



Tratamiento contemporáneo del cáncer renal avanzado: de la vigilancia a la inmunoterapia

Contemporary treatment of advanced renal cancer: from surveillance to immunotherapy

Regina Barragan Carrillo,* Yuly A Remolina Bonilla,* Estefanía Montenegro Ramos,* René Alfredo Bourlon Cuéllar,† María T Bourlon*,‡

Citar como: Barragan CR, Remolina BYA, Montenegro RE, Bourlon CRA, Bourlon MT. Tratamiento contemporáneo del cáncer renal avanzado: de la vigilancia a la inmunoterapia. Acta Med GA. 2022; 20 (4): 342-346. <https://dx.doi.org/10.35366/107119>

Resumen

El cáncer renal de células claras (CRCC) representa el 3% de los casos de cáncer a nivel mundial. En 14.5% de los casos en Latinoamérica se diagnostica como una enfermedad metastásica *de novo* y aproximadamente 30% de los casos de enfermedad localizada presentarán una recurrencia a distancia. Al momento del diagnóstico, la escala Consorcio Internacional de Cáncer Renal Metastásico clasifica los casos según su pronóstico en favorable, intermedio o pobre. Dada la variabilidad biológica del CRCC, las estrategias de manejo van desde la vigilancia activa, hasta el uso de tratamiento sistémico basado en terapias de combinación con inmunoterapia. En esta revisión destacamos los criterios a considerar para la selección de tratamiento para los casos de CRCC avanzado, al igual que los principales avances a partir de los ensayos clínicos en el manejo de esta neoplasia.

Palabras clave: Cáncer renal, inmunoterapia, terapia blanca, anti-PD-1, anti-CTLA-4.

Abstract

Clear cell renal carcinoma (CCRC) represents 3% of worldwide overall cancer cases. 14.5% of patients in Latin America are diagnosis with *de novo* metastatic disease, and about 30% of localized cases present a systemic recurrence. The International Metastatic CCRC Database Consortium classifies patients according to favorable, intermediate, and poor prognosis at the time of diagnosis. Given the biological variability of the disease, treatment strategies go from active surveillance to systemic therapy with immunotherapy-based combinations. In this review, we highlight the criteria to consider in the selection of treatment in advanced CCRC. Furthermore, we highlight recent data arising from clinical trials that led to changes in the treatment paradigm.

Keywords: Renal cancer, immunotherapy, white therapy, anti-PD-1, anti-CTLA-4.

GENERALIDADES

El cáncer renal de células claras (CRCC) es la principal neoplasia maligna a nivel renal en el adulto y representa 2-3% del total de casos de cáncer. En Latinoamérica, 14.5% de los CRCC se diagnostican *de novo* con una enfermedad avanzada, y del 20-30% presentarán una recurrencia de la enfermedad, de las cuales 90% se presentarán dentro de los primeros cinco años.¹ A través de las nuevas estrategias de

manejo sistémico basadas en el bloqueo de la angiogénesis con inhibidores de tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) y la inhibición de puntos de control inmune (ICP, por sus siglas en inglés), la supervivencia global (SG) media del CRCC avanzado ha aumentado de seis meses a más de cuatro años.^{2,3}

Al momento del diagnóstico de una enfermedad avanzada, el riesgo pronóstico es un criterio clave a tomar en cuenta en la elección de la primera línea de tratamiento.

* Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

† Hospital Angeles Pedregal, Grupo Angeles. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Dra. María T Bourlon

Correo electrónico: maitebourlon@gmail.com



El modelo diseñado por la base de datos del Consorcio Internacional de Cáncer Renal Metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) es la clasificación pronóstica de mayor relevancia clínica. Los criterios la IMDC toman en cuenta el diagnóstico de enfermedad avanzada dentro del primer año, el puntaje de Karnofsky, y la presencia de anemia, trombocitosis, neutrofilia o hipercalcemia. La ausencia de todos los factores califica como un riesgo favorable, la presencia de uno a dos factores como un riesgo intermedio y la presencia de más de dos factores con un riesgo pobre. Lo anterior se relaciona con la SG, en donde se reportan medias de 47.8, 27.2 y 8.3 meses para cada grupo pronóstico.⁴

La presente revisión aborda los aspectos generales del tratamiento inicial del CRCC avanzado, desde la vigilancia activa y la citorreducción del primario, así como las opciones de manejo sistémico de primera línea.

