los casos de cáncer en el adulto.¹ Se origina a partir del epitelio tubular proximal y característicamente se asocia con pérdida de función del gen von Hippel-Lindau (VHL), exhibiendo los mecanismos moleculares de síndrome de VHL. VHL es un gen supresor de tumores, por lo que la inactivación de sus dos alelos se traduce en la promoción del fenotipo tumoral. La delección de uno solo de sus alelos (también conocida como pérdida de heterocigividad) se observa en 90% de los casos de

CRR esporádico.^{2,3} El alelo restante se inactiva por mutaciones en el 40 a 60% de los casos^{4,5} o al silenciar el gen por daño epigenético como la metilación en 10 a 20% de pacientes.^{6,7} En condiciones normales, el gen VHL codifica una proteína que regula el factor inducible de hipoxia (HIF).⁸ Como resultado de la inactivación de VHL la proteína codificada es defectuosa, lo que impide la proteólisis e inactivación del HIF, el cual al estar constitutivamente activado se transloca al núcleo, donde promueve la transcripción de una variedad de genes que tienen un papel importante en la progresión tumoral.⁹ Dentro de estos genes transcritos destacan el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), PDGF (factor

www.medigraphic.com

* Coordinador de investigación y enseñanza.** Jefe de Oncología Médica y Director.Centro Oncológico «Diana Laura Riojas de Colosio» Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

de crecimiento derivado de plaquetas), TGF- α (factor transformante del crecimiento), bFGF (factor básico de crecimiento de fibroblastos), SDF-1 (factor derivado de células estromales) y CXCR4 (receptor de quimioquina).¹⁰⁻¹² El entendimiento de las vías de inactivación del gen VHL y la activación constitutiva del HIF han sentado las bases para el desarrollo de abordajes terapéuticos moleculares específicos. Los estudios clínicos han identificado al VEGF y a su receptor VEGF-R, así como las vías del mTOR, como los blancos potenciales más importantes en el tratamiento del CRR.

Tratamiento del CCR avanzado o metastásico

El CCR es curable con tratamiento quirúrgico cuando se diagnostica en etapas tempranas; sin embargo, la mayoría de pacientes se encuentra en etapas avanzadas de la enfermedad al tiempo del diagnóstico.^{13,14} Tradicionalmente la mediana de supervivencia para pacientes en etapas avanzadas no sobrepasaba los 12 meses y los tratamientos estaban orientados únicamente a controlar síntomas, evitar complicaciones e intentar ofrecer una calidad de vida aceptable. El CCR se ha mostrado como una enfermedad resistente al tratamiento oncológico convencional, con mínimas respuestas a quimioterapia, inmunoterapia y hormonoterapia. Sin embargo, nuevos tratamientos dirigidos contra dianas biológicas han resultado en beneficio clínico y logrado romper esa barrera de resistencia al tratamiento. En la actualidad se están estudiando más de 30 nuevos fármacos, siendo el primer tumor que ha demostrado beneficio de la terapia con inhibidores de angiogénesis y bloqueadores multicitinasas. A continuación se resumen las características y los resultados de los tratamientos utilizados, se revisa la nueva generación de fármacos biológicos para CCR y se enumeran compuestos en investigación que posiblemente serán parte del armamento terapéutico del CCR en el futuro. Las características de los principales agentes para CCR avanzado se resumen en la *tabla 1*.

Nefrectomía

A diferencia de lo que ocurre en otros tumores sólidos metastásicos, la resección del tumor primario es parte integral del tratamiento del CCR avanzado. La nefrectomía se utilizó predominantemente para paliar síntomas como el dolor, hemorragia, hipercalcemia, eritrocitosis e hipertensión.¹⁵ Los reportes iniciales sugerían regresiones tumorales duraderas post-nefrectomía has-

ta del 7%;¹⁶ sin embargo, una revisión de 474 casos en 9 series prospectivas de pacientes que se sometieron a nefrectomía, mostró respuestas objetivas sólo en 4 (0.8%), por lo que actualmente su indicación no es para inducir regresión tumoral.¹⁷ A pesar de ello, la nefrectomía ha mostrado tener impacto independiente en la supervivencia. Dos estudios fase III que compararon nefrectomía radical más interferón- α con interferón- α mostraron mejoría estadísticamente significativa para aquellos pacientes que se sometieron a la cirugía.^{18,19} El análisis combinado de estos 2 estudios mostró una diferencia absoluta en la supervivencia de 5.8 meses a favor del tratamiento combinado (13.6 vs 7.8 meses).²⁰ En vista de estos resultados, la nefrectomía debe ser parte integral del tratamiento del CCR avanzado en pacientes seleccionados en buen estado general, en quienes se considere administrar tratamiento sistémico.

