

A photograph of a large iceberg floating in the ocean. The top part of the iceberg is visible above the water, while a much larger, jagged mass is submerged below the surface, illustrating the concept of hidden potential or a 'tip of the iceberg' metaphor.

Carcinoma de células renales

Conceptos generales

Carcinoma de células renals

Generalidades

- 1 Constituye el 90'95% de los tumores primarios de riñón
- 2 Altamente resistente a la quimioterapia citotóxica
- 3 Puede responder a inmunoterapia como IFN/IL-2 en 5-15%
- 4 Responde a terapia antiangiogénica
- 5 Comportamiento clínico variable en enfermedad metastásica
- 6 Reportes de remisión espontánea en enfermedad metastásica
- 7 Eritrocitosis es un síndrome paraneoplásico frecuente (3%)
- 8 Pero la anemia es más común aún, por la hematuria

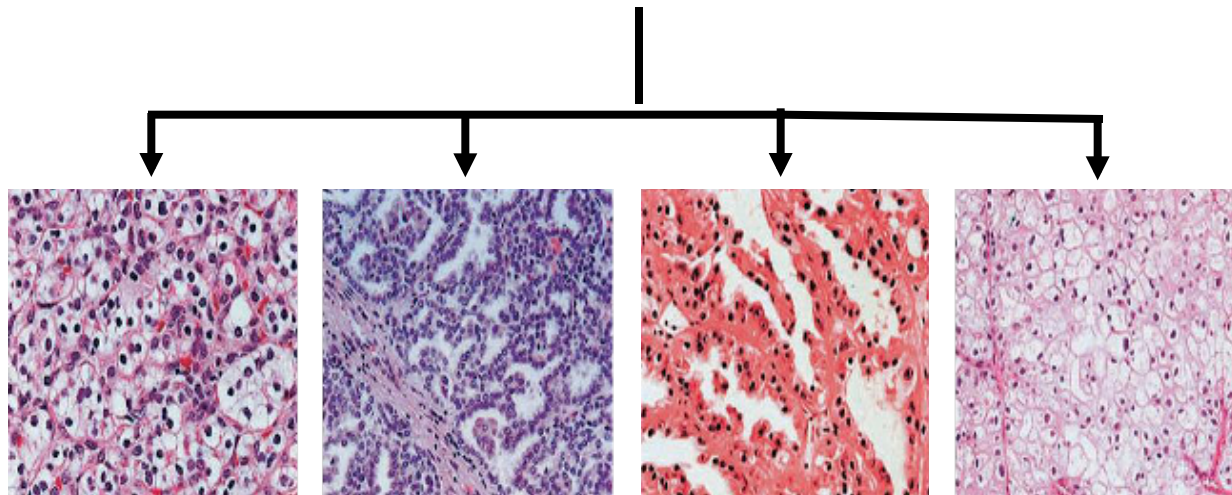
Carcinoma de células renals

Epidemiología

- 1 En franco incremento
- 2 Predominio franco hombre : mujer de 2:1
- 3 Se presenta a cualquier edad
- 4 Picos de 50 – 70 años
- 5 Más común en fumadores
- 6 También común en enfermedad policística adquirida con disfunción renal
- 7 Existen variantes familiares como el VHL
- 8 1/3 de pacientes portadores del VHL (Cromosoma 3p21-26) desarrollan RCC

Histologic Classification of Human Renal Epithelial Neoplasms

RCC



Type	Clear cell	Papillary type 1	Papillary type 2	Chromophobe
Incidence (%)	75%	5%	10%	5%
Associated mutations	VHL	<i>c-Met</i>	<i>FH</i>	<i>BHD</i>

VHL= von Hippel-Lindau; FH=fumarate hydratase; BHD=Birt-Hogg-Dubé.

Modified from Linehan WM et al. *J Urol.* 2003;170:2163-2172.

