

HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR PREDICTIVO EN PACIENTES CON CANCER RENAL TRATADOS CON ANTIANGIOGENICOS

LUCIANA GENNARI¹, JAVIER BELINKY², CLAUDIO GRAZIANO², GUSTAVO JANKILEVICH¹

¹Unidad Oncología, ²División Urología, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires

Resumen El conocimiento de las diversas vías de oncogénesis ha llevado al desarrollo en los últimos cinco años de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer renal avanzado, las que poseen como blanco al factor derivado del endotelio vascular (VEGF) y sus receptores (antiangiogénicos) y al blanco mamífero de la rapamicina (mTOR). Los antiangiogénicos constituyen un grupo de moléculas activas con un espectro de toxicidad peculiar que comprende el desarrollo de hipertensión arterial, disfunción tiroidea y síndrome de mano-pie. La identificación de factores predictivos clínicos y moleculares lograría identificar aquellos pacientes que se beneficiarían con dicho tratamiento, evitando exposición y toxicidad innecesaria al resto. La aparición de hipertensión arterial se ha correlacionado con respuesta al tratamiento y eficacia clínica. En nuestra serie retrospectiva, los pacientes tratados con antiangiogénicos que desarrollaron hipertensión arterial tuvieron aumento de la tasa de respuestas e intervalo libre de enfermedad en comparación con aquellos que, tratados de la misma manera, no manifestaron hipertensión. La hipertensión arterial debería considerarse como un factor predictor clínico en su tratamiento. Dichos hallazgos deberían ser corroborados en forma prospectiva y con un mayor número de pacientes.

Palabras clave: cáncer renal, antiangiogénicos, hipertensión arterial, toxicidad

Abstract *Hypertension as predictive factor in renal cell cancer treated with antiangiogenic therapy.*

Knowledge of several pathways of oncogenesis has led to the development of novel therapies in the treatment of advanced kidney cancer in the last five years. These have targeted the vascular endothelium-derived factor (VEGF) (angiogenesis) and mammalian target of rapamycin (mTOR). Antiangiogenics are a group of active molecules with a peculiar spectrum of toxicity including the development of hypertension, thyroid dysfunction and hand-foot syndrome. The identification of molecular and clinical predictors would allow to identify those patients who would benefit from such treatment and safeguarding the rest from toxic exposure. The occurrence of hypertension has been correlated with treatment response and clinical efficacy. In our retrospective series, patients treated with antiangiogenic agents who developed high blood pressure showed a higher response rate and disease-free interval compared to those without increased blood pressure. Hypertension should be considered a clinical predictor in the treatment of these patients. These findings should be confirmed in a larger study population.

Key words: renal cancer, antiangiogenics, hypertension, toxicity

El cáncer de riñón constituye el tercer tumor maligno más frecuente del tracto genitourinario luego del cáncer de próstata y el de vejiga^{1,2} y representa en incidencia el 2-3% de los tumores malignos a nivel mundial. Merced a las nuevas tecnologías diagnósticas, su diagnóstico se ha incrementado al ser un hallazgo en estudios por imágenes realizados por otras indicaciones.

Esto hace que el tumor renal se vuelva un motivo de consulta cada vez más frecuente para clínicos, patólogos, especialistas en diagnóstico por imágenes y cirujanos.

El tratamiento curativo es la cirugía, sea en su forma clásica de nefrectomía radical o en sus formas más modernas de resección limitada.

Pese al tratamiento curativo, la mitad de los pacientes diagnosticados con cáncer de riñón desarrollará en algún momento de su evolución enfermedad avanzada^{3,4}.

Hasta hace poco menos de una década los pacientes con enfermedad irreseccable o con metástasis tenían como opción de tratamiento la quimioterapia, los moduladores hormonales y las citoquinas^{3,4}.

El beneficio de estos tratamientos se basaba en esta última estrategia; tanto la Interleuquina-2 (IL-2) como el Interferón α , se convirtieron en las principales herramientas para el control de la enfermedad.

El Interferón α es una de las drogas más usadas, pese a que nunca fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y posee una tasa de respuesta baja.

Recibido: 8-X-2010

Aceptado: 22-III-2011

Dirección Postal: Dr. Gustavo Jankilevich, Mendoza 2977, 1428 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4824-3131

e-mail: gustavojank@hotmail.com

La IL-2, si bien no ha podido corroborar resultados en estudios de fase III, multicéntricos y aleatorizados, posee un porcentaje de respondedores históricos a largo plazo en publicaciones de centros de referencia^{5, 6}.

