



# II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

13 y 14 DE ABRIL 2018  
GRANADA

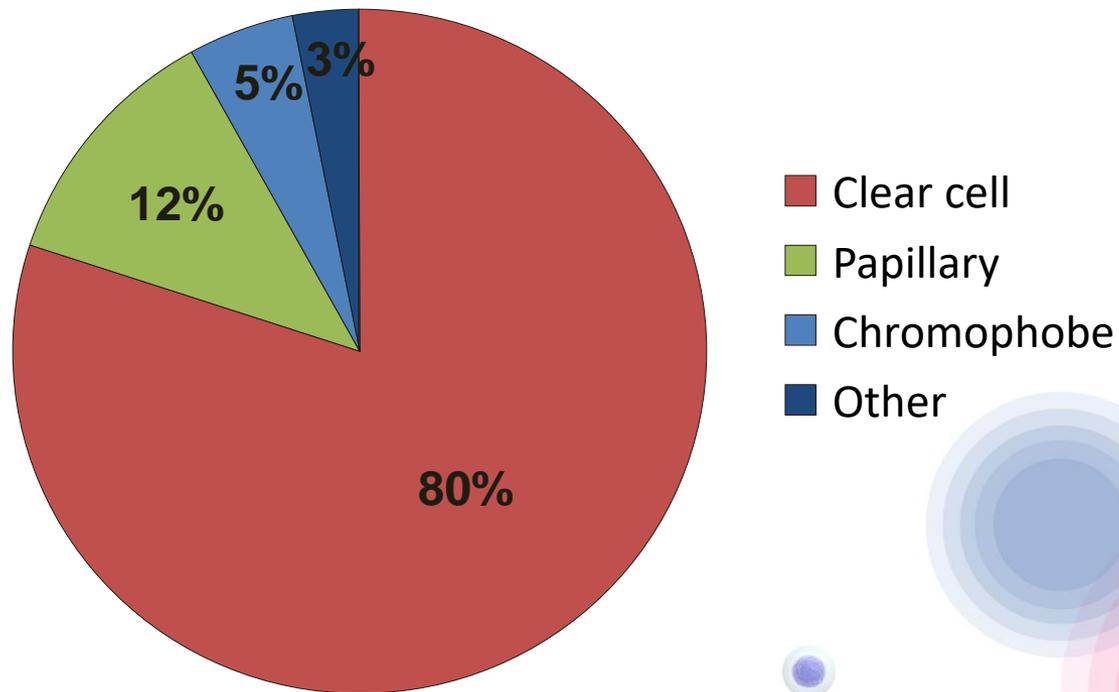
Organizado por:



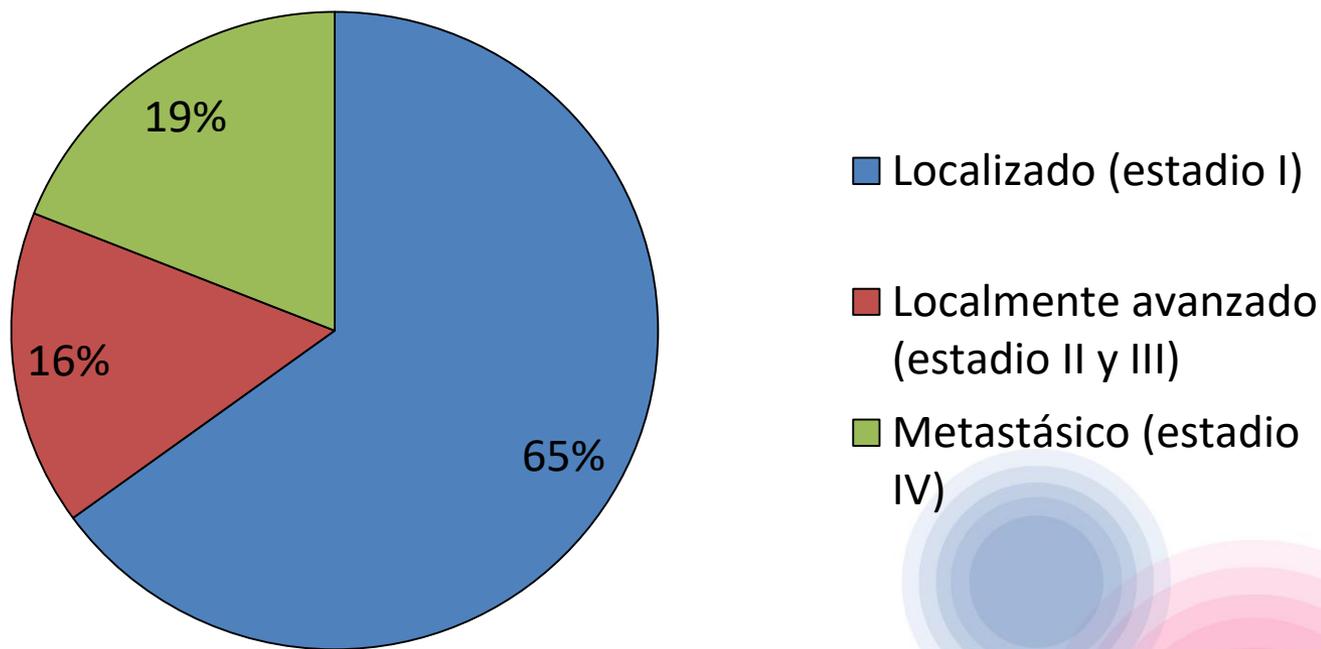
## Cáncer de Riñón: ¿Existe tratamiento adyuvante?

Dr. Adrián Sánchez Hospital Universitario Virgen de Valme,  
Sevilla

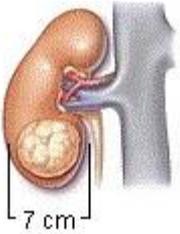
# Incidence of Pathologic Subtypes in RCC



# Presentación al diagnóstico

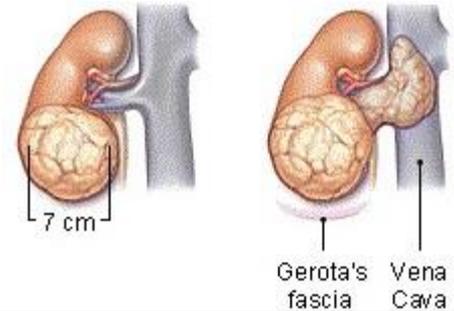


## Estadio I



**Nefrectomía parcial**

## Estadio II y III



**Nefrectomía radical**

La **cirugía es curativa** en la mayoría de los pacientes con CCR localizado.

**Linfadenectomía y suprarrenalectomía sistemática no está indicada.**

**6.2 %**  
afectación patológica de los ganglios linfáticos.

**Vigilancia activa**  
en pacientes ancianos y con comorbilidad

# Definiendo el riesgo

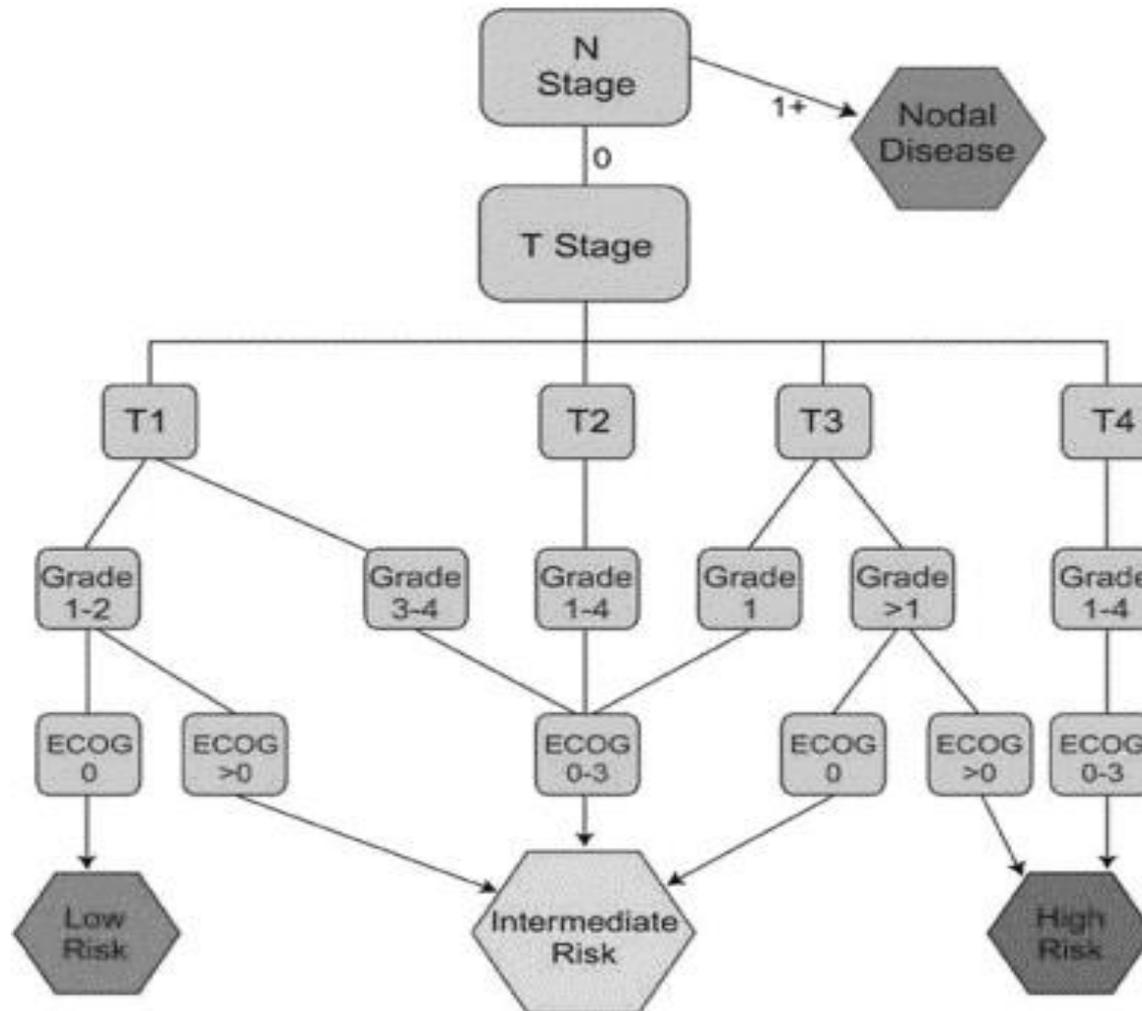
Entre los pacientes con tumores localizados **estadio II o III** el **30 – 40% desarrollarán metástasis** a los 5 años después del tratamiento quirúrgico.