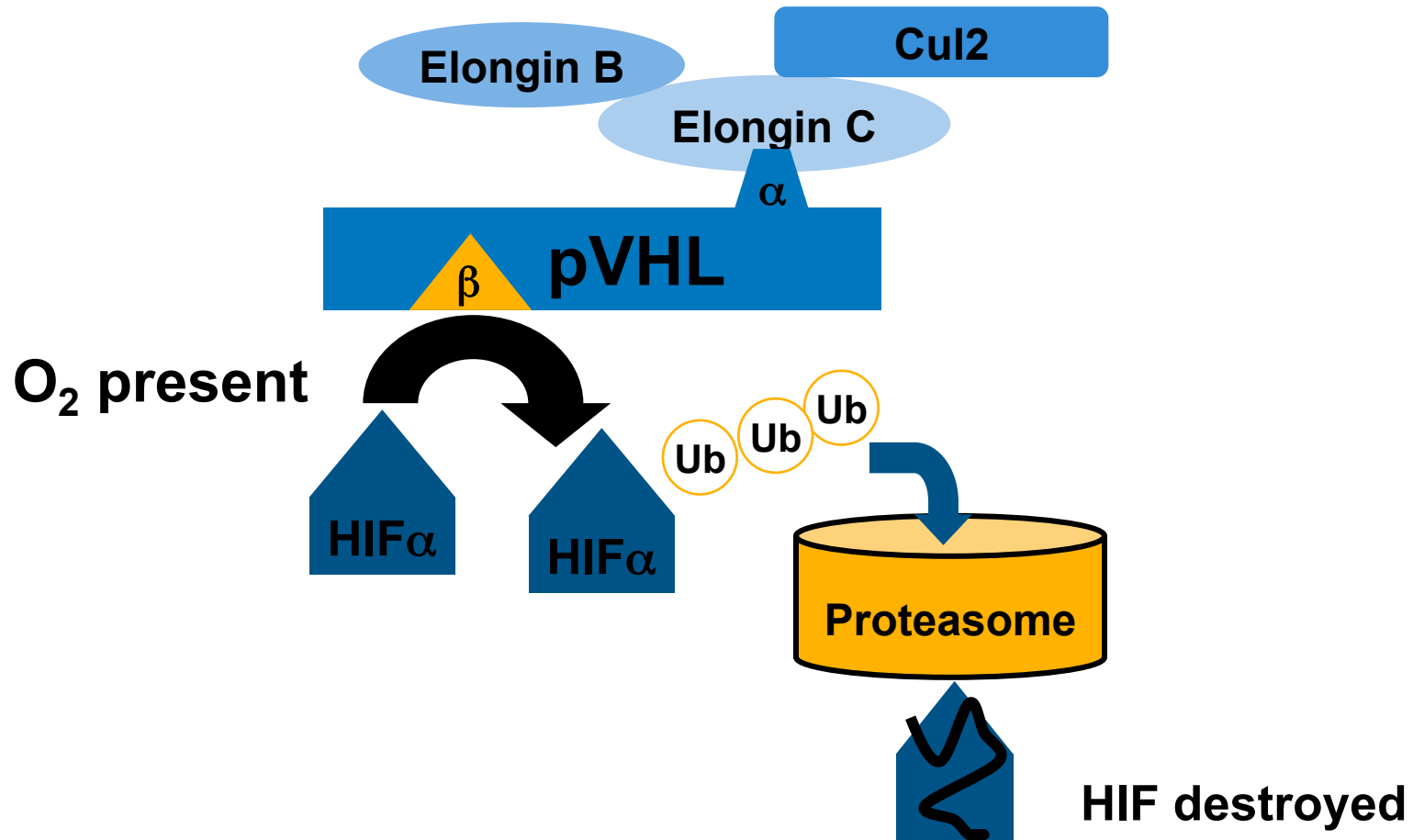
YOUR LOGO

Carcinoma de células reñals

Patología

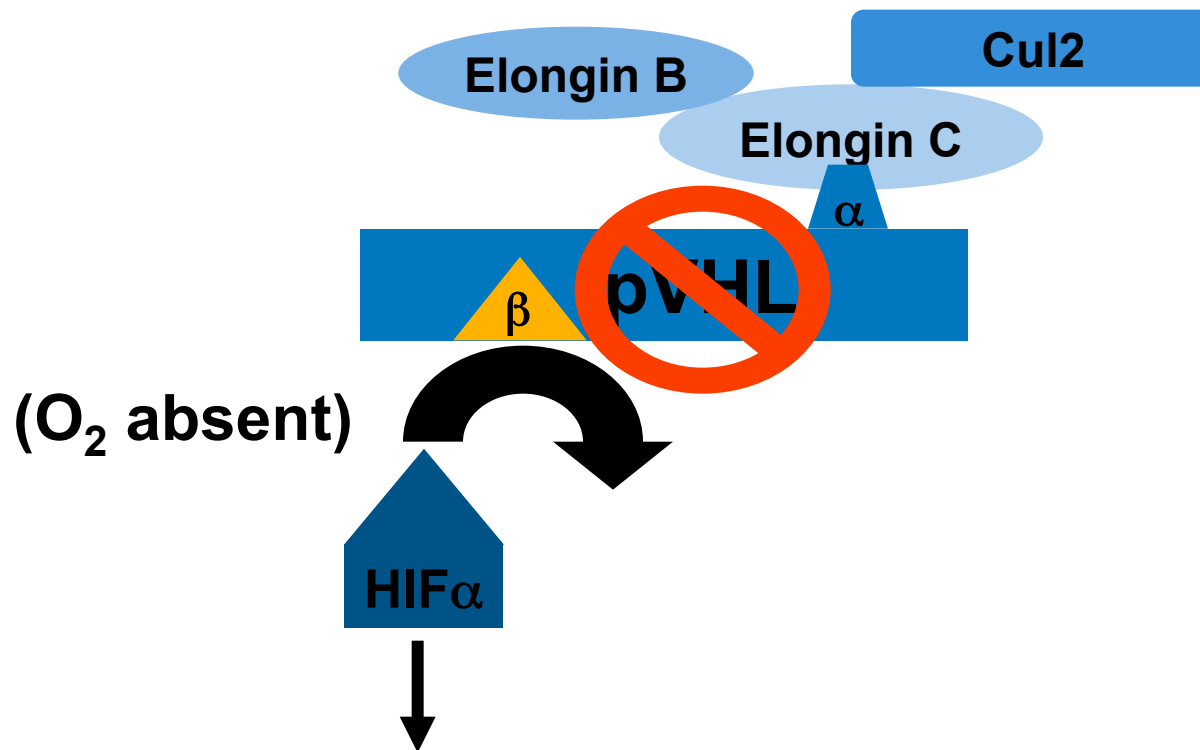
- 1 Predominio del carcinoma de células claras (60-75%)
- 2 Carcinoma de células claras se origina en las células tubulares proximales
- 3 Se asocian a deleción del 3p (donde está el gen VHL)
- 4 El 80% de los RCC metastásicos son de células claras
- 5 Los carcinomas papilares son bilaterales con frecuencia
- 6 Los carcinomas cromófobos tienen un curso indolente con frecuencia
- 7 Los carcinoma de túbulos colectores medulares son MUY agresivos, raros
- 8 Los oncocitomas (túbulo colectores corticales) NO son cáncer

Control of HIF by pVHL



YOUR LOGO

Activation of HIF



Activation of hypoxia-inducible genes (ie VEGF, PDGFR)

YOUR LOGO

Carcinoma de células renales

Presentación Clínica

Clásica (10-20%)	<ul style="list-style-type: none">▪ Hematuria▪ Dolor abdominal▪ Masa en flanco
Otros síntomas	<ul style="list-style-type: none">▪ Fiebre▪ Pérdida de peso▪ Varicocele
Cómo se detecta?	<ul style="list-style-type: none">▪ La forma de detección más común es hallazgo incidental en imágenes (CT, ecografía o RM)▪ Esto ha mejorado el pronóstico (por migración de estadio)
