

Estrategias actuales en el tratamiento del carcinoma de células renales: fármacos dirigidos a dianas moleculares



José Manuel Trigo^a y Joaquim Bellmunt^b

^aServicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

^bServicio de Oncología Médica. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. España.

El carcinoma de células renales representa el 95% de todos los tumores del riñón. El gen supresor tumoral de Von Hippel-Lindau (VHL) se encuentra mutado o silenciado en la mayoría de los casos de carcinoma renal de células claras. La pérdida de la proteína VHL produce la estabilización del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF) y el aumento de la transactivación de sus genes diana. La inhibición del HIF mediante fármacos es difícil de conseguir, aunque se han identificado algunos que inhiben el HIF de forma indirecta, como los inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos, del inglés *mammalian target of rapamycin*). Además, se ha desarrollado un gran número de fármacos que inhiben los productos de los genes diana del HIF, tales como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), implicados en la angiogénesis. Muchos de estos agentes han demostrado actividad significativa en ensayos clínicos, especialmente el sunitinib en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer renal avanzado, y representan un avance sustancial en el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Cáncer renal. Von Hippel-Lindau. Dianas moleculares. HIF. VEGF. PDGF. Sunitinib.

Current strategies in the treatment of renal-cell cancer: targeted therapies

Renal-cell carcinoma represents 95% of all renal tumours. The Von Hippel-Lindau (VHL) tumor-suppressor gene is mutated or silenced in most clear cell renal carcinomas. pVHL loss results in the stabilization of the heterodimeric transcription factor hypoxia-inducible factor (HIF) and enhanced transactivation of HIF target genes. HIF itself has been difficult to inhibit with drug-like molecules although a number of agents that indirectly inhibit HIF, including mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors, have been identified. Moreover, a number of drugs have been developed that target HIF-responsive gene products, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF), implicated in tumor angiogenesis. Many of these targeted therapies, especially sunitinib, have demonstrated significant activity in kidney cancer clinical trials and represent a substantive advance in the treatment of this disease.

Key words: Renal-cell carcinoma. Von Hippel-Lindau. Molecular targets. HIF. VEGF. PDGF. Sunitinib.

El carcinoma de riñón o de células renales (CCR) es un tumor que surge de las células del túbulo renal. Hasta hace poco se consideraba una neoplasia poco frecuente, pero en las últimas décadas su incidencia ha experimentado un incremento llamativo. La principal opción terapéutica para los pacientes con esta enfermedad neoplásica se basa en la cirugía cuando el tumor está localizado en el riñón, y en este caso el porcentaje de curación es elevado. La situación es distinta cuando la enfermedad se extiende más allá del riñón, ya que el CCR es extraordinariamente resistente a la quimioterapia y al tratamiento hormonal, y las citocinas han sido el pilar fundamental de su tratamiento. Los últimos

avances en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la tumorigénesis del CCR han permitido identificar varias posibles dianas para el tratamiento de esta neoplasia. En el 75% de los CCR esporádicos se observan mutaciones en el gen de Von Hippel-Lindau (*VHL*) que dan lugar a una regulación positiva de varios genes que participan en la angiogénesis, como los de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Otras vías activadas en el CCR son la vía de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la de la mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos, del inglés *mammalian target of rapamycin*), que regulan la supervivencia y el crecimiento celulares. Básicamente se han estudiado 2 estrategias para inhibir estas dianas: los anticuerpos monoclonales como el bevacizumab, ABX-EGF, cetuximab, y las moléculas pequeñas inhibitoras de la tirosinasa como sunitinib, sorafenib, PTK-787 y AG-013736. Otro fármaco interesante es el temsirolimus. Los estudios en fase II con estos fármacos han constatado una actividad clínica sustancial en el CCR avanzado. Se ha descrito un efecto beneficioso sobre la supervivencia global con el uso de temsirolimus, y de la supervivencia sin progresión de la enfermedad con sunitinib y sorafenib en ensayos aleatorizados que han dado lugar a la rápida autorización de estos 2 últimos por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el CCR avanzado. No obstante, conforme se desarrollan nuevos tratamientos, aparecen nuevos desafíos relativos al uso óptimo de estos fármacos dirigidos a dianas. En esta revisión se exponen el fundamento y el desarrollo clínico de estos nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares, haciendo especial hincapié en los nuevos retos que modifican los conceptos tradicionales de desarrollo y control de los fármacos.