Hormonoterapia

La expresión de receptores hormonales en células de cáncer renal es poco frecuente.^{21,22} A pesar de ello, modelos animales de carcinogénesis inducida por medroxiprogesterona y su remisión con antiestrógenos, fueron la base para el uso de bloqueo hormonal en CCR avanzado en los 1970 y 1980.^{23,24} Como era de esperarse, los resultados obtenidos fueron uniformemente malos con respuestas que no sobrepasaban el 2%.²⁵ La utilización más reciente de «nuevos» antiestrógenos mostró resultados similares y no logró establecer una correlación entre la expresión de receptores y la respuesta tumoral, por lo que actualmente no se utilizan.^{26,27}

Quimioterapia

Debido a su utilidad en otros tumores sólidos, se han estudiado extensamente múltiples citotóxicos en CCR, los pobres resultados obtenidos han definido al carcinoma renal como un tumor quimiorresistente.²⁸ Una recopilación de estudios clínicos en 4,093 pacientes tratados con una amplia variedad de quimioterápicos entre 1983 y 1993, mostró respuestas objetivas únicamente del 6%.²⁹ Otro reporte de 51 estudios fase II ($n = 1,347$) utilizando 33 diferentes agentes mostró igualmente tasas de respuesta de 5.5%.³⁰ Ningún agente de quimioterapia como monodroga ha mostrado respuestas mayores al 10% y, a pesar de que las combinaciones de agentes citotóxicos logran respuestas discretamente más elevadas, éstas son de corta duración y sin impacto en la supervivencia.^{31,32} De igual forma, la combinación de citotóxi-

cos con inmunoterapia tampoco ha mostrado beneficio significativo en estudios fase III.^{33,34}

Los intentos de modular los mecanismos de resistencia a drogas, que se proponen como el principal obstáculo a la quimioterapia en CCR, tampoco han sido exitosos. Dentro de éstos destacan la disminución en la acumulación de drogas por la sobreexpresión de proteínas de transporte como la glucoproteína-p, detoxificación incrementada y alteración en los mecanismos de apoptosis.^{35,36} A pesar de que no existe ningún estudio que demuestre un beneficio de la quimioterapia en términos de supervivencia, habrá que identificar subgrupos de pacientes seleccionados que se beneficien sobre todo de combinaciones de quimioterapia y terapias biológicas.

Inmunoterapia

A principios de los 80, la observación de regresiones espontáneas en CCR³⁷ llevó a la búsqueda de agentes tera-

péuticos con el potencial de incrementar la respuesta inmunológica en contra de las células tumorales. Dentro de las diversas moléculas que se probaron, destacó el efecto antiproliferativo y la modulación de la respuesta inmunológica de la interleucina-2 (IL-2) y el interferón (IFN).

Interleucina-2

La IL-2 es una citocina inmunomoduladora que aumenta el número de células T *ex-vivo* y también la citólisis mediada por células T y células NK.³⁸ La observación de que dosis altas de IL-2 producían respuestas completas de varios años de duración en pacientes con CCR avanzado, condujo a su aprobación por la FDA en 1992, aunque este resultado tan espectacular sólo se observaba en menos del 10% de los pacientes.³⁹⁻⁴¹ La elevada toxicidad de este tratamiento, que precisa vigilancia en una unidad de cuidados intensivos, especialmente por los cuadros de hipo-

Tabla I. Principales agentes biológicos utilizados para el tratamiento del CCR avanzado.

Agente	Respuestas objetivas	Supervivencia libre de progresión	Toxicidad
IL-2	21-23% Tasas de RC de larga duración 7-10% (dosis altas)	3.1 meses	Dosis altas: síndrome de fuga capilar Dosis bajas: fatiga, anorexia, diarrea, malestar general, fiebre
IFN- α	10-15%	4.7 meses	Fatiga, anorexia, diarrea, malestar general, fiebre
Sunitinib	30-45% tanto en primera línea como en pacientes refractario a citocinas	11 meses (vs 5 meses con IFN; $p < 0.000001$) en primera línea (estudio fase III) 8.4 meses en pacientes refractarios a citocinas	Fatiga, diarrea, hipertensión, síndrome mano-pie, mucositis, hipertiroidismo
Bevacizumab	10-13% como monoterapia 31% en combinación con IFN- α	8.5 meses en primera línea como monoterapia 10.2 meses en primera línea en combinación con IFN- α	Hipertensión, proteinuria, anorexia
Sorafenib	2-10%	5.7 meses (vs 5.6 meses con IFN; = 0.5) en primera línea (estudio fase II aleatorio) 5.5 meses (vs 2.8 meses con placebo; $p < 0.000001$) en pacientes refractarios a citocinas (estudio fase III)	Fatiga, diarrea, hipertensión, síndrome mano-pie, mucositis, hipertiroidismo
Temsirolimus	7-9%	3.7 meses (vs 1.9 meses con IFN; $p = 0.0001$) en primera línea (estudio fase III) 5.8 meses en pacientes refractarios a citocinas (estudio fase II a diferentes dosis)	Fatiga, rash, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia

IL-2 = interleucina 2, IFN- α = interferón alfa

tensión y fuga capilar, indujo a desarrollar esquemas menos tóxicos, incluyendo infusiones continuas y esquemas con dosis más bajas intravenosas y subcutáneas. Desgraciadamente estudios fase III confirmaron que estos esquemas son inferiores, mostrando respuestas completas de larga duración únicamente en los pacientes tratados con dosis altas por vía intravenosa.^{42,43} Debido a la toxicidad, costo y beneficio en un grupo reducido de pacientes, estudios recientes se han enfocado en identificar factores predictivos de respuesta a dosis altas IL-2. De éstos, la expresión de la anhidrasa carbónica IX (CAIX) es la que ha mostrado una mejor correlación. Dos estudios encontraron que los pacientes con alta expresión de CAIX por inmunohistoquímica (> 85%) son aquellos que tienen mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento, mientras que los pacientes con pobre expresión prácticamente no se benefician.⁴⁴ La administración intravenosa de IL-2 a dosis altas debe valorarse en todos los pacientes con buen estado general, sobre todo aquéllos con sobreexpresión de CAIX, ya que es el único tratamiento que ha mostrado tener un potencial curativo, aunque sea en una minoría de pacientes.

Interferón

Los interferones son moduladores del sistema inmunológico con diversas acciones incluyendo la regulación de la presentación antigénica, la activación de la respuesta inmune innata mediada por células NK y macrófagos, así como de la maduración de células dendríticas y de los procesos de proliferación celular y de apoptosis. El más utilizado en CCR ha sido el IFN- α , que en pacientes con CCR metastásico ofrece tasas de respuesta hasta del 29%.⁴⁵ Sin embargo, a diferencia de la IL-2, el IFN carece de potencial curativo con escasas respuestas completas y de corta duración. A pesar de ello y de que los estudios fase III que compararon IFN con otros tratamientos como la combinación de IFN con quimioterapia, IL-2, o ácido cisretinóico, mostraron escaso impacto en la supervivencia;⁴⁶ el IFN- α se utilizó como tratamiento estándar de primera línea del CCR avanzado durante más de 15 años, hasta la reciente aprobación de las nuevas terapias biológicas.

Trasplante de células madre

Han existido intentos de lograr respuesta injerto contra tumor utilizando trasplante autólogo no mieloablativo de células madre. En un reporte preliminar de 19 pacientes, 3 lograron respuesta completa y 7 respuesta parcial; sin embargo 2 fallecieron por causas relacionadas al trasplante.⁴⁷ Estos resultados sin embargo, no han podido ser reproducidos, por lo que dada la complejidad y toxicidad

del tratamiento, continúa siendo experimental y no se recomienda fuera del contexto de un estudio clínico.

Terapia dirigida

La premisa de tratamientos biológicos dirigidos en oncología se basa en el fundamento de que pueden diseñarse drogas que interrumpan las vías biológicas necesarias para el crecimiento e invasión de las células tumorales. Una creciente comprensión de la biología molecular del CRR ha establecido a las vías de señalización del VEGF y mTOR como las dianas terapéuticas más relevantes (*Figura 1*). Debido a que 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, los tratamientos antiangiogénicos son los que han proliferado y se han estudiado más en el CCR.