Paraneoplásicos	<ul style="list-style-type: none">▪ Eritrocitosis▪ Hipercalcemia▪ Disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer)▪ Disfibrinogenemia adquirida

Carcinoma de células renales

Investigación diagnóstica y de extensión

Imágenes básicas

- CT de abdomen
- Rayos X de tórax
- Citoquímico y citología de orina

CT de tórax

- Si hay sospecha de metástasis pulmonares

RM

- Si hay sospecha de invasión de la vena cava por trombo tumoral

Diagnóstico histológico

- Se requiere confirmación histológica
- Toda lesión renal sólida debe considerarse tumoral
- Si no hay evidencia de metástasis: nefrectomía

YOUR LOGO

Carcinoma de células renales

Diagnóstico diferencial de masas renales

- 1 Quistes
- 2 Neoplasias benignas (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma)
- 3 Lesiones inflamatorias (pielonefritis, abscesos)
- 4 Otros tumores metastásicos
- 5 Otros tumores malignos del riñón (sarcoma, linfoma, Wim's)
- 6 Carcinomas de la pelvis renal (células transicionales)
- 7 Todos los anteriores son MENOS comunes que los RCC

RCC Disease Stages

- **Stage 1** **T1 tumor less than 7cm**

- **Stage 2** **T2 tumor greater than 7cm confined to kidney**

- **Stage 3** **T3 tumor with extracapsular or renal vein invasion, or one lymph node**

- **Stage 4** **T4 tumor highly locally invasive, or metastases, or multiple lymph nodes**