Epidemiología y prevalencia

El CCR representa el 90-95% de todas las neoplasias que surgen del riñón y supone además el 3% de los tumores del adulto. La proporción por sexos se sitúa en 1,5 varones por cada mujer, y por edades su máxima incidencia se encuentra entre los 50 y los 70 años¹⁻³. De forma global, el CCR representa la sexta causa de muerte por cáncer y se estima que es la causa de la muerte de 95.000 personas por año en el mundo^{4,5}. Por otra parte, hay diferencias raciales importantes, dado que parece ser menos frecuente, por ajuste de edad, en la población caucásica que en la negra³. Asimismo hay diferencias poblacionales entre las áreas rurales y las urbanas, donde la frecuencia es mayor. Además, es de destacar que en las últimas 5 décadas se ha apreciado un constante incremento de su incidencia, que está en torno a un 2-4% por año⁶⁻⁸. Diversos factores pueden explicar dicho fenómeno, tales como la mejora de las técnicas de imagen, con la incorporación y accesibilidad de la ecografía, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), que facilitan además una detección más temprana

Correspondencia: Dr. J.M. Trigo.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: jmtrigo@seom.org

Recibido el 18-6-2007; aceptado para su publicación el 5-10-2007.

del tumor. Con esas herramientas el hallazgo ocasional o fortuito de un CCR en pacientes asintomáticos ha pasado de un 13% durante la década de 1970 a un 60% en la de los años 1990⁹⁻¹⁰. Muchos de esos casos asintomáticos se diagnostican con enfermedad localizada, pero otros se detectan con enfermedad avanzada, lo que hace suponer que hay factores ambientales adicionales que están influyendo en el aumento de su incidencia³.

Anatomía patológica y clasificación histológica

Los estudios inmunohistoquímicos y los análisis de ultraestructura sitúan el verdadero origen del CCR en el epitelio tubular proximal. Habitualmente tiende a surgir del córtex renal, pero también puede originarse en su interior. La clasificación histológica se basa en la localización en la nefrona y el tipo celular que da lugar al tumor. Los principales subtipos histológicos son: carcinoma de células claras o tumor de Grawitz, llamado también hipernefoma, carcinoma papilar, oncocitoma, carcinoma cromóforo y carcinoma de los ductos colectores. El carcinoma de células claras es el más frecuente de todos los subgrupos enumerados (representa el 70-80% de los casos) y se caracteriza por tener en general un comportamiento más agresivo que el resto. El carcinoma papilar tiene un mejor pronóstico que el carcinoma de células claras, dado que se disemina con menor frecuencia, aunque en el caso de producir metástasis se comporta de una forma más agresiva. Otra de sus características estriba en que es 5 veces más frecuente en el varón que en la mujer. El oncocitoma y el carcinoma cromóforo tienen un comportamiento benigno y ambos se originan en las células intercaladas tipos A y B de los ductos colectores, respectivamente. El subgrupo menos frecuente es el carcinoma de los ductos colectores (< 1%), e incluyendo al carcinoma medular del riñón, que puede ser una variante de aquél, son tumores con características agresivas y guardan cierta similitud con el carcinoma de células transicionales del urotelio^{11,12}. Por último, se ha descrito una subvariedad sarcomatoidea que se asocia a un pronóstico peor que el del resto de los carcinomas renales¹³.

El CCR puede aparecer de forma esporádica o de forma hereditaria en cualquiera de los subgrupos histológicos antes mencionados. Estos distintos subtipos de carcinomas renales se definen por oncogenes específicos o anomalías genéticas¹⁴ (tabla 1). El carcinoma renal de células claras procede de las células del epitelio renal, constituye la forma más frecuente (aproximadamente el 75%) de los casos de cáncer renal y se asocia con la inactivación del gen *VHL*. Por el contrario, el carcinoma papilar de riñón es más raro y se asocia con la inactivación del oncogén *MET* (tipo I) o mutaciones en el gen de la fumarato hidratasa (FH; tipo II). Dos formas familiares de cáncer renal recientemente identificadas, el oncocitoma renal y el carcinoma cromóforo, están asociadas con el oncogén Birt-Hogg-Dubé (BHD). Habitualmente estos síndromes hereditarios aparecen en personas más jóvenes y suelen ser tumores que afectan a los riñones de forma bilateral. Asimismo, se ha observado un incremento de la incidencia de carcinoma renal en pacientes con riñones poliquísticos de origen autosómico dominante y en la esclerosis tuberosa.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de VHL es un síndrome familiar de cáncer descrito por primera vez a finales del siglo XIX, que ha demostrado ser sumamente informativo sobre la patogénesis del carcinoma renal de células claras, que a su vez consti-