Talidomida

Es uno de los primeros fármacos antiangiogénicos conocidos cuyos efectos teratogénicos, identificados desde los años 70, son consecuencia de la inhibición de angiogénesis. Estudios no comparativos mostraron respuestas entre el 0 y el 17% de los pacientes;⁴⁸⁻⁵⁰ en estudios aleatorios sin embargo, la talidomida no aumentó el tiempo a la progresión en comparación con medroxiprogesterona o interferón.⁵¹⁻⁵² La lenalidomida, un derivado de la talidomida que parece tener mayor actividad antitumoral y menor toxicidad, tampoco ha demostrado actividad importante.⁵³

Bevacizumab

El bloqueo del VEGF se ha establecido como la principal diana molecular en el tratamiento del CCR debido al incremento en la expresión de genes asociados al HIF y sus mecanismos relacionados.⁵⁴ El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une en forma específica al VEGF circulante y neutraliza su actividad, siendo el primer fármaco inhibidor de angiogénesis que demostró beneficio clínico en pacientes con CCR avanzado. La actividad del bevacizumab se identificó inicialmente en estudios aleatorizados pequeños ya sea como monodroga o en combinación con erlotinib, un inhibidor de tirosinocinasa del EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico).^{55,56} Recientemente, dos estudios internacionales multicéntricos han confirmado su utilidad como tratamiento de primera línea en CCR avanzado (*Tabla I*).^{57,58} Basados en estos resultados las agencias reguladoras han aprobado ya su uso en combinación con IFN- α en CCR avanzado.

Sunitinib

El malato de sunitinib es una molécula de bajo peso molecular que además de inhibir el receptor VEGFR-2, bloquea la actividad tirosinocinasa del PDGFR- β , Src, Abl, el receptor del factor de crecimiento tipo insulina-1 y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos⁵⁹ (Figura 1). Las primeras evidencias de su actividad en CCR fueron en pacientes que habían fallado a tratamientos inmunológicos, con tasas de respuesta nunca antes reportadas en CCR avanzado del 45%, duración de la respuesta de 11.2 meses y tiempo a la progresión de 8.7 meses.⁶⁰ Esta extraordinaria actividad en enfermedad refractaria justificó la realización de un estudio fase III en primera línea que aleatorizó a 750 pacientes a recibir sunitinib o IFN- α . Las tasas de respuesta fueron del 39% para sunitinib vs 8% para interferón ($p < 0.000001$), el tiempo a la progresión fue también mayor con sunitinib (11 vs 5 meses, $p < 0.000001$), al igual que la calidad de vida, el perfil de toxicidad y una tendencia a mejoría en la supervivencia (sin diferencia significativa probablemente por el corto seguimiento).⁶¹ Con base en estos resultados, el sunitinib se ha establecido como el tratamiento predominante de primera línea en CCR avanzado y hasta el momento es la referencia para futuros estudios en este grupo de pacientes.

Sorafenib

El sorafenib es otra molécula de bajo peso molecular que inicialmente se identificó como bloqueador de proliferación celular al inhibir las proteínas Raf (C-Raf y B-Raf) y así la fosforilación de la cinasa asociada a la señal extracelular (ERK) y la vía de la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK). Posteriormente mostró ser un inhibidor potente de la angiogénesis al afectar VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-b, así como Flt-3 y c-Kit⁶² (Figura 1). El efecto del sorafenib en CCR avanzado se mostró inicialmente en estudios fase I y se confirmó en un estudio fase II aleatorio controlado con placebo ($n = 202$), en el que 36% de los pacientes tratados mostraron una respuesta parcial.⁶³ En el estudio fase III de registro, se trataron 903 pacientes con CCR de pronóstico bueno o intermedio que habían progresado a una primera línea de tratamiento sistémico.⁶⁴ La mediana de tiempo a la progresión fue de 5.5 meses con sorafenib vs 2.8 meses con placebo ($p < 0.01$). La tasa de respuesta fue del 10%, inferior al estudio fase II probablemente por tratarse de una segunda línea, aunque se mostró beneficio clínico (respuesta objetiva más enfermedad estable) en el 55% de pacientes. Gracias a este estudio, sorafenib se ha establecido como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR avanzado.