Su toxicidad demanda una infraestructura especial, con un equipo entrenado, debido a eventos adversos y mortalidad elevada.

La estrategia de combinar ambas drogas no fue mejor y tuvo mayor toxicidad sin beneficios claros en supervivencia o calidad de vida⁷.

Entre los años setenta y ochenta del siglo pasado, diversos grupos de investigadores describieron las bases biológicas del llamado síndrome de Von Hippel Lindau y la importancia de vías hasta ese momento poco desarrolladas y conocidas como la del blanco mamífero de la Rapamicina (mTOR) y la del factor inducido por hipoxia (HIF), que poseían como una vía final común la estimulación de diversos mecanismos de supervivencia y evasión de la apoptosis encabezado por el fenómeno de angiogénesis⁸.

Este hallazgo coincidía con descubrimientos acerca del rol de la angiogénesis como evento crucial en el desarrollo de la oncogénesis y la llamada cascada metastásica⁹.

Estos sucesivos hallazgos, corroborados por diversos grupos, revolucionaron a las ciencias básicas y sentaron las bases de una mejor comprensión de la oncogénesis y la fisiopatología de muchos tumores. Se produjo también la aparición de los llamados "blancos moleculares" a ser inhibidos por considerárselos responsables del desarrollo del tumor.

Esta terapia "anti blanco" o *targeted therapy* fue desarrollada en forma más racional, y comparada con los tratamientos existentes a fines del siglo XX.

Con respecto al cáncer renal, el rápido desarrollo de estas nuevas moléculas dirigidas a diferentes blancos subcelulares, terminó en estudios comparativos con la hasta entonces terapia estándar.

Cuatro estudios compararon al Interferón α con moléculas "dirigidas"¹⁰⁻¹³.

En todos los casos, tanto los inhibidores de tirosinocinasas (sunitinib) como la asociación con un anticuerpo monoclonal anti VEGF (bevacizumab) y los inhibidores del mTOR (temsirolimus) demostraron mayor eficacia (impacto en la supervivencia global y en intervalo libre de progresión de enfermedad), mayor tasa de respuesta y diferente perfil de toxicidad.

Ello originó la aprobación de drogas antiangiogénicas para el tratamiento del cáncer renal avanzado. Estas moléculas no son para todos y se han ideado grupos para evaluar pacientes en diferentes categorías pronósticas.

Estos grupos pronósticos son los que permiten la estratificación de diferentes poblaciones en estudios de investigación clínica¹⁹.

Debido a que estas moléculas son eficaces, pero poseen toxicidad asociada, resultó imperiosa la búsqueda de factores predictivos. Esto es, factores que predijesen

idealmente la evolución de la enfermedad al tratarse o no con diferentes estrategias.

Ello evitaría exponer a pacientes en forma innecesaria y permitiría seleccionar mejor qué individuos se beneficiarían realmente con el tratamiento.

Grupos cooperativos han comunicado beneficio en tasa de respuesta y supervivencia en pacientes que al comenzar tratamiento antiangiogénico desarrollaban hipertensión diastólica (> 90 mmHg)¹⁸.

Esta hipertensión, considerada tempranamente como un evento adverso de grupo y común a diversos antiangiogénicos, se está convirtiendo en el primer factor predictivo clínico en el tratamiento del cáncer renal avanzado^{18, 20}

El objetivo de nuestro trabajo fue correlacionar en forma retrospectiva, en una población con diagnóstico de cáncer de riñón con histología de células claras, metastáticos tratados con anti-angiogénicos, el desarrollo de hipertensión arterial con tasa de respuesta e intervalo libre de progresión.

Materiales y métodos

Se realizó en forma retrospectiva la revisión de las historias clínicas de pacientes consecutivos con cáncer renal de células claras avanzado, tratados en nuestro servicio, con indicación de terapia anti-angiogénica. (sunitinib y sorafenib).

Todos los pacientes fueron evaluados juntamente con la unidad de urología de nuestro hospital.

De los datos relevados, se tomó en consideración la hipertensión arterial, proteinuria, desarrollo de disfunción tiroidea, toxicidades, respuesta y tiempo de la respuesta obtenida.

La hipertensión arterial, proteinuria y disfunción tiroidea eran considerados eventos adversos, por lo que su pesquisa se realizaba de rutina durante la evaluación.