TABLA 1

Tumores renales malignos, frecuencia y oncogenes

Tipo de tumor	Frecuencia relativa (%)	Oncogén
Carcinoma de células claras	75	<i>VHL</i>
Papilar tipo 1	5	<i>MET</i>
Papilar tipo 2	10	<i>FH</i>
Cromóforo	5	<i>BHD</i>
Oncocitoma	5	<i>BHD</i>

BHD: Birt-Hogg-Dubé; FH: fumarato hidratasa; VHL: Von Hippel-Lindau.

tuye la forma más frecuente de cáncer renal¹⁵. Los pacientes con enfermedad de VHL presentan un riesgo elevado de desarrollar varios tipos de cáncer, entre ellos el carcinoma renal de células claras, hemangioblastomas del sistema nervioso central (especialmente en el cerebelo y en la médula espinal), angiomas retinianos y feocromocitomas¹⁶. En las familias afectadas, el riesgo de cáncer se transmite de manera autosómica dominante. El CCR y el hemangioblastoma constituyen las principales causas de muerte en pacientes con enfermedad de VHL.

Estudios genéticos realizados en la década de 1980 indicaron que el gen *VHL* reside en el cromosoma 3p25, que es la región del genoma que está habitualmente delecionada en los casos de cáncer renal esporádicos¹⁷. Esta información se aprovechó para aislar con éxito el gen *VHL* en 1993¹⁸.

Los pacientes con enfermedad de VHL son portadores en su línea germinal de un alelo *VHL* de fenotipo no mutado y de otro alelo *VHL* inactivado. Cuando en una célula susceptible se produce la inactivación somática en el alelo *VHL* del fenotipo no mutado restante, se originan los cambios patológicos que dan lugar a la enfermedad de VHL¹⁹.

La pérdida del gen *VHL* es un evento temprano en el desarrollo del CCR. El examen histológico de riñones procedentes de pacientes con enfermedad de VHL revela con frecuencia cambios quísticos difusos. Las células que forman estos quistes preneoplásicos ya no son portadoras del alelo *VHL* de fenotipo no mutado²⁰⁻²². Estos hallazgos indican que la inactivación del gen supresor tumoral *VHL* en el riñón da lugar a la formación de quistes renales, y que serán necesarias mutaciones que afecten a otros genes para transformar dichos quistes en carcinomas de células claras. Estos datos apuntan a que la inactivación del gen *VHL* es un evento temprano en el desarrollo del carcinoma renal de células claras asociado a la enfermedad de VHL. Numerosos estudios han demostrado que la inactivación del gen *VHL* es también común en el carcinoma renal de células claras no hereditario¹⁶. Aproximadamente el 50% de los casos esporádicos de CCR son portadores de mutaciones somáticas que afectan a los *loci* materno y paterno del *VHL*. En el 50% restante, en aproximadamente uno de cada 5 casos se produce un fallo en la transcripción del gen *VHL* debido a que el *locus* está hipermetilado²³⁻³⁰ (tabla 2). Por tanto, la mayoría de los casos de CCR parecen estar relacionados con la inactivación de ambos alelos del *VHL*. Las líneas celulares de CCR con inactivación de los 2 alelos del *VHL* dan lugar a tumores cuando crecen bajo la piel de ratones atímicos. La restauración de la función del *VHL* en dichas células inhibe la capacidad de formar tumores, lo que indica que la pérdida de *VHL* desempeña un papel fundamental tanto en el mantenimiento como en la iniciación tumoral^{31,32}.

La proteína VHL (pVHL)

El gen *VHL* consta de 3 exones. La translación del ARN mensajero del *VHL* produce el crecimiento de 2 proteínas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3801663>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3801663>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)