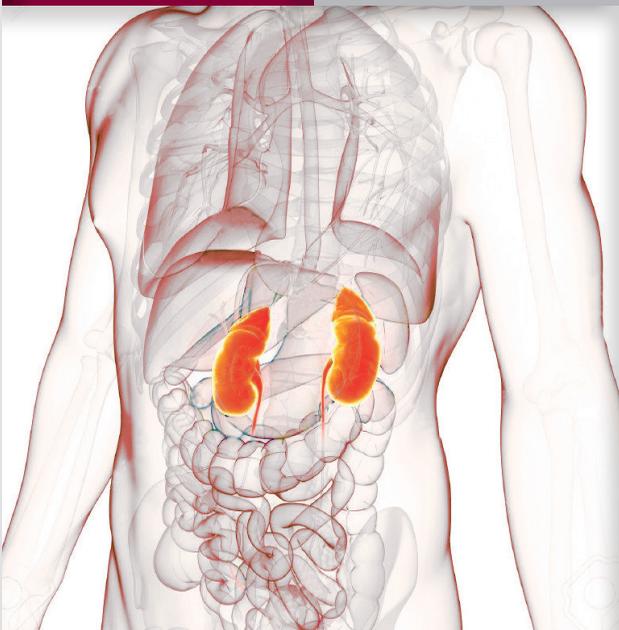


CASOS CLÍNICOS

Lenvatinib-Everolimus en el Cáncer de Riñón Metastásico



Caso clínico: Lenvatinib-Everolimus en el Cáncer de Riñón Metastásico



Dr. Adriel Rodríguez Espínola

Médico Oncólogo Clínico, Staff del Sanatorio Adventista del Plata, Entre Ríos, Argentina.

Resumen

Tratar un paciente con cáncer renal metastásico requiere más que el simple conocimiento de los fármacos útiles hoy disponibles. Estos poseen diferentes mecanismos de acción y, aunque en ocasiones similares, no necesariamente aseguran la misma eficacia o, por el contrario, resistencia. Sin embargo, muchos factores juegan un importante papel en el momento de seleccionar. Cada paciente trae más que un informe anatomopatológico, y nuestro ejercicio es mucho más laborioso que estadificar y señalar un rumbo.

Definir cuál es la mejor estrategia terapéutica sucede en el contexto de la primera línea de tratamiento, y vuelve a plantearse a medida que progresa la enfermedad neoplásica. Entonces vuelve el desafío: ¿Qué indicar ahora?

Presentamos el caso de un paciente con cáncer de riñón metastásico, mientras respaldamos las decisiones tomadas con la evidencia apropiada.

Introducción

Hace poco más de quince años, el panorama para un paciente con enfermedad diseminada por cáncer de riñón era poco alentador. La intervención quirúrgica beneficiaba a unos pocos con metástasis únicas, quizás también a los llamados oligometastásicos. En ocasiones, ante una nueva lesión reseccable, una vez más el paciente era enviado a quirófano.

Es conocida la radiorresistencia y quimiorresistencia "natural" de esta afección; la información abunda específicamente en células claras. Recién con la aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK, por su sigla en inglés) cambió la historia del tratamiento en pacientes con esta enfermedad. El posterior advenimiento de distintos tratamientos dirigidos a objetivos moleculares y la inmunoterapia, son el escenario en el que actuamos hoy.

El presente artículo es una simple exposición de un caso clínico. Pretende plasmar los momentos de toma de decisiones que se le presentan, en este caso, al oncólogo clínico. El objetivo de este trabajo es colocar al lector en el escenario en el que se tomaron las decisiones. Todas ellas podrán ser consideradas adecuadas, o no. No es la intención proponer un algoritmo ni mucho menos. Para eso disponemos de valiosas guías de tratamiento.

Presentación del caso

Paciente varón, de 58 años; tabaquista; realizaba trabajos de oficina. Como antecedentes patológicos registraba hipertensión arterial y nefrectomía radical izquierda por carcinoma renal de células claras grado 2 de Fuhrman. La neoplasia invadía el tejido adiposo perirrenal y la vena renal. Los márgenes de resección quirúrgica no estaban comprometidos. Aquella intervención había sido en agosto de 2017.