**Micrometástasis**

La mediana de tiempo hasta la recaída es de 18 meses.

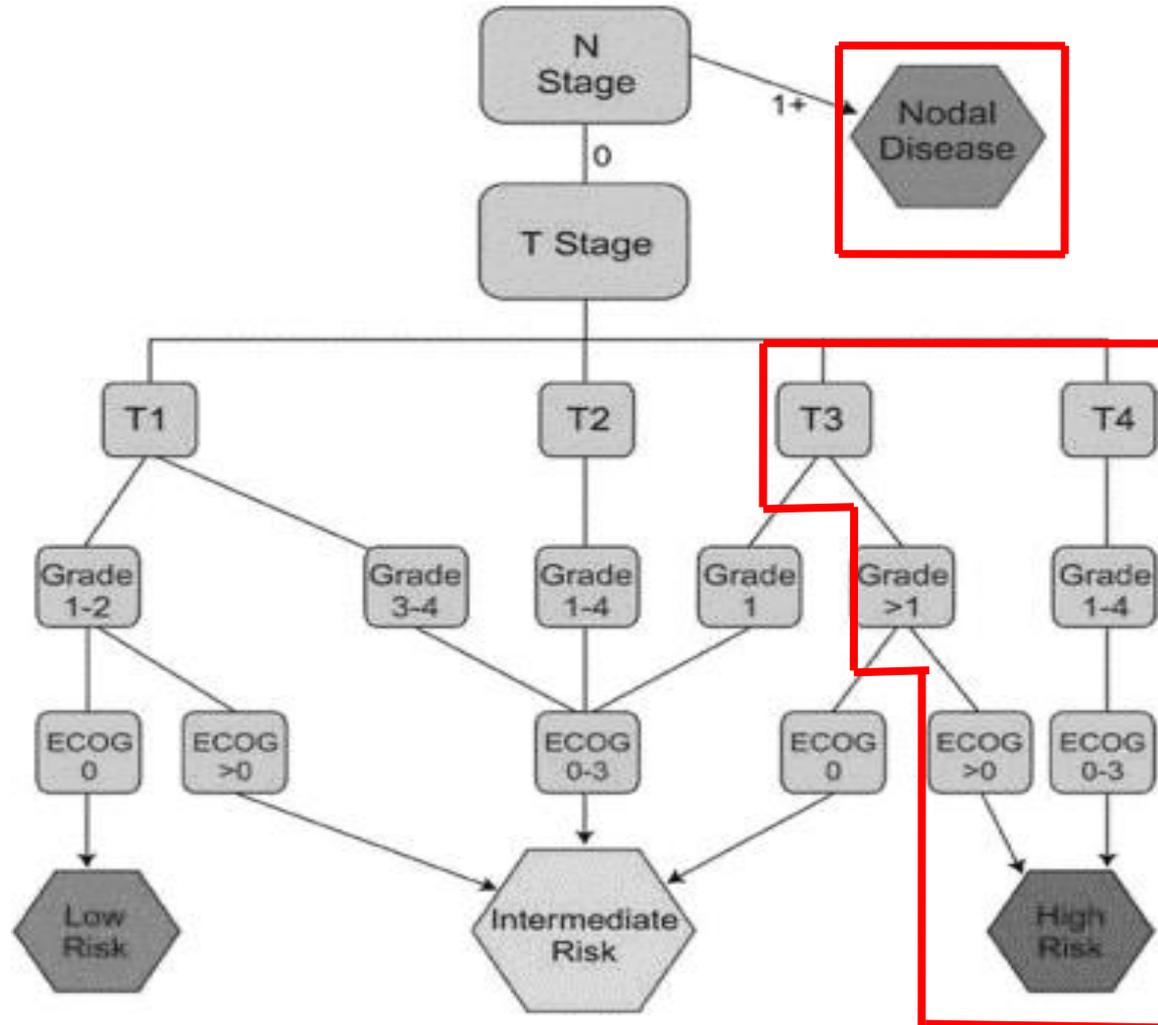
# Definiendo el riesgo de recaída

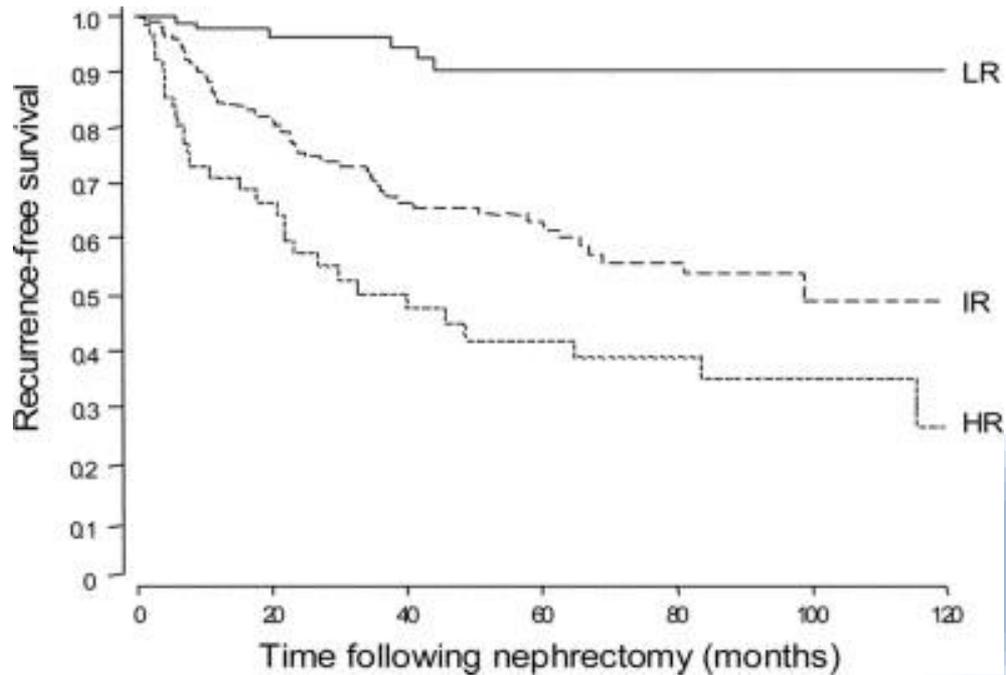
University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS)



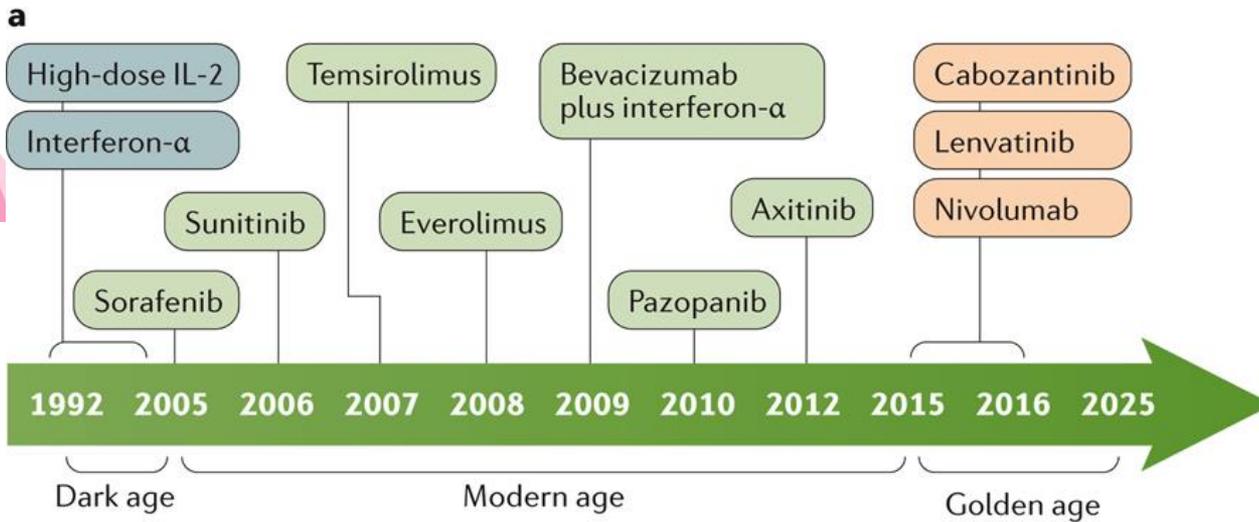
# Definiendo el riesgo de recaída

University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS)