ESTRATEGIAS DE MANEJO

En el contexto de un CRCC metastásico las opciones de manejo se basan en una gama de estrategias que van desde la vigilancia activa, la citorreducción del primario, hasta el manejo sistémico basado en TKI antiangiogénicos y/o ICP. Lo anterior refleja la amplia variabilidad en el comportamiento biológico que presenta esa neoplasia, por lo que la selección del paciente resulta clave.

Vigilancia activa. La vigilancia activa es una opción en pacientes seleccionados de un bajo riesgo clínico, en quien se busca evitar o retrasar la toxicidad de un manejo sistémico. Se ofrece a pacientes asintomáticos, en quienes el estado funcional permita realizar intervenciones al momento que se cuente con una indicación. La seguridad de la vigilancia activa como opción se demostró por Rini et al a través de ensayo fase II que incluyó 52 pacientes asintomáticos y sin tratamiento previo. Los criterios clínicos para la selección de la población de riesgo favorable fue la presencia de hasta dos sitios de metástasis (pulmonares o ganglionares no regionales), y un IMDC de riesgo favorable o intermedio con un punto. La vigilancia activa alcanzó una mediana de tiempo al inicio de tratamiento sistémico de 14.9 meses y una SG media de 22.2 meses.⁵ La seguridad de esta estrategia se corroboró en un ensayo fase III con uso de pazopanib, donde se aleatorizaron pacientes de riesgo clínico favorable a recibir pazopanib al momento del diagnóstico contra placebo, permitiendo el entrecruzamiento de la población al momento de encontrar un criterio para inicio de tratamiento. No se reportaron diferencias en la SG en los grupos, reafirmando la seguridad de la introducción diferida de tratamiento sistémico en una población de bajo riesgo clínico.

Citorreducción de primario. A partir del ensayo SWOG 849 en pacientes con CRCC avanzado que utilizó como primera línea de tratamiento TNF-alfa 2b, el tratamiento sistémico en conjunto con la citorreducción del primario se consideró un estándar de tratamiento por más de 30 años.⁶

Con la aprobación del uso de sunitinib como manejo de elección para CRCC avanzado,² el ensayo fase III de no-inferioridad CARMENA evaluó el papel de la nefrectomía complementaria al tratamiento con sunitinib. Se aleatorizaron a nefrectomía citorreductiva, seguida de tratamiento sistémico con sunitinib contra únicamente tratamiento sistémico con sunitinib pacientes con CRCC avanzado *de novo* de riesgo intermedio y pobre. Tras un seguimiento de 50.9 meses, se comprobó la no-inferioridad del tratamiento con TKI, con una media SG de 18.4 vs 13.9 meses y se concluyó la ausencia del beneficio de la nefrectomía adicional.⁷ Dichos resultados deben interpretarse con reserva y no generalizarse. Por una parte, CARMENA se realizó en la era previa a la inmunoterapia, por lo tanto, aún se esperan datos con respecto a los pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con un ICP. Adicionalmente, no se completó el reclutamiento esperado y, finalmente, los pacientes que podrían derivar el mayor beneficio de la citorreducción del primario (pacientes de riesgo favorable o intermedio con IMDC de un punto, con volumen de enfermedad sistémica < 10% del volumen de enfermedad total) se encuentran subrepresentados. Por lo que la individualización del tratamiento resulta clave y en pacientes con enfermedad de alto volumen a nivel del primario, con un riesgo favorable e incluso intermedio con 1 punto, la nefrectomía aún puede ser considerada como parte del manejo de la neoplasia.

En cuanto a la temporalidad para la nefrectomía, el estudio SURTIME encontró beneficio de la nefrectomía diferida en comparación con la inmediata, con un riesgo relativo (RR) para muerte de 0.57 ($p = 0.03$). La estrategia de citorreducción diferida permite excluir a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión.⁸

Tratamiento sistémico de primera línea. En la era previa al desarrollo de tratamientos altamente efectivos, el diagnóstico de CRCC avanzado resultaba ominoso, con medias de SG menores a 12 meses. En los últimos 15 años el panorama del tratamiento y pronóstico del CRCC avanzado ha cambiado drásticamente, dado que se han reportado datos de cuatro ensayos clínicos fase III basados en combinaciones de tratamiento con ICP con beneficio en tanto en SLE como SG.^{3,9-11}