Consultó por primera vez en mayo de 2018 y, de inmediato, se internó por compresión medular. En las semanas previas había comenzado a automedicarse con analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) por dorsalgia, que fue aumentando en intensidad. Ante la aparición espontánea de paresia de miembros inferiores, fue llevado a emergencias.

Ya ingresado, la resonancia magnética puso en evidencia el compromiso de los cuerpos vertebrales de D8 y D10, con compresión del canal medular. Una tomografía computarizada mostró compromiso pulmonar bilateral difuso (Figuras 1 y 2).

Pocos días después se realizó una cirugía descompresiva, con resección de fragmentos óseos y de partes blandas circundantes a los cuerpos vertebrales. También se colocó una prótesis para estabilización.

Con uso de corsé, rehabilitación fisioterápica y kinesiológica el paciente recuperó la fuerza en miembros inferiores y también la marcha.

La anatomía patológica del material resecado en la descompresión medular confirmó metástasis ósea de carcinoma de células claras de riñón.

En julio de 2018 el paciente inició tratamiento con pazopanib 800 mg por día y denosumab, como primera línea de tratamiento. No se registraron efectos adversos serios.

Pasados tres meses, se comprobó progresión tumoral pulmonar y en partes blandas de tejidos paravertebrales. El dolor dorsal se había incrementado nuevamente, reapareció la paraparesia que evolucionó a paraplejía y sumó falta de control de los esfínteres anal y vesical.

A nivel neurocirugía, se descartó una intervención. En este contexto, se indicó radioterapia en la columna dorsal baja, con lo que recibió 3000 cGy.

En octubre de 2018 se indicó lenvatinib 18 mg asociado con everolimus 5 mg diarios. Continuó con denosumab.



Figura 1. Imagen de resonancia magnética. Compresión del cordón medular en D10. Vista axial.

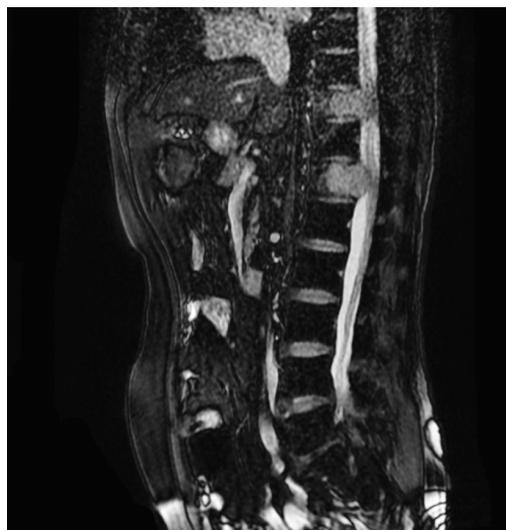


Figura 2. Imagen de resonancia magnética. Compresión del cordón medular en D8 y D10. Vista sagital.

Inició el tratamiento en noviembre de 2018, con buena tolerancia. Presentó mucositis leve a moderada como efecto adverso, que se trató con buches con anestésicos locales. Recibió esta combinación de fármacos hasta septiembre de 2019 por progresión de la enfermedad, a expensas de aumento de tamaño de los nódulos pulmonares.

Destacamos que el estado funcional del paciente está (aun hasta el día de la presente redacción) condicionado por las secuelas neurológicas ocasionadas por la compresión medular. No fue afectado por la primera línea con pazopanib, ni por la segunda línea (lenvatinib y everolimus). El dolor dorsal mejoró desde el uso de parches de buprenorfina.

Como tratamiento de tercera línea se indicó sunitinib 50 mg diarios (días 1 al 28 cada 42 días), en su esquema clásico. Recibió este ITK por 4 meses, hasta febrero de 2020. Presentó hipotiroidismo, que se trató con levotiroxina, y diarrea moderada. La toxicidad gastrointestinal obligó a modificar el esquema de toma clásico. Ante la primera evaluación, se constató progresión pulmonar.