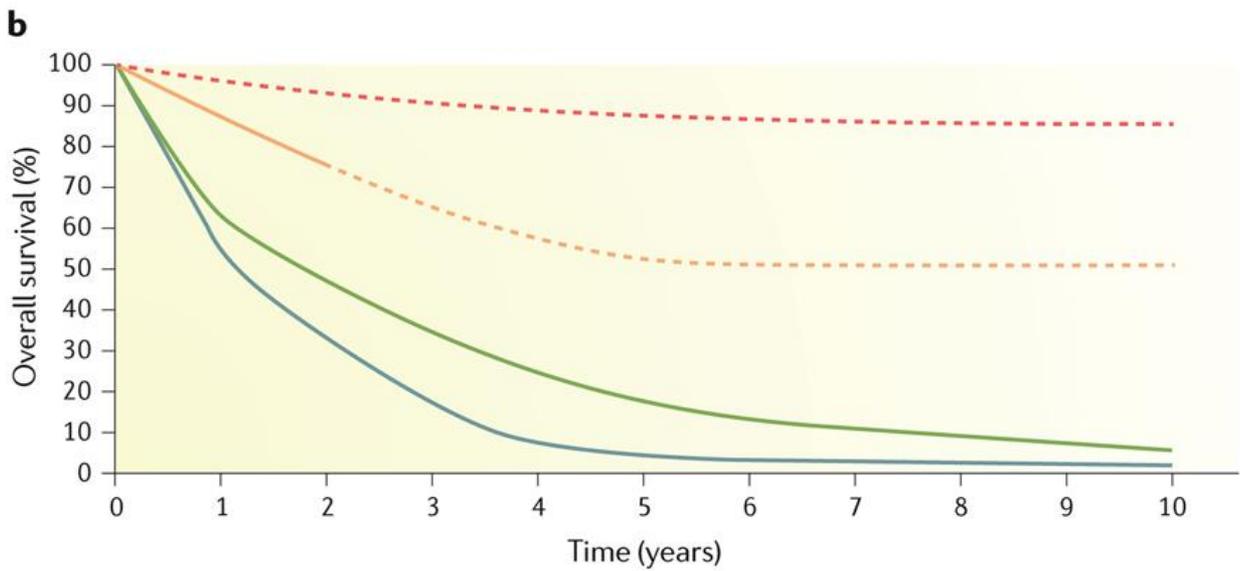




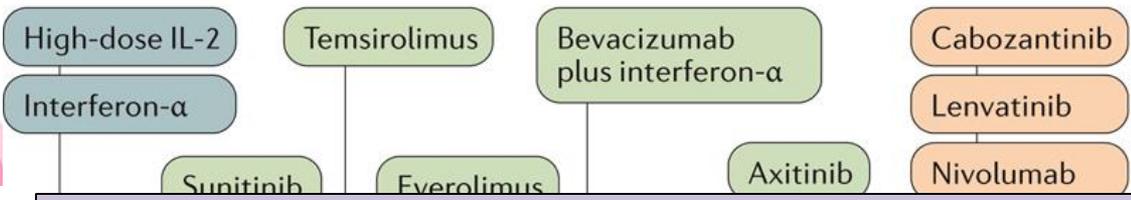
El riesgo de recurrencia es del 60 en 5 años en pacientes de alto riesgo



- New drugs
- Drug combinations
- Drug sequences
- Vaccinations
- Improved local management
- Precision therapy



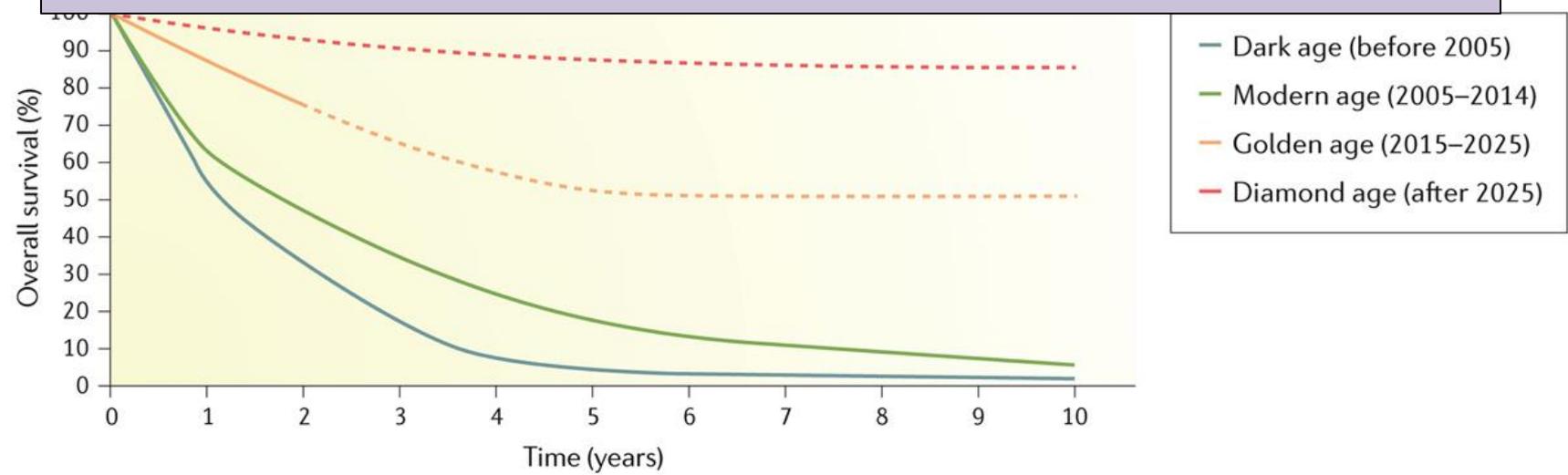
a



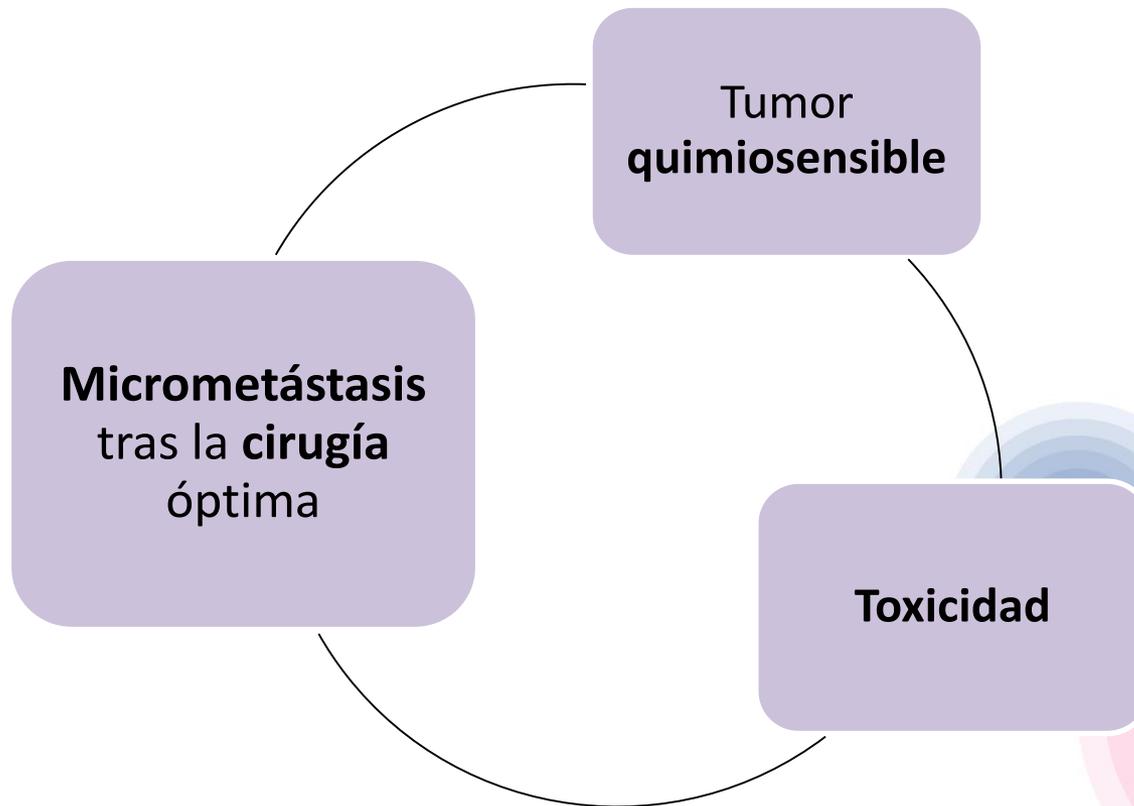
Aunque muchos han demostrado eficacia en el entorno metastásico

b

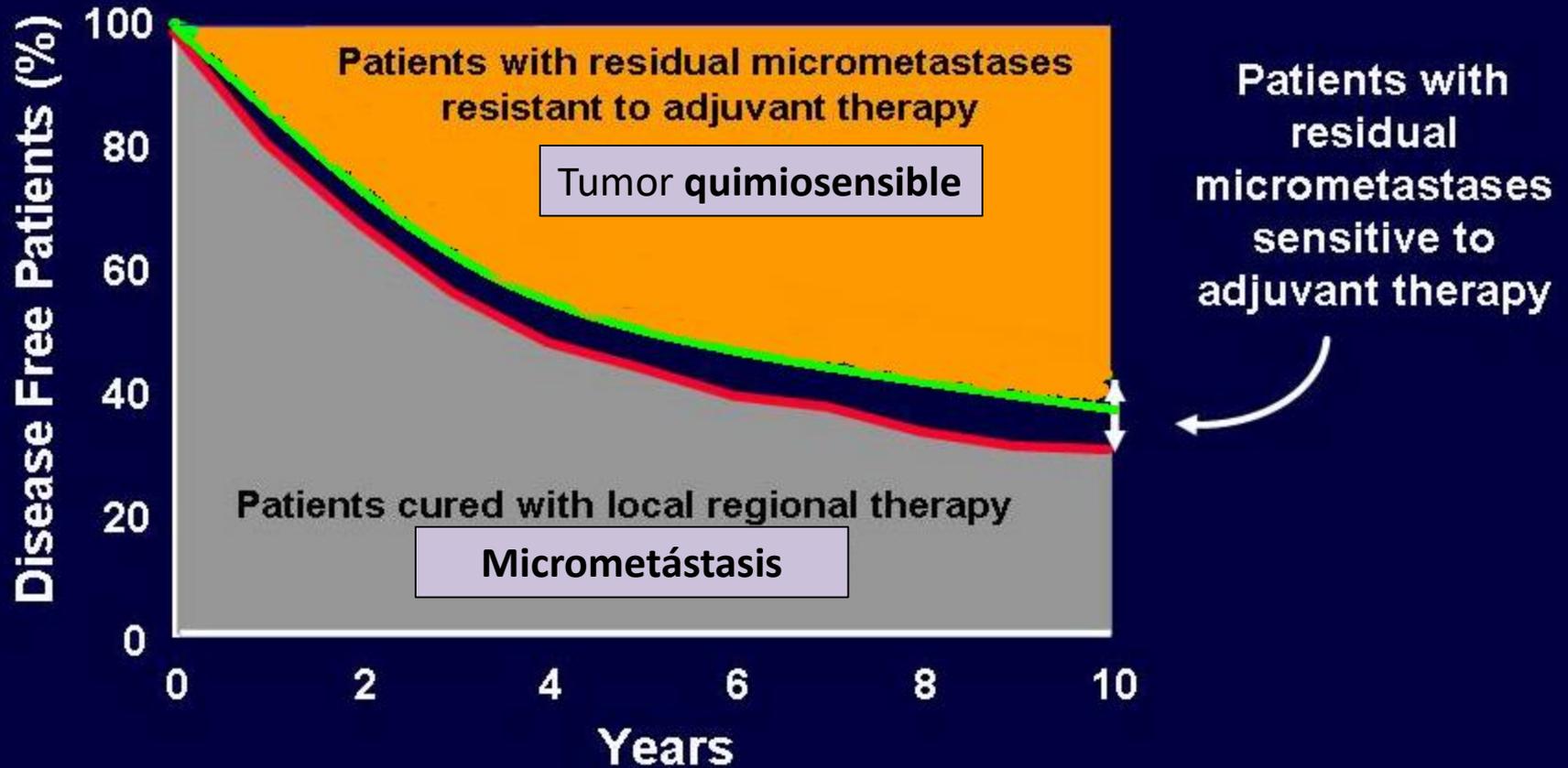
¿Hay éxito en el entorno adyuvante?