El interferón-alfa fue el estándar de tratamiento hasta la introducción de los TKI antiangiogénicos. Motzer et al demostró el beneficio del sunitinib sobre interferón-alfa,

con un beneficio absoluto en supervivencia global de 4.8 meses.²

El tratamiento actual para CRCC avanzado se basa en estrategias de combinación de inmunoterapia con ICP: anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y anti-proteína programada de la muerte celular 1 (PD-1). En población seleccionada, también se pueden considerar los TKI en monoterapia como estrategias de tratamiento.^{12,13} La importancia de la selección de la primera línea de tratamiento se justifica por la pérdida de pacientes candidatos a líneas de tratamiento sistémico subsecuentes. A nivel internacional únicamente 51.4% de la población con CRCC recibe una segunda línea de tratamiento, 24.2 y 7.9% reciben una tercera y cuarta línea de tratamiento respectivamente.¹⁴

Actualmente existen cuatro estrategias de combinación aprobadas para su uso en la primera línea de tratamiento, una combinación de un anti-CTLA-4 y un anti-PD-1 y tres combinaciones de un TKI con un anti-PD-1.

CheckMate 214 demostró el beneficio de un doble bloqueo del punto de control con ipilimumab (anti-CTLA-4) y nivolumab (anti-PD-1) sobre sunitinib en pacientes con CRCC avanzado. Tras un seguimiento de cuatro años, la combinación de ICP ha demostrado un beneficio en sus objetivos coprimarios de tasas de respuesta objetiva (TRO), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y además de beneficio en SG. La combinación parece favorecer principalmente al subgrupo de pacientes de riesgo intermedio-desfavorable, con una SG media de 48.1 vs 26.6 meses.^{3,9}

Tras la introducción del doble bloqueo del punto de control inmunológico, se desarrollaron tres ensayos clínicos fase III de combinación con un TKI con un anti-PD-1 en comparación con sunitinib. Estos ensayos fueron KEYNOTE 426 con axitinib y pembrolizumab, CheckMate 9ER con nivolumab y cabozantinib, y CLEAR con lenvatinib y pembrolizumab.^{10,11,13} La *Tabla 1* resalta las características principales de las poblaciones incluidas en los tres ensayos clínicos, al igual que sus desenlaces principales.

Algunas diferencias que destacar es que el ensayo KEYNOTE 426 es el que cuenta con un seguimiento global mayor, mientras el estudio CheckMate 9ER incluyó una población de mayor riesgo clínico.^{2,11} Los tres ensayos son positivos para su objetivo primario de SLE, mientras que el ensayo CLEAR ha alcanzado al día de hoy la media de SLE más prolongada de 23.9 meses (RR 0.39).² El perfil de toxicidad reportado es similar entre los tres ensayos clínicos de combinación TKI con un total de eventos adversos grado 3 a 5 de entre 71.6 y 75.8%.

En cuanto a la calidad de vida, el estudio KEYNOTE 426 no reportó diferencias en calidad de vida en comparación con sunitinib, a diferencia de los estudios CheckMate 9ER y CLEAR, en donde en ambos se reportó mejoría de en la calidad de vida en comparación con el TKI en monoterapia. A pesar de la mejoría en calidad de vida reportada en ambos ensayos, las tasas de discontinuación reportada en CLEAR duplica las reportadas en CheckMate 9ER (37.2 y 19.7% respectivamente). Dicha diferencia podría explicarse por la dosificación del TKI, en donde la dosis utilizada de lenvatinib en el estudio CLEAR fue mayor a la dosis pre-

Tabla 1: Ensayos clínicos fase 3 de inmunoterapia en combinación con un inhibidor de tirosina cinasa.

	KEYNOTE 426	CheckMate 9ER	CLEAR
Fármacos	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + axitinib 5 mg PO BID	Nivolumab 240 mg IV Q2W + cabozantinib 40 mg PO QD	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + lenvatinib 20 mg PO QD
Diseño	F III, AC, 2 brazos	F III, AC, 2 brazos	F III, AC, 3 brazos
N	861	651	1,069
Seguimiento (meses)	55	18.1	27
Objetivo 1°	SLP, SG	SLP, mejor respuesta	SLP
SLP (meses)	15.4 (12.7-18.9)	17.0 (12.6-19.4)	23.9 (20.8-27.7)
SG	RR 0.71	RR 0.52	RR 0.39
TRO (%)	RR 0.68	RR 0.66	RR 0.66
RC (%)	60.0	56.0	71.0
	8.8	8.0	16.0

F III = fase III; AC = aleatorizado controlado; SLP = supervivencia libre de progresión; SG = supervivencia global; RR = riesgo relativo; TRO = tasa de respuesta objetiva; RC = respuesta completa.