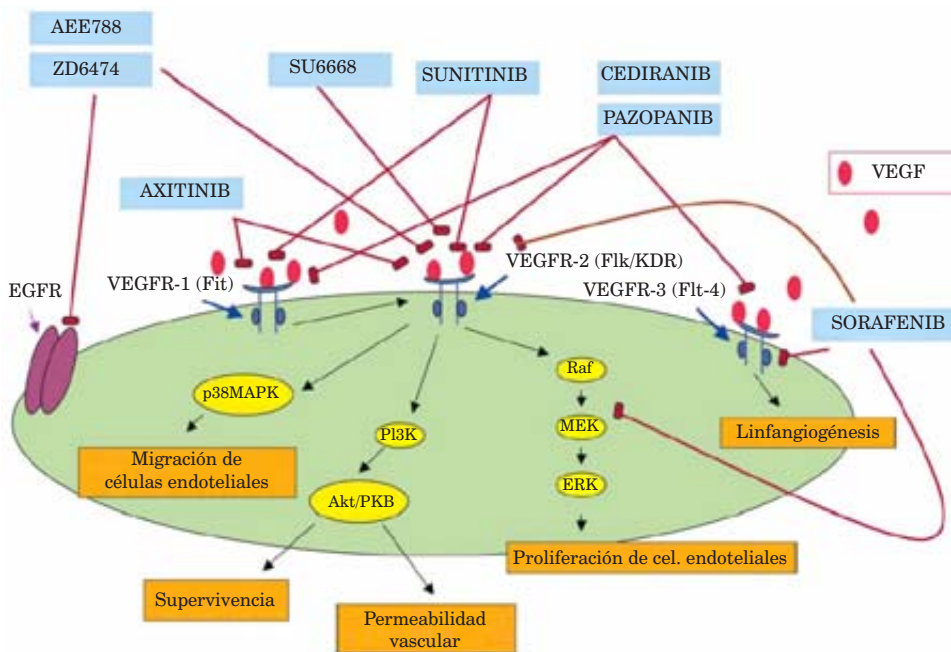


Figura 1. Vías de señalización más relevantes implicadas en la angiogénesis, crecimiento e invasión tumoral del CCR. Mecanismos de acción de las diferentes moléculas que bloquean como potencial tratamiento biológico dirigido.

Otros inhibidores multikinasa

Los resultados obtenidos con inhibidores que tienen más de una diana molecular (inhibidores multikinasa) han generado gran expectación en el tratamiento del cáncer en general y del CCR en particular. A pesar de que estos compuestos tienen actividad contracinasa específicas, las dianas biológicas responsables de la regresión tumoral no se conocen aún con precisión. La secuenciación del genoma humano ha identificado 518 cinasas, de las cuales 90 son tirosinocinasas y 58 son receptores de éstas.⁶⁵ Con esta información y el conocimiento de las alteraciones en las vías dependientes del HIF así como de la activación de angiogénesis y crecimiento tumoral, continuamente se identifican nuevos compuestos y combinaciones que rápidamente llegan a estudios clínicos (Tabla II). El pazopanib es un agente oral con actividad potente en contra de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , y c-Kit. Un estudio fase II aleatorio con 800 mg/d mostró tasas de respuesta de 40%.⁶⁶ Actualmente está corriendo el estudio fase III en pacientes con CCR refractario del que se esperan los resultados. El **axitinib** es un derivado del imidazol que inhibe la tirosinocinasa de todos los receptores de VEGF y PDGFR- β a concentraciones nanomolares. Un estudio fase II en pacientes refractarios a citocinas mostró respuestas objetivas en 44% de pacientes y

tiempo a la progresión de 15.7 meses.⁶⁷ Su utilidad se ha demostrado también en pacientes refractarios a sorafenib con respuestas parciales en 13 (21%) de 62 pacientes;⁶⁸ se planea ya un estudio fase III en primera línea. La **perifosina** es un alquilfosfolípido sintético que inhibe la actividad de la serina/treonina cinasa Akt y de las vías de la MAPK. Su actividad como monodroga es baja,⁶⁹ sin embargo las expectativas de combinación con otras moléculas (sorafenib y sunitinib) son buenas. El AMG386 es una proteína de fusión que inhibe angiogénesis al bloquear la angiopoyetina 1 y 2.⁷⁰ Su utilidad en CCR se espera también al potenciar el efecto antitumoral en combinación con otros inhibidores multikinasa.

Inhibidores de mTOR

m-TOR (*mammalian Target of rapamycin*, o diana de la rapamicina en mamíferos) es una proteincinasa que regula la progresión del ciclo celular desde G1 a S a través de la vía mediada por el gen supresor PTEN, que a su vez actúa sobre AKT.⁷¹ La disfunción de PTEN produce un aumento en la actividad de m-TOR que a su vez estimula el crecimiento celular;⁷² esta cinasa se encuentra sobreexpresada en pacientes con CCR⁷³ y se asocia con estadios avanzados y enfermedad agresiva.⁷⁴ La función de m-TOR puede ser inhibida farmacológicamente y **temsirolimus** es el primero de estos fármacos que ha muestra-

Tabla II. Agentes que actúan en las vías dependientes del factor inducible de hipoxia (HIF), potencialmente activos en CCR y que actualmente se encuentran en estudios clínicos ya sea como monodroga o en combinaciones.