# ¿Cuándo obtenemos beneficio con un tratamiento adyuvante?



# En el tumor renal



from Scagliotti discussion: ASCO, 2007

# El carcinoma de células renales

Es **refractario** a la  
quimioterapia convencional



Naturaleza altamente  
**vascular**

## **Inhibidores tirosín quinasa**

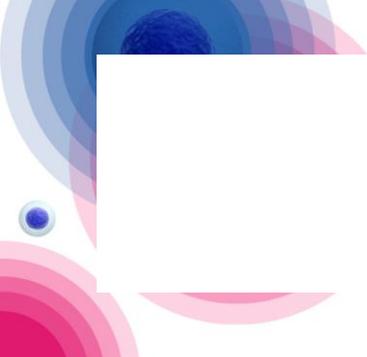
sorafenib, sunitinib,  
pazopanib, axitinib, lenvatinib  
y cabozantinib

## **Anti angiogénicos**

bevacizumab

# Antes de la era de los TKI

Author	Years	Number of patients	Experimental arm	Results
Pizzocaro et al. [6]	2001	247	INF-alpha-2b	Negative
Messing et al. [7]	2003	283	INF-alpha	Negative
Clark et al. [8]	2003	69	IL-2 (600,000 u/kg)	Negative
Passalacqua et al. [9]	2007	310	IL-2 + INF-alpha	Negative
Aitchison et al. [10]	2011	309	Subcutaneous IL-2 + INF alpha + 5 FU	Negative
Atzpodien et al. [11]	2005	203	Subcutaneous IL-2 + INF alpha + 5 FU	Negative
Naito et al. [12]	1997	71	Tegafur or 5-FU	Negative
Pizzocaro et al. [13]	1987	136	Medroxyprogesterone	Negative
Adler et al. [14]	1987	43	Autologus tumor vaccine + BCG	Negative
Galligioni et al. [15]	2011	120	Autologus tumor vaccine alone or plus BCG	Negative
Jocham et al. [16]	2004	553	Autologus tumour vaccine	Positive (p 0.02)
Wood et al. [17]	2008	818	HSPCC-96	Negative
Kajer et al. [18]	1987	72	External radiotherapy	Negative
Belldegrun et al. [19]	2013	864	Gerituximab	Negative (maibe in selected patients)



**Inhibidores de la tirosina quinasa**  
¿Son efectivos como terapia  
adyuvante?

↙ ↘

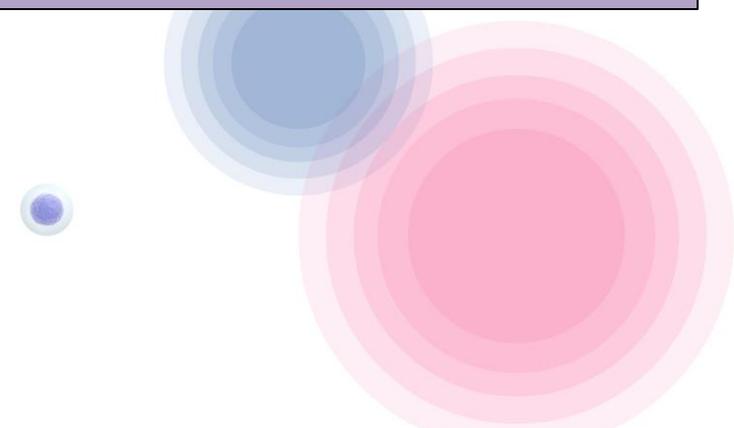
**Terapia dirigida**

Un **30%** de pacientes intervenidos tienen  
**metástasis ocultas.**

ASSURE

S-TRAC

PROTECT



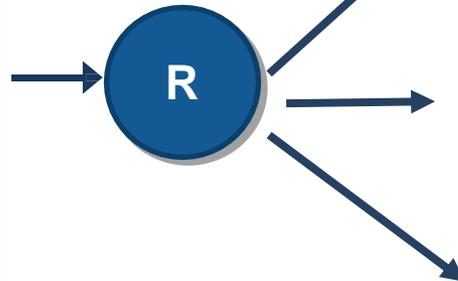
# ASSURE

**CCR localizado o locorregional  
Nefrectomía**

Células claras o no claras  
ECOG 0-1

Riesgo intermedio o alto  
≥T1b G3-4  
T2-T4  
and/or N+

**1332 pacientes**



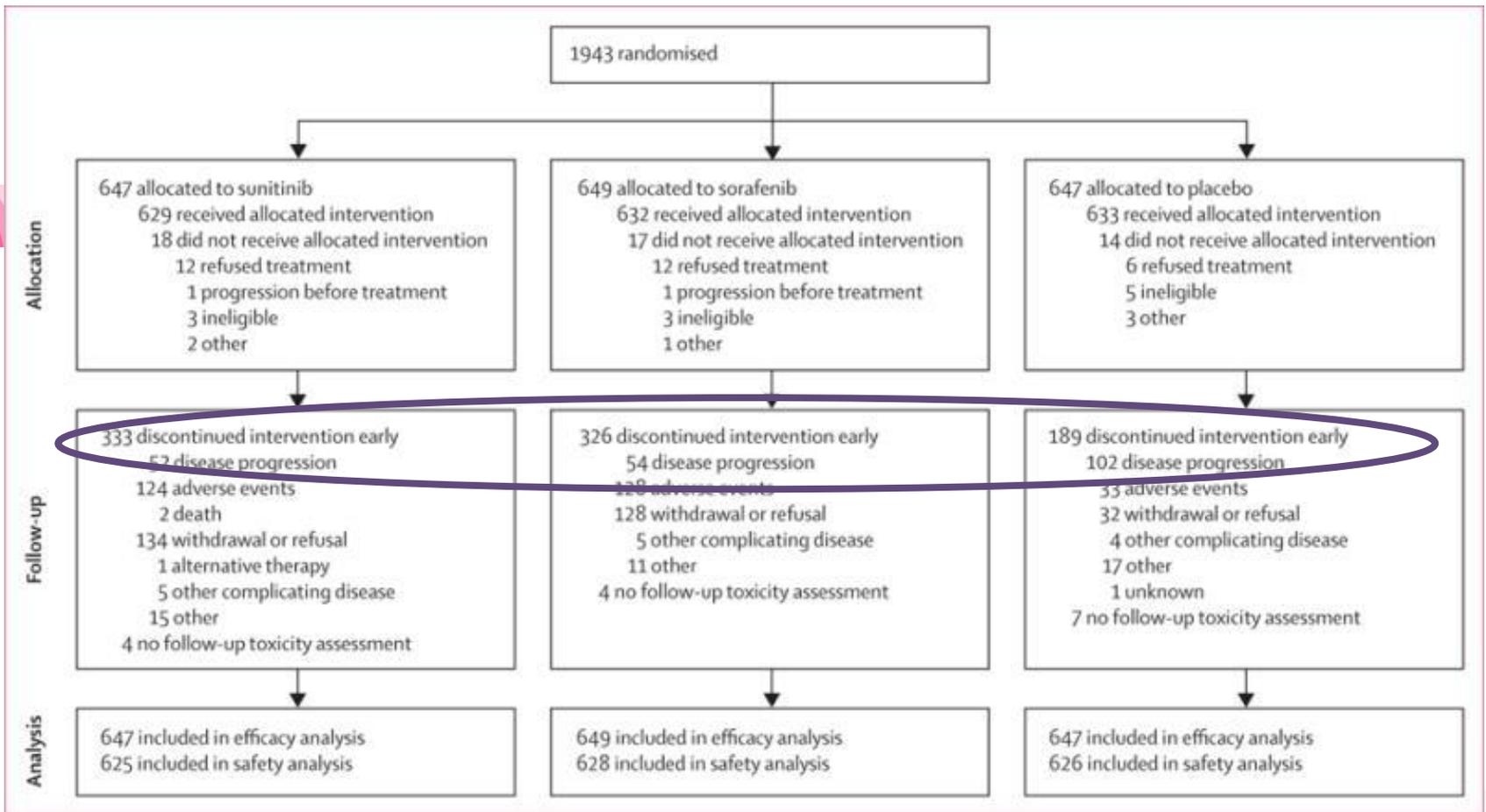
**Sunitinib** 50 mg 4/2  
semanas

**Sorafenib** 400 mg  
dos veces al día

**Placebo**

1 año





Tasas de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos o rechazo del paciente

