

La combinación: inmunoterapia e inhibidores de tirosina quinasa como primera línea del cáncer renal metastásico

María Cruz Martín Soberón. Oncología Médica del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Palabras clave: carcinoma renal avanzado, anti-PD-1, anti-PD-L1, inhibidores tirosina quinasa.

Keywords: *metastatic renal cancer, anti-PD-1, anti-PD-L1, tyrosine kinase inhibitors.*

Especialidades: [Farmacología](#); [Medicina General](#); [Nefrología y Urología](#); [Oncología](#).

ABSTRACT

En la última década se han conseguido importantes avances en el tratamiento del cáncer renal. Durante muchos años la nefrectomía fue el tratamiento estándar de elección, pero el creciente conocimiento de las vías moleculares de este tumor ha llevado al desarrollo de múltiples agentes terapéuticos que han incrementado la supervivencia global (SG) de estos pacientes de 7 a 30 meses con la adecuada secuencia terapéutica. El cáncer renal presenta una gran expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que justifica los importantes beneficios del empleo de fármacos antiangiogénicos en primera línea. Debido a la actividad demostrada de la inmunoterapia en segunda línea (anti-PD-1, nivolumab) se ha querido investigar la actividad de otros inhibidores del punto de control inmune (anti-PD-1 pembrolizumab y anti-PD-L1 avelumab) en combinación con el inhibidor de tirosina quinasa (ITK) axitinib en dos ensayos clínicos fase 3 (KEYNOTE-426 and JAVELIN Renal 10). Resumimos los resultados de ambos ensayos y analizamos los recientes cambios en el tratamiento de primera línea de cáncer renal.

In the last decade many important advances have been done in renal cancer treatment. During many years nephrectomy was the standard of care but the growing knowledge of molecular pathways has allowed the development of multiple therapeutic agents that have increased the overall survival (OS) of these patients from 7 to 30 months with the appropriate therapeutic sequence. Renal cancer has a high expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) that justifies the important benefits of the use of anti-angiogenic drugs in front line. Due to the demonstrated activity of second-line immunotherapy (anti-PD-1, nivolumab), the activity of other inhibitors of the immune control point (anti-PD-1 pembrolizumab and anti-PD-L1 avelumab) has been investigated in combination with the tyrosine kinase inhibitor (ITK) axitinib in two phase 3 clinical trials (KEYNOTE-426 and JAVELIN Renal 10). We summarize the results of both trials and analyze the recent changes in the first line treatment of renal cancer.

ARTÍCULO

Dos ensayos fase 3 en pacientes con carcinoma renal avanzado no tratados previamente han mostrado aumento de supervivencia libre de progresión (SLP) con la combinación de anti-PD-

1/anti-PD-L1 y axitinib en comparación con sunitinib en monoterapia que hasta la fecha representaba el tratamiento de primera línea en estos pacientes.

El ensayo fase 3, abierto, KEYNOTE-426 estudia la combinación de pembrolizumab (anti-PD-1) y axitinib (TKI) en este escenario [1]. Se randomizaron 861 pacientes a recibir pembrolizumab con axitinib (432 pacientes) o sunitinib (429 pacientes) con el objetivo de explorar SG y SLP y secundariamente la tasa de respuesta objetiva (ORR).

Con un seguimiento de 12.8 meses se ha observado: SG 89.9% en la rama de combinación y de 78.3% con sunitinib (HR 0.53; 95% CI, 0.38- 0.74; $p < 0.0001$), una mediana de SLP de 15.1 vs 11.1 meses a favor de la combinación (HR 0.69; 95% CI, 0.57-0.84; $p < 0.001$) y una ORR favorable en grupo experimental (59.3% vs 35.7% $p < 0.001$). Estos beneficios fueron observados en todos los grupos pronósticos y sin relación con la expresión de PD-L1 en el tumor.

En cuanto a las toxicidades, fueron semejantes en ambos grupos sin objetivarse un aumento significativo con la combinación de eventos adversos de cualquier grado (incluido los fatales). Sin embargo, se observó mayor discontinuación en esta rama (30.5% en la rama experimental y 14% en la de sunitinib).

El otro ensayo fase 3, JAVELIN Renal 10 [2] incluyó 886 pacientes randomizados a recibir avelumab cada 2 semanas con axitinib (442 pacientes) o sunitinib (444 pacientes) con el objetivo de SLP y SG en los pacientes con expresión de PD-L1 (>1%).

Los resultados para esta población seleccionada muestran una SLP de 13.8 vs 7.2 meses a favor de la combinación (HR 0,61; 95% IC 0,47 a 0,79; $p < 0,001$), siendo la diferencia algo inferior en la población general (HR 0.69 $p < 0,001$) y una ORR de 55.2% en la rama experimental frente a 25.5% con sunitinib. Todavía no hay datos suficientes de SG.

Nuevamente no hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidad y la discontinuación de tratamiento en este caso fue superior en la rama de sunitinib (13.4 vs 7.6%).

COMENTARIO

El arsenal terapéutico del cáncer renal ha estado constituido únicamente durante años por la terapia antiangiogénica, a la que se ha añadido la inmunoterapia tras la presentación en 2017 de los resultados del ensayo CheckMate 025 [3], que demostró beneficio en SG con nivolumab en segunda línea.

En los últimos años la inmunoterapia ha demostrado impresionantes tasas de respuesta y supervivencia en varios tipos de tumores. En cáncer renal avanzado, se ha demostrado en estudios previos que las terapias de combinación con antiangiogénicos e inhibidores del punto de control inmune tienen un efecto sinérgico que logra mejores tasas de respuesta, lo que ha trasladado su uso a líneas precoces cambiando el paradigma del tratamiento en la primera línea del cáncer renal [4] como hemos podido comprobar con ambos estudios.

El reto seguirá siendo la búsqueda de biomarcadores para seleccionar a los pacientes que vayan a obtener mayor beneficio de cada terapia, ya que PD-L1 no parece el mejor discriminador.

BIBLIOGRAFÍA

1. B.I. Rini, E.R. Plimack, V. Stus, R. Gafanov, R. Hawkins, D. Nosov, F. Pouliot et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Feb 16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>
2. R.J. Motzer, K. Penkov, J. Haanen, B. Rini, L. Albiges, MT. Campbell et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Feb 16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779531>
3. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. CheckMate 025 investigators. Eur Urol. 2017 Dec;72(6):962-971.
4. Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, Choueri TK, Motzer R, Powles T et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):100-110.