Agente	Clase	Mecanismo de acción	Fase de estudio
Sunitinib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de VEGFR y PDGFR	II, III
Sorafenib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de VEGFR, PDGFR y Ras	II, III
AG-0736	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de VEGFR y PDGFR	II
Pazopanib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de VEGFR y PDGFR	II, III
PTK787	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de VEGFR y PDGFR	I
Imatinib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de PDGFR	II
Gefitinib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de EGFR	II
Erlotinib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de EGFR	II
Bortezomib	Molécula pequeña	Inhibidor del proteasoma (componente 26s)	II
Temsirolimus (CCI-779)	Molécula pequeña	Inhibidor de mTOR	II, III
RAD001	Molécula pequeña	Inhibidor de mTOR	II
Lapatinib	Molécula pequeña	Inhibidor tirosinocinasa de EGFR/Erb-2	II, III
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo en contra de EGFR	II
ABX-EGF	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo en contra de EGFR	II
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo en contra de VEGF	II, III
VEGF-trap	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo en contra de VEGF	I, II
G250	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo en contra de CA IX	II

VEGFR – Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial; PDGFR – Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGFR – Receptor del factor de crecimiento epidérmico; VEGF – Factor de crecimiento vascular endotelial; CA IX – Anhidrasa carbónica IX; mTOR – Blanco de rapamicina en mamíferos.

do utilidad clínica en CCR avanzado. En estudios fase II su combinación con IFN produjo 13% de respuestas parciales y 71% de enfermedad estable, con toxicidad moderada.⁷⁵ 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 poco útil en el resto de pacientes. Por ello, el ensayo fase III de registro se realizó en este grupo de pacientes comparando la administración IFN- α , temsirolimus o la combinación de ambos fármacos. A pesar de que no existieron diferencias significativas en respuesta (4.8, 8.6 y 8.1%, respectivamente), el temsirolimus como monodroga fue superior al IFN- α en supervivencia libre de progresión (3.8 vs 1.9 meses, $p < 0.0001$) y en supervivencia global (10.9 vs 7.3 meses, $p = 0.0069$), teniendo además mejor perfil de toxicidad,⁷⁶ por lo que fue aprobado como el tratamiento de elección para pacientes con CCR avanzado de pobre pronóstico. El everolimus y el sirolimus son también inhibidores de mTOR cuya actividad en estudios pequeños es menor, pero su uso en pacientes seleccionados y en combinación con otros agentes parece atractivo.⁷⁷

Inhibidores del EGFR

El EGFR se encuentra en la membrana celular y presenta actividad tirosinocinasa en su dominio intracelular, que cuan-

do se activa, estimula varias vías de señalización intracelular incluyendo las de Raf, AKT y m-TOR. EGFR está sobreexpresado en el 70% de los cánceres renales.⁷⁸ La inhibición de EGFR con anticuerpos monoclonales que bloquean el dominio extracelular del receptor o con pequeñas moléculas que bloquean la actividad tirosinocinasa del dominio intracelular, ha demostrado utilidad en otros tumores como cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. El **Lapatinib** es una molécula pequeña que inhibe tanto EGFR-1 y EGFR-2 (HER2-neu). A pesar de que mostró actividad interesante en estudios iniciales en CCR, el estudio fase III en comparación con medroxiprogesterona no mostró diferencias en supervivencia global o libre de progresión.⁷⁹ Aparentemente en un subgrupo de pacientes con sobreexpresión intensa de EGFR sí se observó un aumento de eficacia, por lo que se planea la realización de un nuevo estudio exclusivamente en este subgrupo de pacientes. Otros inhibidores específicos de EGFR como el gefinitib y erlotinib, así como anticuerpos monoclonales (cetuximab y panitumumab) han mostrado actividad muy limitada en CCR.⁸⁰⁻⁸²

Tabla III. Protocolos planeados o en desarrollo de combinaciones de agentes biológicos en CCR avanzado y metastásico.