Sunitinib 44%

Sorafenib 45%

## Problemas de toxicidad

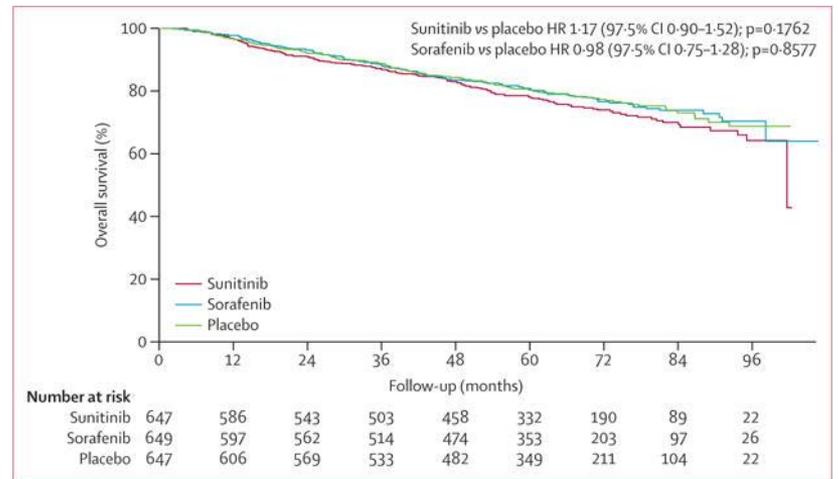
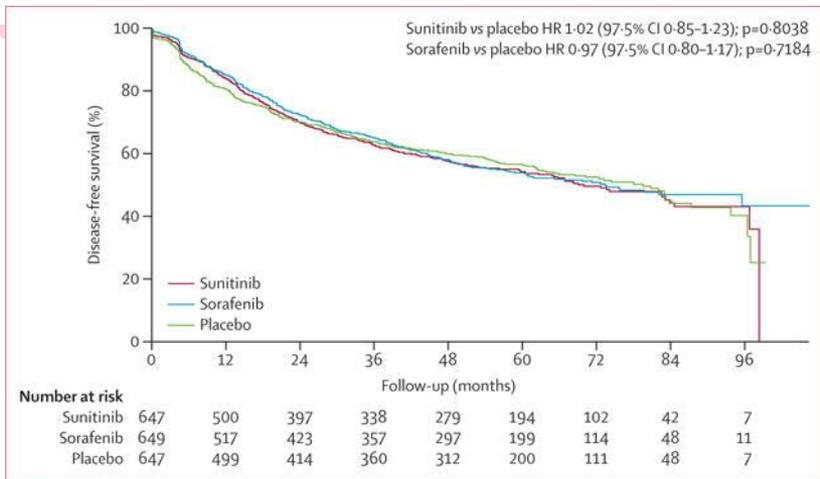
### Enmienda intermedia:

Dosis iniciales de **sunitinib** a 37.5 mg y **sorafenib** a 400 mg en los primeros ciclos

Aumento a 1943 pacientes

Eventos adversos grado 3/4 hasta en un 60% de los pacientes

	Sunitinib	Sorafenib
HTA	17%	16%
Astenia	18%	7%
Síndrome mano pie	15%	33%
Rash	2%	15%



Los resultados **no mostraron diferencias en la SSE o la SG** en pacientes tratados con sunitinib o sorafenib VS placebo

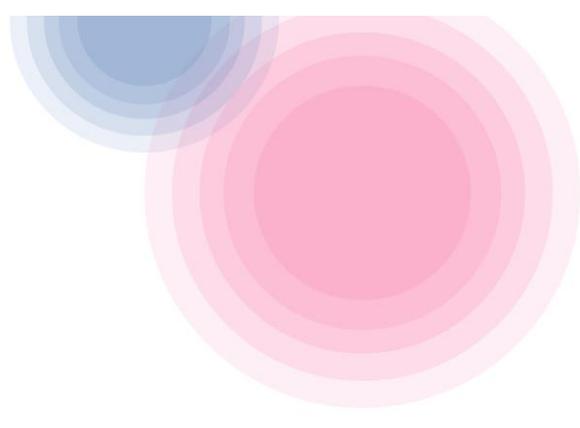


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy

A. Ravaud, R.J. Motzer, H.S. Pandha, D.J. George, A.J. Pantuck, A. Patel, Y.-H. Chang, B. Escudier, F. Donskov, A. Magheli, G. Carteni, B. Laguerre, P. Tomczak, J. Breza, P. Gerletti, M. Lechuga, X. Lin, J.-F. Martini, K. Ramaswamy, M. Casey, M. Staehler, and J.-J. Patard, for the S-TRAC Investigators\*



# S-TRAC

**CCR localizado o locorregional  
Nefrectomía**

Células claras  
ECOG 0-1-2

Riesgo alto  
≥T3 y / o N +

615 pacientes

R

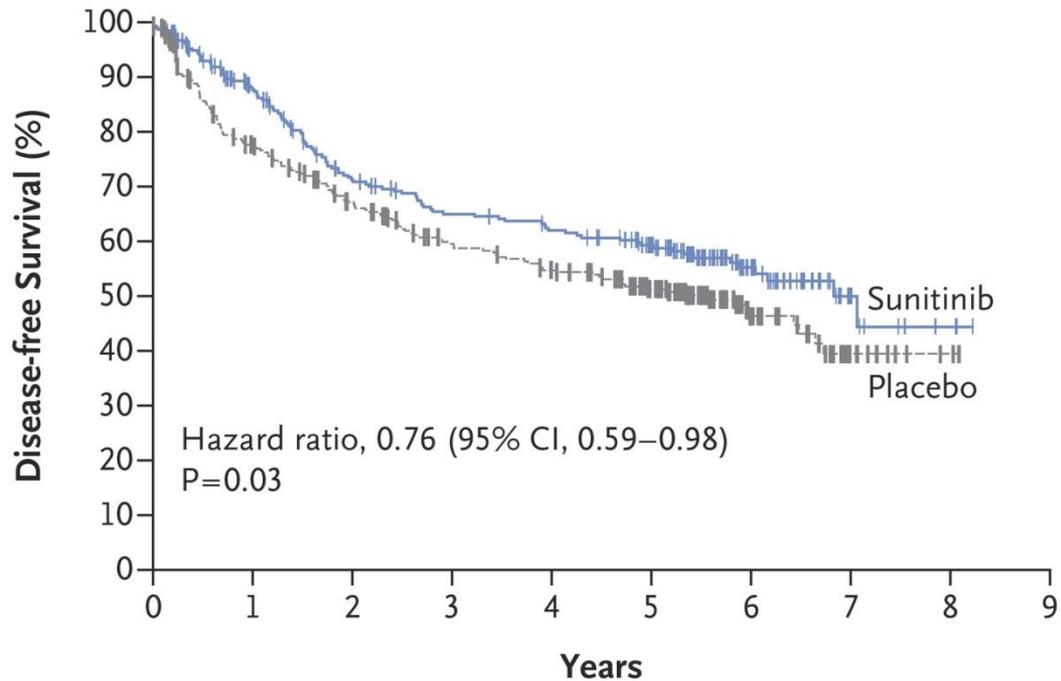
**Sunitinib 50 mg 4/2  
semanas**

**Placebo**

1 año



Mediana de 6.8 años VS 5.6 años

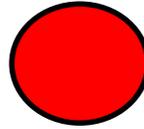


**No. at Risk**

Sunitinib	309	225	173	153	144	119	53	10	3	0
Placebo	306	220	181	150	135	102	37	10	2	0

Este fue el primer beneficio estadísticamente significativo de una terapia antiangiogénica observada en el entorno adyuvante

	ASSURE	S-TRAC
Pacientes con células claras	79%	> 99%
Grupos de riesgo	Intermedio y alto	Alto
Estadio I y II	34%	0%
Estadio III	65%	90%
ECOG	0-1	0-1-2
Proporciones de pacientes que reciben la dosis inicial deseada	69.6%	100%
Dosis acumulativa real	Sunitinib: 6800	Sunitinib: 9638



	ASSURE	S-TRAC
Pacientes con células claras	79%	> 99%
Grupos de riesgo	Intermedio y alto	Alto
Estadio I y II	34%	0%

¿Hay éxito en el entorno adyuvante?  
**Sí,**  
pero hay que seleccionar a **pacientes de alto riesgo**

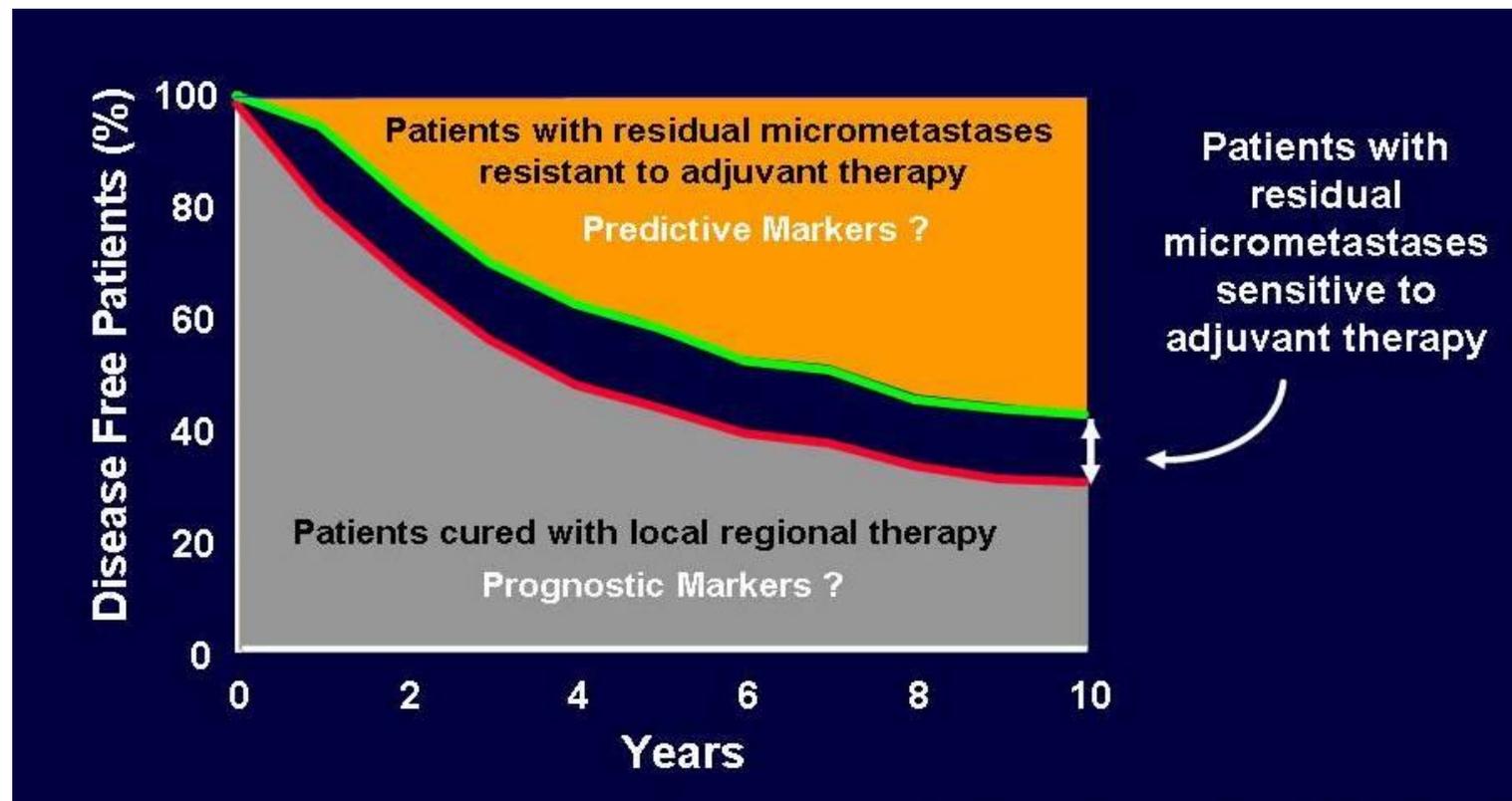
reciben la dosis inicial deseada		
Dosis acumulativa real	Sunitinib: 6800	Sunitinib: 9638