Con un estado funcional (*performance status*, PS) de 1, se propuso inmunoterapia. Esto implicaba que el paciente, con la lógica dificultad para moverse, debía ser trasladado a un centro asistencial en el cual podía administrarse la mencionada terapia. Esta situación puso en alta estima los tratamientos que había realizado por vía oral.

Actualmente, el paciente recibe la cuarta línea de tratamiento con nivolumab cada 28 días, con buena tolerancia a dicho fármaco. Desde el inicio de la inmunoterapia recibe ácido zoledrónico.

Discusión

El cáncer de riñón representa del 2% al 3% de todos los tumores sólidos, y cerca de un tercio de ellos se presenta como enfermedad avanzada. La cirugía (nefrectomía radical o parcial) está indicada ante enfermedad localizada, pero pese a esta intervención, del 10% al 20% presentarán enfermedad metastásica en su evolución.

Aún es motivo de controversia el papel de la cirugía citorreductora en el contexto de la enfermedad avanzada, y sigue siendo muy habitual realizarla. La discusión que puso bajo la lupa esta práctica fue profundizada a partir de las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2019. Sin embargo, en un paciente con cáncer renal avanzado, sigue siendo habitual que la primera visita al oncólogo suceda tras la intervención de un especialista urólogo.

En la enfermedad avanzada, la supervivencia a 5 años era cercana al 12% antes del advenimiento de los ITK. Con la aparición de nuevos tratamientos dirigidos a objetivos moleculares, sobrepasa el 20% en la mayoría de los informes.

El interferón y las interleuquinas fueron las armas más utilizadas durante muchos años, con el primero como favorito por mostrar mejor tolerancia y menos efectos adversos.

Tras la aparición del sunitinib, el foco de los tratamientos cambió. Pocos años después aparecieron nuevas moléculas con demostrada eficacia.

Si bien resultaría enriquecedor discutir cada una de las opciones de tratamiento disponibles hoy para el cáncer de riñón avanzado, no es el objetivo de esta presentación. Tampoco la discusión del método de estratificación de riesgo más adecuado. Nos focalizamos en comentar las situaciones clínicas de un paciente, y respaldar las decisiones con la evidencia (en algún momento muy reciente) disponible.

La selección del pazopanib como primera línea, resulta lógica. Posiblemente muchos, si no la mayoría de los oncólogos, optamos por esta molécula. Esta goza de efectividad similar a la del sunitinib, pero tiene mejores resultados en términos de seguridad y calidad de vida.

Mayor controversia puede plantear la segunda línea de tratamiento: lenvatinib + everolimus.

Dentro del abanico de fármacos que se postulan en este contexto, observamos los trabajos fundamentales (*pivotal*) que condujeron a la aprobación de la mayor parte de las moléculas. La mayoría fueron ensayos de fase III. La combinación de lenvatinib, un ITK multiobjetivo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), y everolimus, un inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), fue la primera asociación de fármacos dirigidos a blancos moleculares aprobada para el cáncer de riñón avanzado. El estudio de Leonetti y col. fue un ensayo de fase II. Sin embargo, mostró datos contundentes, como mejoría en la mediana de supervivencia libre de progresión, en comparación con everolimus como monodroga, y una tasa de respuesta global del 43%. Los efectos adversos comunicados en un estudio con un número limitado de pacientes eran un asunto para considerar:

En segunda línea, la utilidad del sunitinib tras el fracaso del pazopanib era una opción, con sustento científico adecuado. Tener al alcance fármacos de uso ambulatorio, en este paciente con movilidad nula, postergó la inmunoterapia (Figura 3).