Estudio	Población de pacientes	Objetivo primario
Primera línea		
Temsirolimus/bevacizumab vs interferón /bevacizumab (fase III)	Pacientes vírgenes a tratamiento (N = 800)	Supervivencia libre de progresión
Estudio START: Bevacizumab vs sunitinib vs temsirolimus con nueva aleatorización a la progresión	Pacientes vírgenes a tratamiento (N = 240)	Supervivencia libre de progresión después de la combinación de 2 tratamientos secuenciales
Segunda línea		
Temsirolimus vs sorafenib (fase III)	Pacientes refractarios a Sunitinib (N = 440)	Supervivencia libre de progresión
Estudio AXIS: Axitinib vs sorafenib (fase III)	Pacientes refractarios (N = 540)	Supervivencia libre de progresión
Sorafenib vs perifosina (fase II aleatorio)	Pacientes refractarios a 1 ó 2 esquemas previos (N = 706)	Supervivencia libre de progresión y I supervivencia global
Tratamientos combinados		
Estudio ECOG BeST: Bevacizumab vs bevacizumab/sorafenib vs bevacizumab /temsirolimus vs temsirolimus/sorafenib (fase II aleatorio)	Pacientes vírgenes a tratamiento (N = 240)	Supervivencia libre de progresión
Sorafenib \pm AMG (fase II aleatorio)	Pacientes vírgenes a tratamiento (N = 150)	Supervivencia libre de progresión

Conclusiones

En pacientes con CCR avanzado en buen estado general, la nefrectomía continúa siendo indispensable ya que aumenta la supervivencia. Debido a que IL-2 a dosis altas es el único tratamiento que ha mostrado respuestas completas de larga duración prácticamente equivalentes a la curación, debe considerarse siempre en pacientes jóvenes en buen estado de salud y sin patologías concomitantes, a pesar de que el beneficio se logra en menos del 10% de pacientes. La identificación de los pacientes con mayores probabilidades de respuesta, como aquellos que sobreexpresan la CAIX, permitirá decidir mejor esta indicación. El CCR avanzado es el tumor sólido que ha servido como modelo para la iden-

tificación de dianas terapéuticas basadas en las vías biológicas responsables del crecimiento y progresión tumoral. Fármacos que interrumpen estas vías de señalización han resultado en un beneficio clínico nunca antes visto en CCR, y se han establecido como el tratamiento estándar del CCR avanzado. El sunitinib es el fármaco de elección como primera línea en pacientes con pronóstico bueno o intermedio y el temsirolimus en pacientes de pobre pronóstico. A pesar de estos resultados esperanzadores, se requieren nuevos tratamientos y combinaciones que mejoren la eficacia y el perfil de toxicidad. Para ello es imprescindible seguir investigando tanto a nivel clínico como preclínico e identificar mejor la biología de las respuestas y resistencia al tratamiento biológico con el fin de optimizar su uso (Tabla III).

Referencias

- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- JR, Lerman MI, Zbar B et al. Genetics of renal-cell carcinoma and evidence for a critical role for von Hippel-Lindau in renal tumorigenesis. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-8.
- Kondo K, Yao M, Yoshida M et al. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: Relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34: 58-68.
- Gallou C, Joly D, Mejean A et al. Mutations of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: Definition of a risk factor for VHL patients to develop an RCC. *Hum Mutat* 1999; 13: 464-75.
- Schraml P, Struckmann K, Hatz F et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002; 196: 186-93.
- Clifford SC, Prowse AH, Affara NA et al. Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: Evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumorigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22: 200-9.
- Herman JG, Latif F, Weng Y et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9700-4.
- Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA et al. Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to Elongin B and C. *Science* 1995; 269: 1444-6.
- Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, HIF hydroxylation, and oxygen sensing. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 627-38.
- Soccio RE, Adams RM, Maxwell KN et al. Differential gene regulation of StarD4 and StarD5 cholesterol transfer proteins. Activation of StarD4 by sterol regulatory element-binding protein-2 and StarD5 by endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2005; 280: 19410-8.
- Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4991-5004.
- Kourembanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 670-4.
- Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136: 376-9.
- Guinan P, Sobin LH, Algaba F 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.
- Walther MM, Patel B, Choyke PL et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol* 1997; 158: 733-9.
- Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol* 1989; 63: 128-31.
- Montie JE, Stewart BH, Straffon RA et al. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117: 272-5.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-9.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966-70.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071-6.
- Hemstreet GP 3rd, Wittliff JL, Sarrif AM et al. Comparison of steroid receptor levels in renal-cell carcinoma and autologous normal kidney. *Int J Cancer* 1980; 26: 769-75.
- Pearson J, Friedman MA, Hoffman PG Jr. Hormone receptors in renal cell carcinoma. Their utility as predictors of response to endocrine therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981; 6: 151-4.
- Kirkman H, Bacon RL. Estrogen-induced tumors of the kidney. I. Incidence of renal tumors in intact and gonadectomized male