# Los resultados deben interpretarse

La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo sunitinib que en el grupo placebo



1.2 años

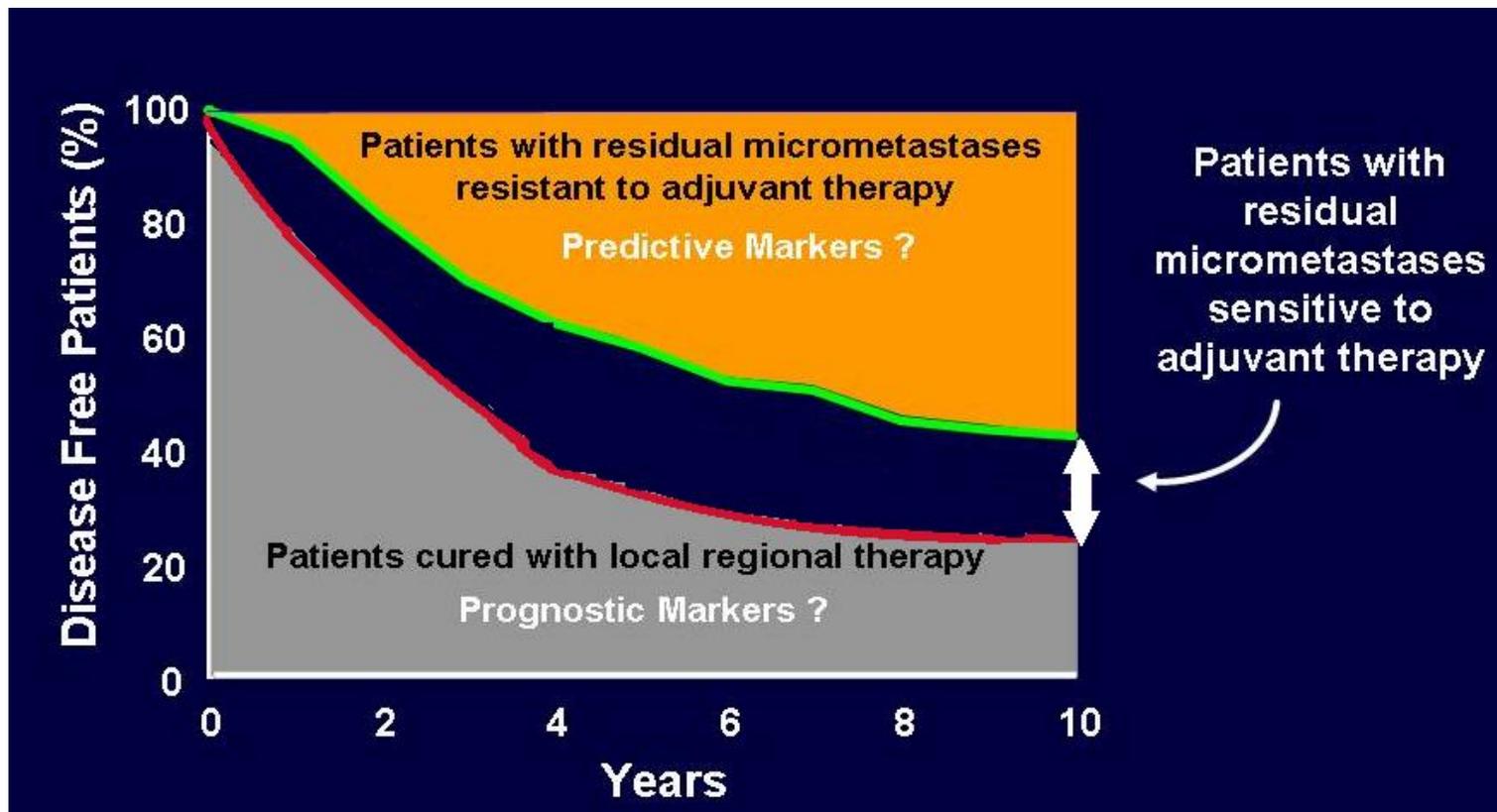


# Los resultados deben interpretarse

La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo sunitinib que en el grupo placebo



1.2 años





El **16 de noviembre de 2017**, se aprobó sunitinib como tratamiento adyuvante para pacientes con carcinoma de células renales resecaado (RCC) que corren **un alto riesgo de recaída**

Actualmente nos estamos preguntando si esta fue una aprobación apropiada

# Comité Asesor sobre Drogas Oncológicas de la FDA (ODAC)

La votación de los 12 miembros se dividió

6 "sí"

6 "no"

"Tener un estudio aleatorizado bien diseñado que muestre **DFS fue la base para la aprobación de muchos agentes** diferentes en muchas indicaciones diferentes "

"Este es uno de muchos estudios que han considerado a DFS como una variable principal. **No escuché un argumento convincente sobre por qué no debería usarse**"

"Si bien es cierto que **no tenemos información** de supervivencia global..."

"Siento que este medicamento brinda a los pacientes algo de esperanza"

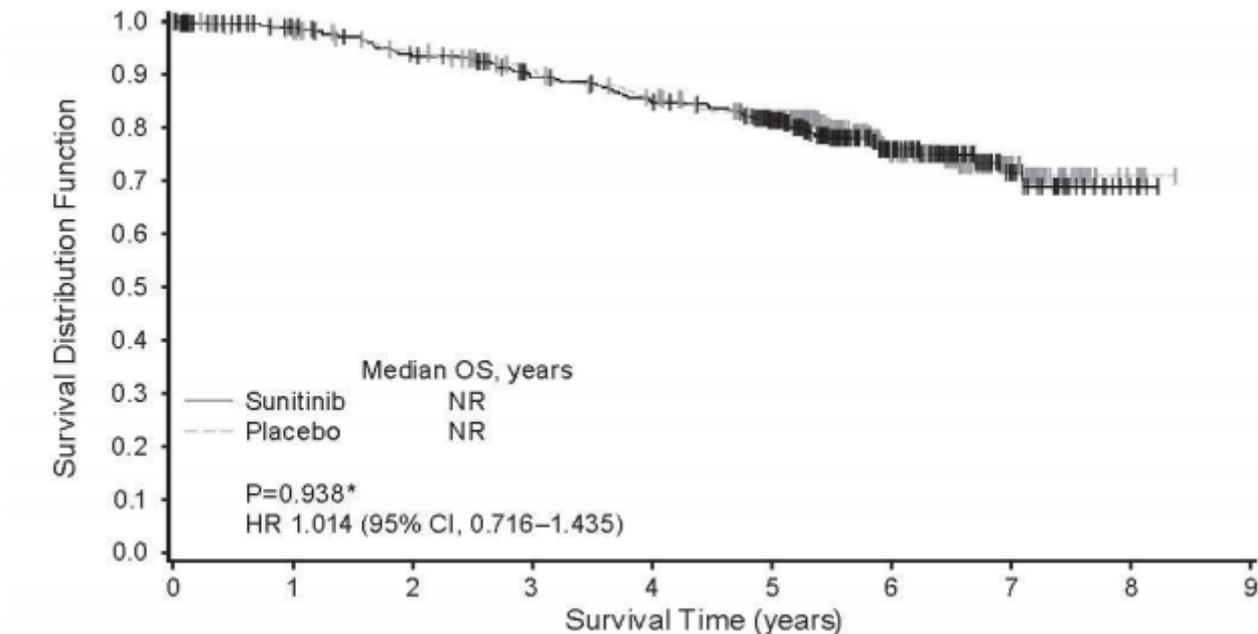


No se mencionan las curvas de supervivencia que estaban disponibles en el suplemento

# ¿Qué pasa con la supervivencia en S-TRAC?

## SUPPLEMENTARY FIGURES

Figure S1. Overall survival



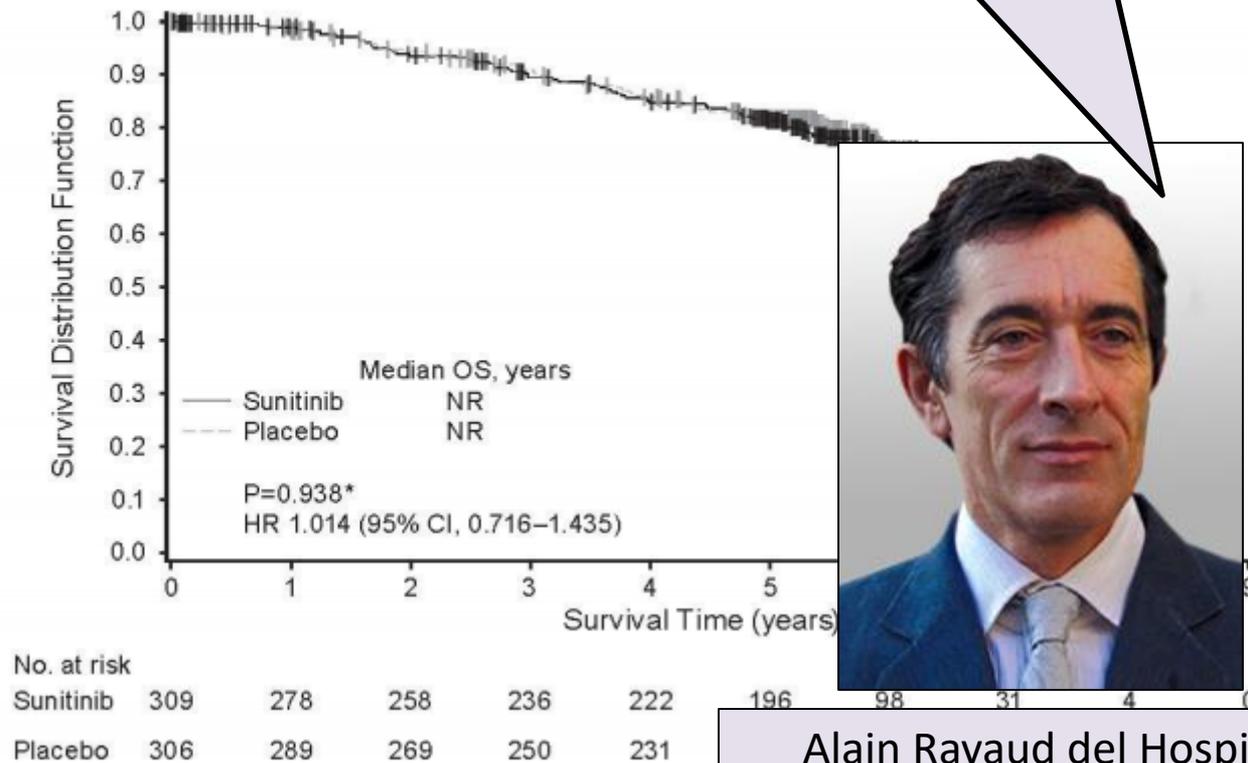
No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sunitinib	309	278	258	236	222	196	98	31	4	0
Placebo	306	289	269	250	231	197	96	40	4	0