Los tratamientos indicados en los diferentes casos fueron sunitinib 50 mg/día vía oral (cuatro semanas sí y dos de descanso), sorafenib 800 mg/día por vía oral y bevacizumab 10 mg/kg cada dos semanas e interferón alfa 3 000 000 UI tres veces a la semana en días alternos.

Los pacientes fueron seguidos por el mismo grupo de médicos. Todos los pacientes fueron informados de los alcances del tratamiento, objetivos y toxicidades potenciales mediante consentimiento.

En todos los casos las drogas fueron provistas por el Banco Nacional de Drogas o bien por cobertura; en ningún caso fue provista por el hospital.

Se consideró la presencia de hipertensión arterial diastólica si estaba consignada en la historia clínica en tres oportunidades separadas y/o había iniciado tratamiento con anti hipertensivos por hipertensión desarrollada luego de iniciar el tratamiento.

Los pacientes recibieron tratamiento antiangiogénico y fueron evaluados para respuesta (disminución o no del volumen tumoral) por examen clínico e imágenes solicitadas al respecto. Debido a la muestra pequeña se utilizó el test de Fisher para buscar significación estadística.

Resultados

En el período enero 2007-mayo 2010 fueron registrados 30 pacientes con diagnóstico de cáncer renal avanzado,

de los cuales 20 recibieron terapia antiangiogénica, 5 temsirolimus y 2 interferón alfa.

Tres recibieron cuidados paliativos por encontrarse en mal estado clínico.

Aquellos tratados con antiangiogénicos tenían nefrectomía previa en todos los casos y se encontraban en condiciones clínicas adecuadas, perteneciendo a los grupos favorable e intermedio.

La distribución por sexo fue: masculino / femenino 14:6. La mediana de edad de la población fue de 63 (42-74) años.

Como terapia antiangiogénica, recibieron sunitinib (10 casos), sorafenib (8 casos), y bevacizumab + interferón alfa en los dos restantes.

De los tratados con terapia antiangiogénica se registró hipertensión arterial en 11 y 8 no la desarrollaron. Una paciente no fue incluida por haber iniciado tratamiento en forma reciente y sin tiempo suficiente para valorar respuesta.

La hipertensión arterial se correlacionó clínicamente con un mayor intervalo libre de progresión (ILP) de 12 vs. 3 meses (Fig. 1) y una mayor tasa de respuesta clínica con disminución del tamaño de las lesiones en más de la mitad de los pacientes, en comparación con aquellos que no desarrollaron hipertensión con el tratamiento.

Estos resultados fueron manifiestos, aunque es posible que el número de pacientes sea pequeño para lograr significancia estadística ($p = 0.06$). En todos los casos, la hipertensión arterial fue controlada con inhibidores de la enzima convertidora, dieta y ejercicio regular y no fueron comunicados casos de emergencias hipertensivas^{16, 17}.

Un paciente desarrolló proteinuria de rango nefrótico e hipertensión arterial grave sin falla renal, logrando una respuesta completa de las metástasis pulmonares. Dicha toxicidad revirtió con tratamiento conservador y enalapril, sin suspender la medicación.

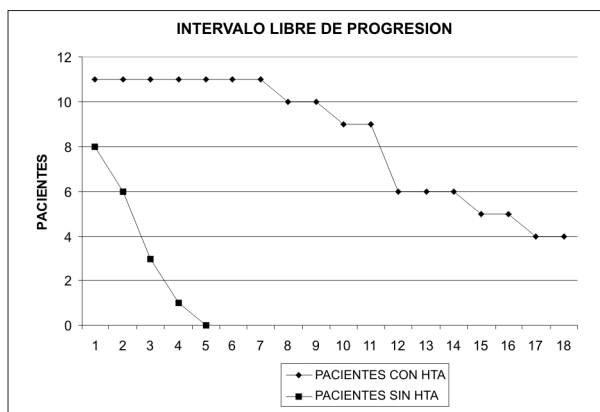


Fig. 1.- Intervalo libre de progresión según presencia de hipertensión (HTA).

Discusión

El uso de nuevos tratamientos en medicina expone a nuevas toxicidades. Muchas drogas que se utilizan han sido aprobadas en forma rápida con un solo ensayo clínico y algunas de ellas sin un estudio de fase III.

En oncología, el uso de agentes que producen su efecto a través de la inhibición de vías subcelulares es de uso común y ha logrado prolongar la supervivencia de pacientes con tumores sólidos y hematológicos a cifras impensadas una década atrás.