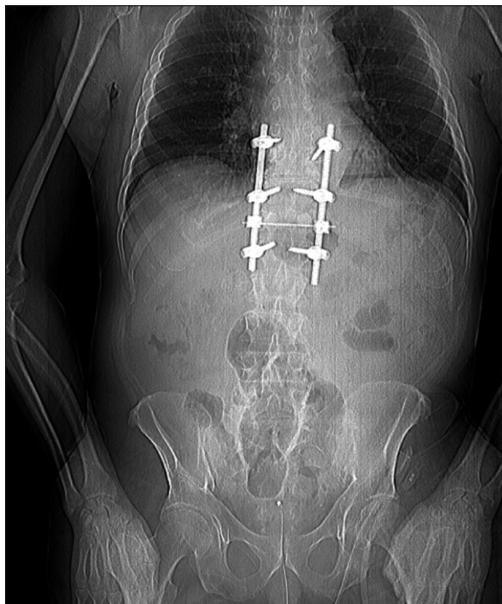


Figura 3. Imagen de tomografía. Reconstrucción panorámica. Columna dorsal con prótesis de fijación.

La decisión, entonces, lenvatinib más everolimus.

El esquema propuesto estaba recién aprobado en nuestro medio, razón por la que (la obra social) demoró la autorización mientras evaluaron la relación costo-efectividad frente a otros tratamientos. Posiblemente, fueron puestos en la balanza los gastos evitados por traslados e infusión intravenosa.

Afortunadamente, la tolerancia y los efectos adversos observados fueron pocos y manejables, y se logró, con esta asociación, la respuesta más duradera hasta aquí.

La tercera línea fue el sunitinib. Una vez más, destacamos el contexto del paciente: parapléjico y sin control de esfínteres.

El nivolumab se indicó tras considerar que las opciones por vía oral se habían agotado, tras el fracaso del sunitinib en tercera línea. Sin duda, en otra situación, la inmunoterapia pudo haber sido un actor en las primeras escenas.

Conclusión

En el cáncer de riñón avanzado existen numerosas opciones terapéuticas, y sigue siendo un desafío seleccionar cada tratamiento y secuencia adecuados. La decisión está condicionada por la evidencia disponible y las características de cada paciente.

La experiencia del profesional con cada fármaco podrá generar mayor o menor confianza, en términos de seguridad y efectividad. De todas formas, los estudios de fase III que comparen cabeza a cabeza las moléculas hoy disponibles, pondrían a cada opción terapéutica en el lugar que le corresponda.

La aparición de biomarcadores predictivos también conducirá a una mejor selección y secuencia de los tratamientos. Sin dudas, veremos esto en el horizonte cercano.

En virtud de la existencia creciente de principios activos útiles para tratar esta afección, parece coherente que observemos mejoría del tiempo de supervivencia. Es un desafío importante observar que no pocos pacientes permanecen con un estado funcional adecuado que los hace candidatos a nuevos abordajes, acaso más eficaces que los conocidos hoy.

Bibliografía

- Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 12(9):e0184423, 2017.
- Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, et al. Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: a systematic review and critical evaluation. *Oncologist* 22(6):667-679, 2017.
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 35:591-597, 2017.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001425, 2005.
- Coppin C, Porzolt F, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006017, 2008.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125-134, 2007.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111, 2007.
- Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 35:3851-3858, 2017.
- Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1287-1294, 2013.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun A. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 30:843-852, 2003.
- Leonetti A, Leonardi F, Bersanelli M, Buti S. Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag* 13:799-806, 2017.
- McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, et al. Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and phase II studies. Presented at: 52nd Annual American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting, 3-7 June 2016, Chicago, IL, USA, Abstract 4507.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JL, 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* 23:133-141, 2005.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813, 2015.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369:722-731, 2013.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16(15):1473-1482, 2015.
- Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 370:1769-1770, 2014.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277-1290, 2018.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [Consultado Sep 10, 2020]. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/
- Négrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma: Groupe Français D'Immunotherapie. *N Engl J Med* 338:1272-1278, 1998.
- Négrier S, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 12:673-680, 2011.
- Négrier S, Pérol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: Results of a randomized controlled trial. *Cancer* 110:2468-2477, 2007.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. Presented at the Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, CA, February 14-16, 2008.
- 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* 21:3127-3132, 2003.