viamente aprobada en enfermedad refractaria, a diferencia de CheckMate 9ER en donde la dosis de cabozantinib utilizada en combinación fue menor a la utilizada como monoterapia en líneas subsecuentes.^{10,11,13}

Para determinar la combinación de tratamiento más conveniente para el paciente, el primer punto para analizar sería determinar si se busca utilizar una combinación con doble bloqueo del punto de control o un TKI con un anti-PD1. Por una parte, la doble inmunoterapia se caracteriza por alcanzar respuestas duraderas, tras una mediana de seguimiento de cuatro años aproximadamente 53.4% de los pacientes del ensayo CheckMate 214 se encontraban vivos y 65% con respuestas duraderas. Otro beneficio de la doble inmunoterapia es el perfil de seguridad, debido a que, tras la aplicación de las cuatro dosis iniciales de ipilimumab, se continúa únicamente con nivolumab como monodroga, limitando la toxicidad a comparación con el uso prolongado de los TKI.

En contraste, la combinación de TKI y anti-PD-1 ofrece mayores respuestas, con TRO de 60 y 71% en los estudios de CheckMate 9ER y CLEAR, contra un 39% en el estudio CheckMate 214. Adicionalmente, el porcentaje de pacientes primariamente resistentes a la combinación de ICP y TKI es aproximadamente la mitad al descrito con la doble inmunoterapia, en donde en el estudio CheckMate 214 se describió un 20% de pacientes con progresión de la enfermedad como mejor respuesta. Por lo tanto las estrategias de combinación resultan útiles en casos de neoplasias sintomáticas o de alto volumen, en donde se busca inducir una respuesta, al igual que prolongar la supervivencia.^{10,11,13}

Monoterapia con TKI. A pesar del claro beneficio con la adición de ICP, existe una población de pacientes con CRCC avanzado que son candidatos únicamente a monoterapia con TKI.

Actualmente, la única opción de TKI considerada de elección como primera línea es el cabozantinib en pacientes de riesgo intermedio/pobre. Esto justifica a partir de CABOSUN, un ensayo fase II que aleatorizó a los pacientes a recibir cabozantinib contra sunitinib. La población que recibió cabozantinib reportó un aumento significativo en la mediana de SLE 8.6 vs 5.6 meses (RR 0.48) y mayores TRO. En comparación con sunitinib, el perfil de toxicidad de cabozantinib resultó similar con una tasa de discontinuación de por eventos adversos del 21 vs 22% en el brazo control.^{10,15}

CONCLUSIÓN

El CRCC avanzado muestra un comportamiento biológico altamente variable, lo que justifica la gama dentro las opciones de manejo, que van desde la vigilancia activa

para en casos asintomáticos y con enfermedades con un comportamiento biológico indolente, seguido de la realización de citorreducción del primario, y finalmente la terapia sistémica que puede plantearse una doble inhibición del punto de control inmune o la combinación de un ICP con TKI, sin dejar de lado también la opción de TKI como monoterapia en casos seleccionados.

En los últimos 15 años se han logrado importantes avances en el desarrollo de estrategias de manejo altamente efectivas de CRCC avanzado, actualmente se encuentran en desarrollo diferentes biomarcadores que apoyen al clínico a la adecuada selección de pacientes, además de novedosas estrategias de manejo sistémico basadas en el bloqueo de puntos de control inmunológico independientes a CTLA-4 y PD-1.

REFERENCIAS

1. Abreu D, Carvalhal G, Gueglio G, Tobia I, Garcia P, Zuñiga A et al. Prognostic factors in *de novo* metastatic renal cell carcinoma: a report from the Latin American Renal Cancer Group. *JCO Glob Oncol*. 2021; 7: 671-685.
2. 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 (2): 115-124.
3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (14): 1277-1290.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (34): 5794-5799.
5. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (9): 1317-1324.
6. 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 (23): 1655-1659.
7. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379 (5): 417-427.
8. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, van Velthoven R et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5 (2): 164-170.
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380 (12): 1116-1127.
10. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384 (9): 829-841.
11. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384 (14): 1289-1300.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiyak J, Barrios CH et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib

in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (6): 1287-1296.

13. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20 (1): 71-90.
14. Stukalin I, Connor Wells J, Fraccon A, Pasini F, Porta C, Lalani AKA et al. Fourth-line therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results from the international mRCC database consortium (IMDC). *Kidney Cancer*. 2018; 2 (1): 31-36.

15. George DJ, Hessel C, Halabi S, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M et al. Cabozantinib versus sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist*. 2019; 24 (11): 1497-1501.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.