# ¿Qué pasa con la supervivencia en S-TRAC?

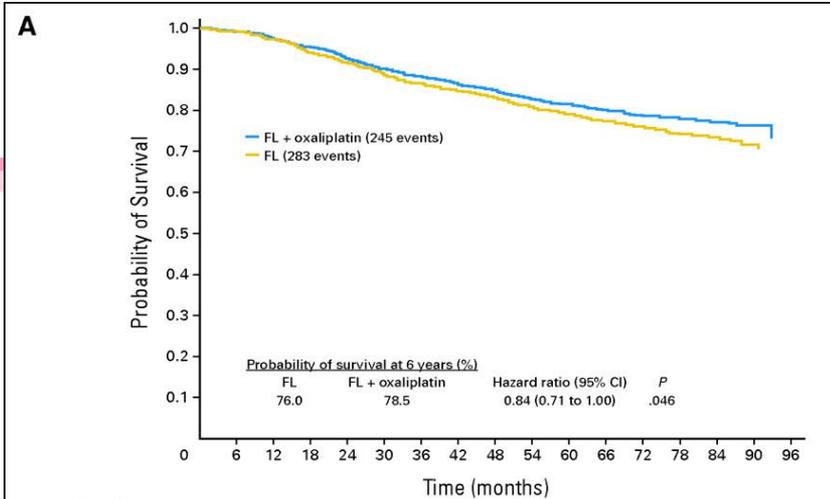
Los datos eran inmaduros y, por lo tanto, no mostraban las curvas

## SUPPLEMENTARY FIGURES

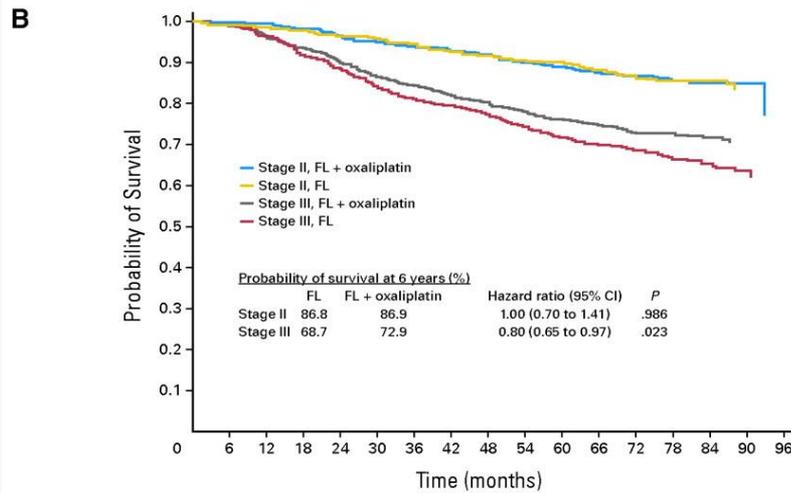
Figure S1. Overall survival



Alain Ravaud del Hospital Universitario de Bordeaux



No. at risk		6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
FL + oxaliplatin	1,123	1,103	1,076	1,053	1,018	988	961	937	916	887	863	835	763	529	287	96	
FL	1,123	1,100	1,071	1,033	1,003	967	940	912	889	862	829	786	723	499	283	96	



No. at risk		6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
<b>Stage III</b>																	
FL + oxaliplatin	672	655	633	616	590	567	548	531	516	499	484	468	432	298	163	53	
FL	675	658	635	602	580	548	528	511	492	470	444	416	392	278	153	55	
<b>Stage II</b>																	
FL + oxaliplatin	451	448	443	437	428	421	413	406	400	388	379	367	331	231	124	43	
FL	448	442	436	431	423	419	412	401	397	392	385	370	331	221	130	41	



# ¿Hay diferencias entre sunitinib adyuvante y el uso en primera línea metastásico?

La **supervivencia libre de enfermedad** con sunitinib adyuvante

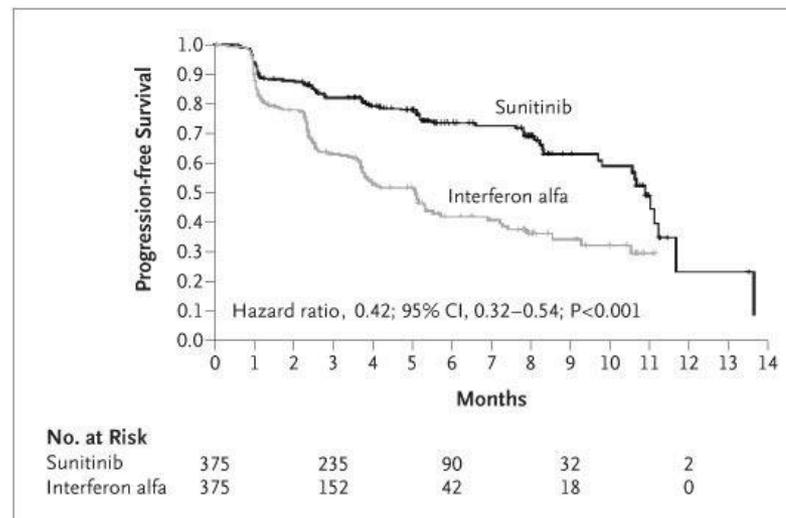


1.2 años

La **supervivencia libre de progresión** con sunitinib en primera línea metastásico



11 meses



# Beneficio del no uso de sunitinib adyuvante

Evitamos el **sobretratamiento**

Evolución y ver **biología tumoral**

Menores **costes**

**Toxicidad**

# Toxicidad

Los resultados positivos de S-TRAC deben interpretarse en el contexto de un aumento de los **eventos adversos**