En el tratamiento del cáncer renal avanzado, muchas moléculas nuevas han surgido en un corto lapso y aprobadas para su uso. Identificar factores predictivos de respuesta es la base del tratamiento para no sobreexponer innecesariamente a pacientes con tratamientos que no les serán útiles y pueden producir toxicidad.

Estas nuevas drogas, sin embargo, deben ser indicadas al paciente correcto y deben tener un seguimiento estrecho por los efectos adversos que producen.

Considerando que la dosis de quimioterapia se basa en la dosis máxima tolerada (DMT) de un fármaco, la dosis de las terapias dirigidas no sigue ese mismo patrón, sino más bien se basa en la inhibición de los objetivos biológicos en el tumor y los tejidos sustitutos, así como la seguridad.

Sin embargo, algunas toxicidades que antes se consideraban como eventos adversos se están convirtiendo en biomarcadores.

La hipertensión es uno de los efectos adversos más comunes de la terapia con inhibidores de la angiogénesis. Una cantidad considerable de evidencia sugiere una relación entre la hipertensión, la angiogénesis alterada y el beneficio clínico alcanzado.

Diversos estudios sugieren que los resultados de la hipertensión producida por anti-angiogénicos radica en la disminución de la microcirculación, como se refleja en el fenómeno de la rarefacción, que es una reducción en la densidad de microvasos¹⁵. La rarefacción es un componente normal del proceso de envejecimiento que se ha demostrado que ocurre en un grado mayor en los adultos hipertensos.

Por otro lado, una segunda teoría coloca al factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) en el centro de la escena. El VEGF ejerce sus efectos angiogénicos mediante la estimulación de la transcripción y la actividad de la sintetasa del óxido nítrico endotelial. Esta observación sugiere que el VEGF podría inducir una rápida respuesta hipotensora incluso antes que la angiogénesis se haya producido^{14, 19}.

La consiguiente inhibición de la producción del óxido nítrico junto a la disminución de la superficie vascular conduciría al incremento de la resistencia vascular periférica.

En nuestro trabajo, la aparición de la hipertensión arterial se correlacionó con un aumento en la tasa de

respuestas (disminución del volumen y número de lesiones metastásicas) y, lo más importante, con aumento del intervalo libre de progresión.

En este último punto cuadruplicó en meses el período de retraso de avance de enfermedad. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por el Intergrupo Americano e informados este año¹⁸.

Si bien el análisis estadístico no muestra una tendencia favorable, esto puede deberse al bajo número de pacientes evaluados retrospectivamente.

Estudios multicéntricos con mayor número de pacientes debieran corroborar estos resultados.

Por último, la seguridad y la eficacia de las drogas antiangiogénicas reconocen también como factor preponderante al equipo médico tratante; el manejo interdisciplinario de esta enfermedad debe estar en manos de personas entrenadas para tal fin.

La experiencia del equipo en el manejo de estas drogas y la prevención de los efectos adversos impactan directamente en la calidad de vida. No se puede evaluar el tratamiento sin contar con urólogos, oncólogos formados en medicina interna, endocrinólogos, especialistas en diagnóstico por imágenes y cardiólogos.

La prevención, el reconocimiento y el manejo temprano de eventos adversos es de suma importancia, y además evitaría la reducción innecesaria de dosis, que podría disminuir la eficacia al tratamiento.

Teniendo en cuenta que la terapia es paliativa y no curativa, alcanzar respuesta puede llevar a un pequeño porcentaje de pacientes a largas estabilizaciones, o bien a cirugías de rescate con criterio curativo.

Agradecimientos: Deseamos agradecer al Dr. Martín Barugel por su ayuda en el análisis estadístico de los resultados y su buena predisposición ante nuestras inquietudes.

Conflictos de interés: Los autores no poseen conflictos de intereses que declarar.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
3. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
4. Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-17.
5. 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* 2003; 21: 3127-32.
6. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of highdose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-41.
7. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272-8.
8. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-20.
9. Holleb AI, Folkman J. Tumor Angiogenesis. *CA Cancer J Clin* 1972; 22: 226-9.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.
11. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25(suppl): 240 abstr 5023.
12. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422-8.
13. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
14. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: H1054-8.
15. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008; 19: 927-34.
16. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin Exp Med* 2007; 7: 127-34.
17. Maitland ML, Bakris GL, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 596-604.
18. Rini BI, Cohen DP, Lu D, et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. *Genitourinary Cancer Symposium* 2010: abstract 312.
19. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
20. Bono P, Elfving H, Utrianen T, et al. Hypertension and clinical benefit of Bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 393-4.