- golden hamsters treated with diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst* 1952; 13: 745-55.
24. Hamilton JM, Flaks A, Saluja PG, et al. Hormonally induced renal neoplasia in the male Syrian hamster and the inhibitory effect of 2-bromo-alpha-ergocryptine methanesulfonate. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54(6): 1385-400.
 25. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 195-209.
 26. Weiselberg L, Budman D, Vinciguerra V et al. Tamoxifen in unresectable hypernephroma. A phase II trial and review of the literature. *Cancer Clin Trials* 1981; 4(2): 195-8.
 27. Oh WK, Manola J, George DJ et al. A phase II trial of interferon-alpha and toremifene in advanced renal cell cancer patients. *Cancer Invest* 2002; 20(2): 186-91.
 28. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 303-21.
 29. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60.
 30. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972-80.
 31. Stadler WM, Halabi S, Rini B et al. Cancer and leukemia group B. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008. *Cancer* 2006; 107: 1273-9.
 32. 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.
 33. Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE et al. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1991; 9: 832-6.
 34. Thomas H, Barton C, Saini A et al. Sequential interleukin-2 and alpha interferon for renal cell carcinoma and melanoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A(6-7): 1047-9.
 35. Motzer RJ, Lyn P, Fischer P et al. Phase I/II trial of dexverapamil plus vinblastine for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1958-65.
 36. Warner E, Tobe SW, Andrulis IL et al. Phase I-II study of vinblastine and oral cyclosporin A in metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 251-6.
 37. Snow RM, Schellhammer PF. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1982; 20: 177-81.
 38. Costa LJ, Drabkin HA. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404-15.
 39. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA et al. 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: 2410-11.
 40. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S70-72.
 41. Rosenberg SA, Yang JC, White DE et al. 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: 307-19.
 42. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-32.
 43. McDermott DF, Regan MM, Clark JI 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.
 44. Bui MH, Seligson D, Han KR et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 802-11.
 45. Atkins M, Regan M, McDermott D et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3714-21.
 46. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14-7.
 47. Childs R, Chernoff A, Contentin N et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.
 48. Eisen T, Boshoff C, Mak I 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.
 49. Stebbing J, Benson C, Eisen T et al. The treatment of advanced renal cell cancer with high-dose oral thalidomide. *Br J Cancer* 2001; 85: 953-958.
 50. Minor DR, Monroe D, Damico LA et al. A phase II study of thalidomide in advanced metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2002; 20: 389-93.
 51. Lee CP, Patel PM, Selby PJ 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.
 52. Gordon MS, Manola J, Fairclough D et al. 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.
 53. Rawat A, Needle N, Miles B et al. Phase II study of CC-5013 in patients with metastatic renal cell cancer (MRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abstract 4604.
 54. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1028-43.
 55. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-34.
 56. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4536-41.
 57. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-2111.
 58. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, Feb 14-16, 2008. Abstract 350.
 59. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor re-

- ceptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327-37.
60. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
 61. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
 62. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-109.
 63. 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: 2505-12.
 64. 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.
 65. Manning G, Whyte DB, Martinez R et al. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002; 298: 1912-34.
 66. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP et al. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) (abstract 5031). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 242s.
 67. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: A phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 975-84.
 68. Rini BI, Wilding GT, Hudes G et al. Axitinib (AG-013736; AG) in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC) refractory to sorafenib (abstract 5032). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 242s.
 69. Stephenson J, Schreeder M, Waples J et al. Perifosine (P), active as a single agent for renal cell carcinoma (RCC), now in phase I trials combined with tyrosine kinase inhibitors (TKI) (abstract 15622). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 659s.
 70. Oliner J, Min H, Leal J et al. Suppression of angiogenesis and tumor growth by selective inhibition of angiopoietin-2. *Cancer Cell* 2004; 6: 507-16.
 71. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501.
 72. Li Y, Corradetti MN, Inoki K, Guan KL. TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 32-8.
 73. 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.
 74. Kondo K, Yao M, Kobayashi K et al. PTEN/MMAC1/TEP1 mutations in human primary renal-cell carcinomas and renal carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2001; 91: 219-24.
 75. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18.
 76. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
 77. Amato RJ, Misellati A, Khan M et al. A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma (abstract 4530). *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 224s.
 78. Vilorio-Petit A, Crombet T, Jothy S, Hicklin D, Bohlen P, Schlaepfli 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: 5090-101.
 79. New hope for RCC patients. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1693.
 80. 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).
 81. 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).
 82. 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: 3003-15.

Correspondencia:
 Dr. Dan Green Renner
 Centro Oncológico Diana Laura
 Riojas de Colosio,
 Fundación Clínica Médica Sur,
 México, D.F.
 dgreen@medicasur.org.mx