**Toxicidades grado 3-4** en el 60% de los pacientes

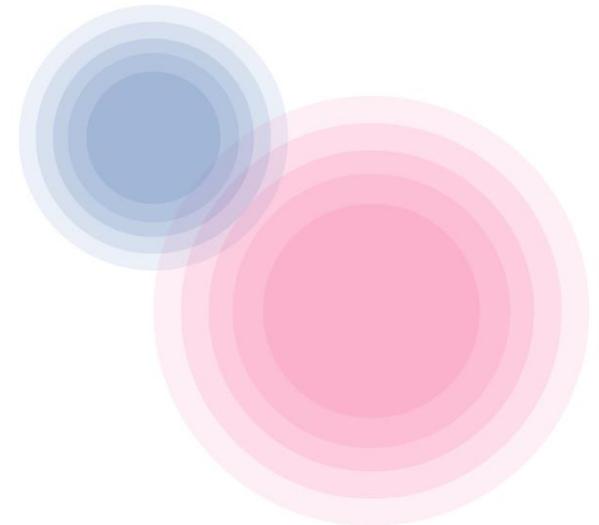


**Interrupciones de dosis** en el 46% de los pacientes

Neutropenia 8%

Hipertensión 7%

Síndrome mano-pie  
16%

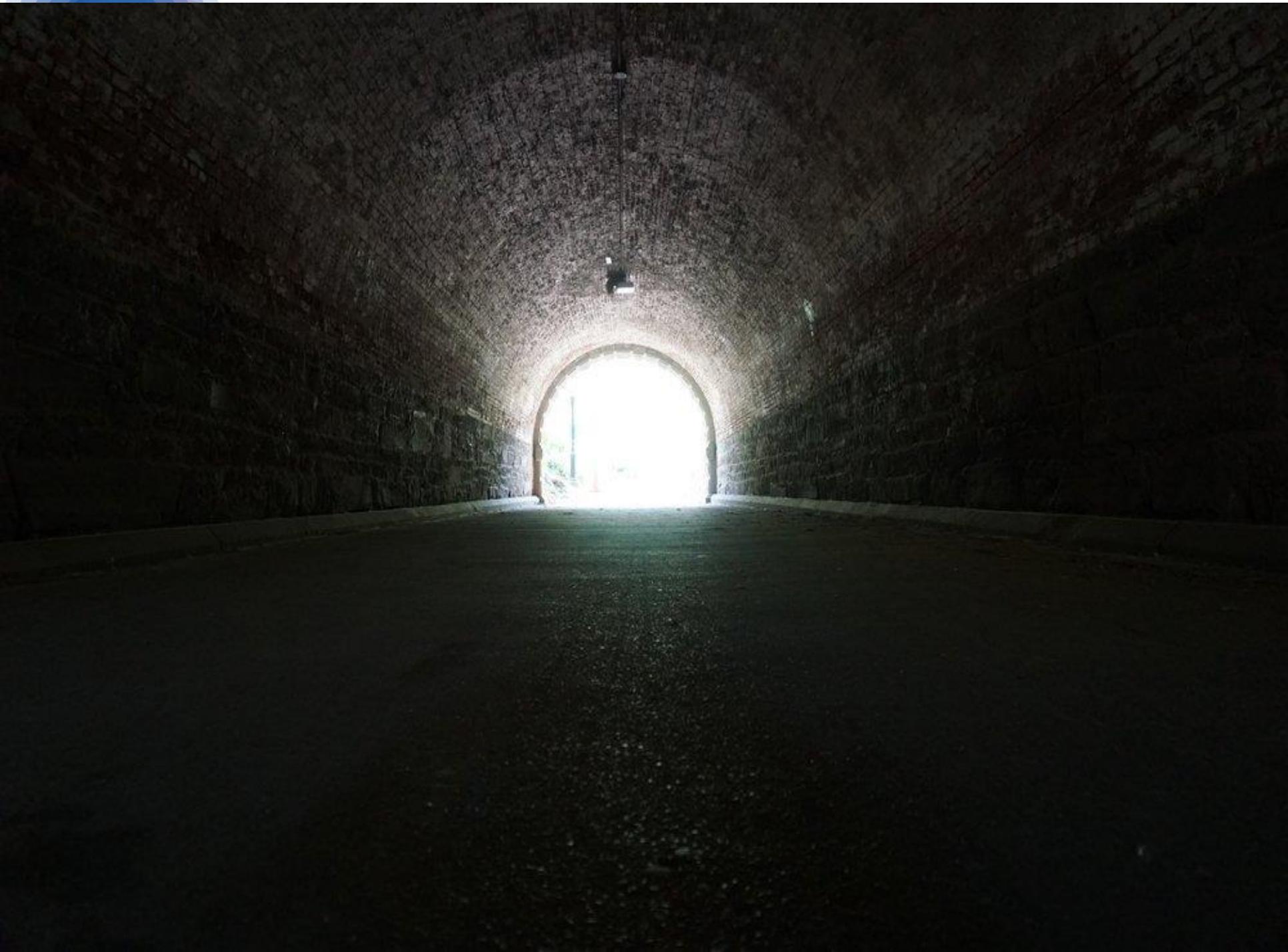


# Toxicidad

Las semividas de eliminación de sunitinib y de su principal metabolito activo son **40 - 60 horas** y **80 - 110 horas**



Poco manejable si aparecen efectos secundarios graves



# PROTECT

CCR localizado o locorregional  
Nefrectomía

Células claras  
ECOG 0

pT2 grado 3-4  
pT3-4  
pTx N +

1538 pacientes

R

Pazopanib 800 mg / día  
A mitad del estudio  
600 mg / día

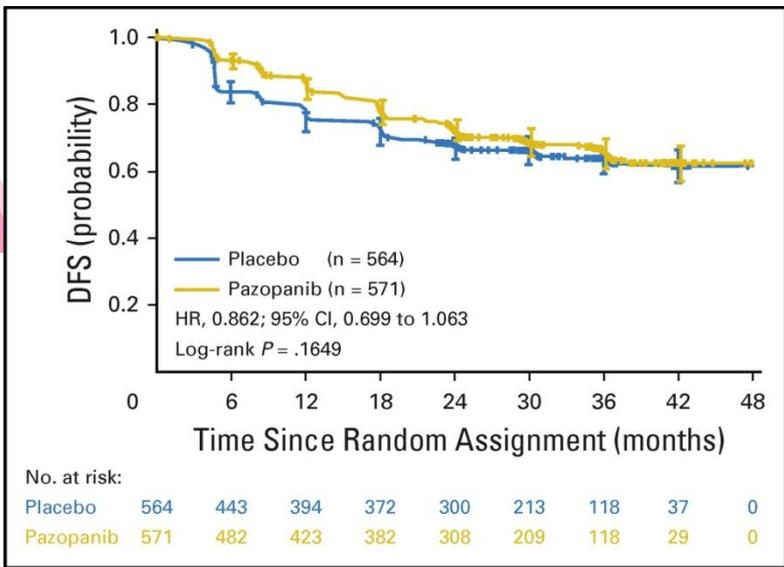
Placebo

1 año

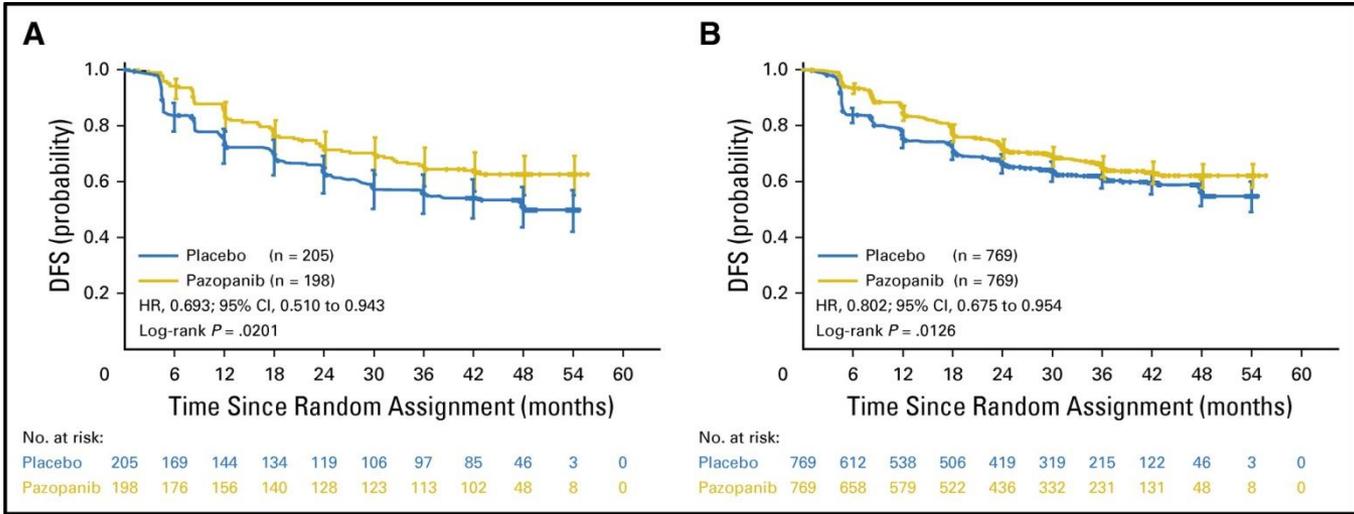
La **tasa de interrupción** de pazopanib debido a los eventos adversos fue del 35% a 39%

Hipertensión 25%

ALT 16%

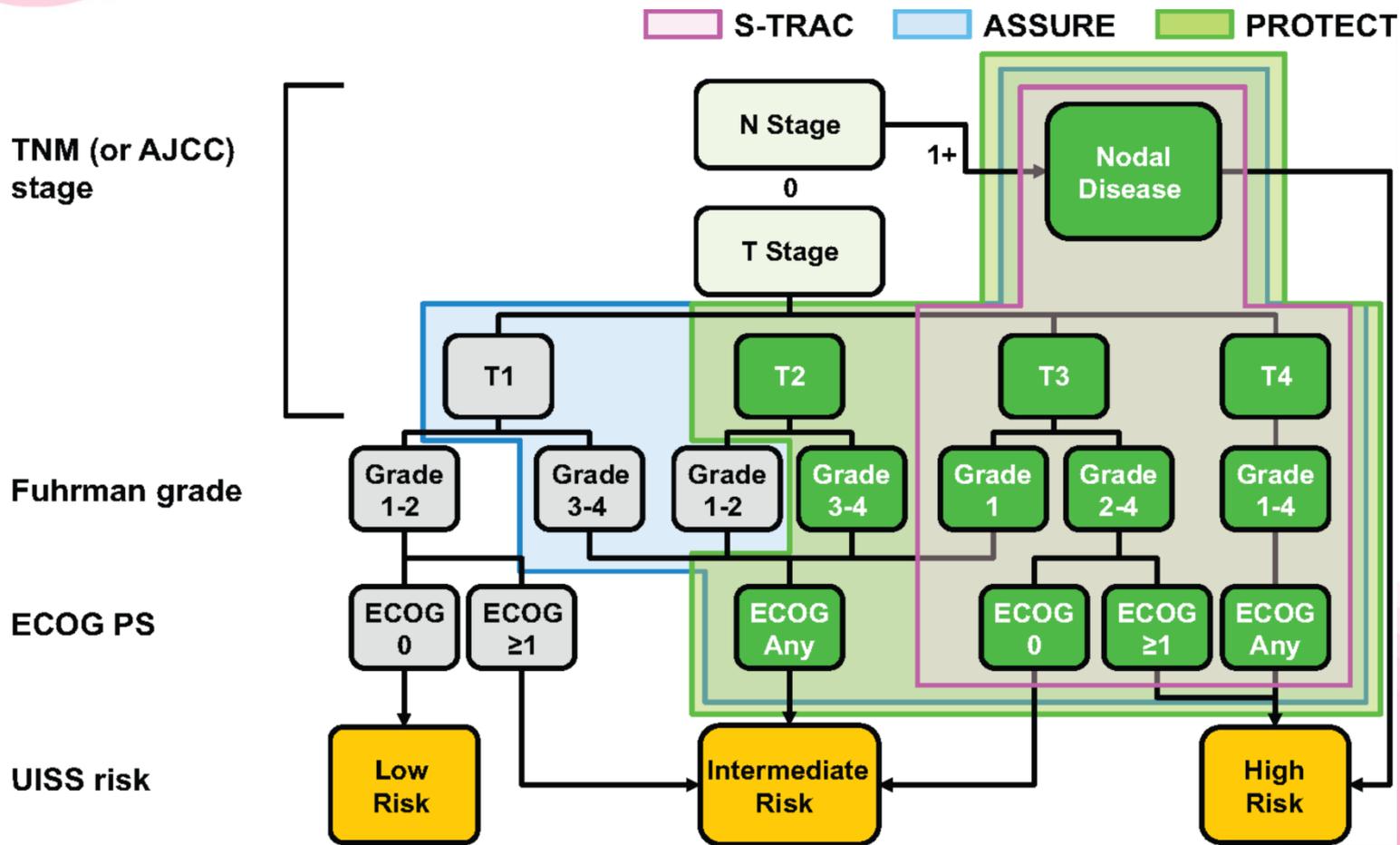


El estudio no cumplió con el punto final de **DFS** primario en el **grupo 600mg**



Demostraron un beneficio en DFS para **800 mg** y el **grupo total de dosis**

# Conclusión



# Conclusión

La adyuvancia **no es una práctica habitual**

Los pacientes de alto riesgo tienen **resultados contradictorios**

**Captación reguladora**

Es **justificable la toxicidad** con el beneficio obtenido en DFS únicamente