YOUR LOGO

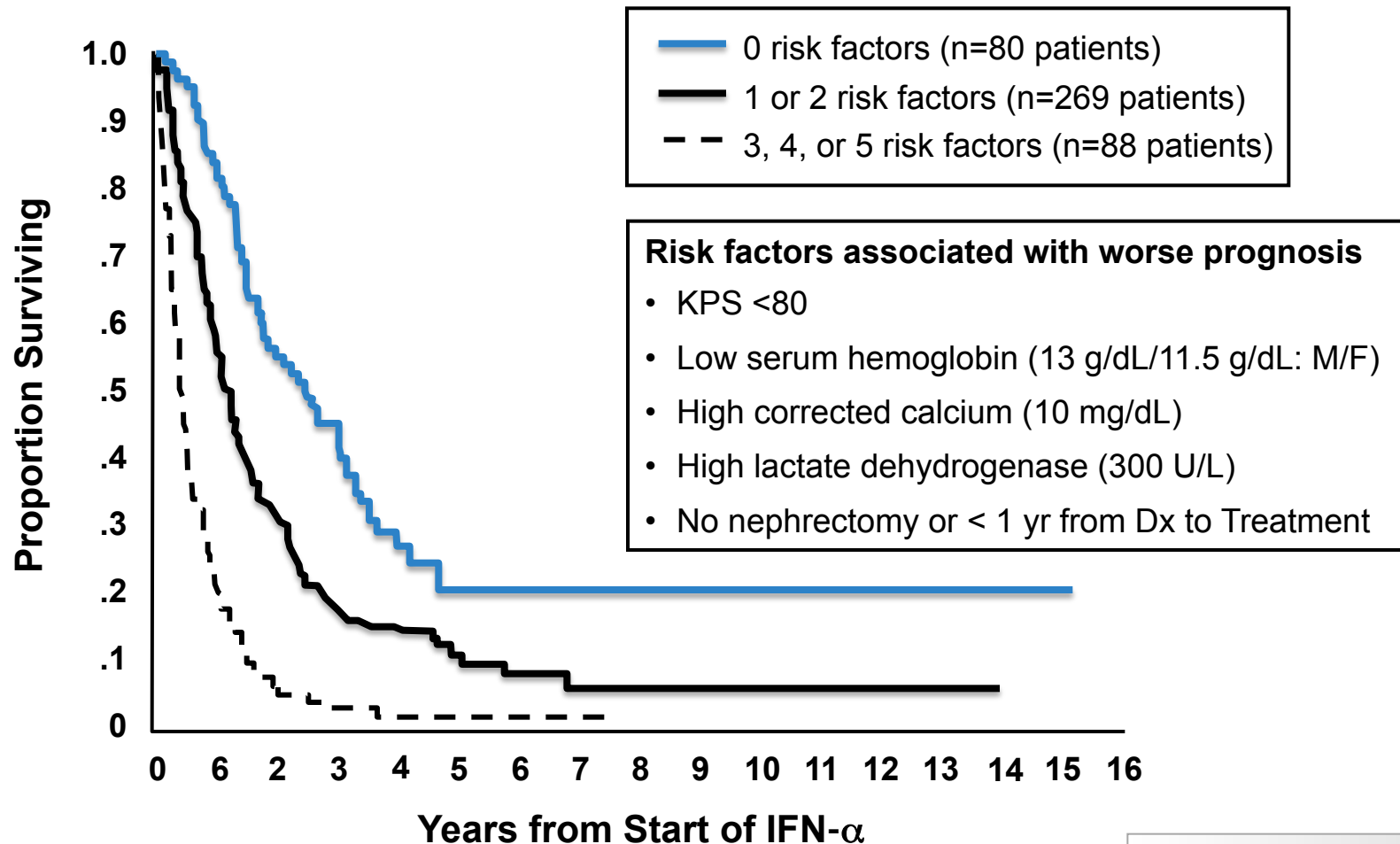
RCC Disease Stages



- **Stage 1** **T1 tumor less than 7cm**
Supervivencia a 5 años: 90%
- **Stage 2** **T2 tumor greater than 7cm confined
to kidney**
Supervivencia a 5 años: 85%
- **Stage 3** **T3 tumor with extracapsular or renal
vein invasion, or one lymph node**
Supervivencia a 5 años: 60%
- **Stage 4** **T4 tumor highly locally invasive, or
metastases, or multiple lymph nodes**
Supervivencia a 5 años: 10%

YOUR LOGO

MSKCC Risk Factor Model in mRCC



Treatment by Stage

- **Stage 1, 2, 3:**

- Nephrectomy
- Investigational Question: Adjuvant Therapy?
- NO role for targeted agents in this setting outside of a clinical trial.

- **Stage 4:**

- Cytoreductive nephrectomy for patients with performance status 0 or 1, and resectable primary.
- Avoid doing nephrectomy on patients with high disease burden.
- Systemic therapy as per guidelines.

YOUR LOGO

Tratamiento de CCR por Estadios

Estadio	Tratamiento
Estadios I y II	Nefrectomía radical o parcial con o sin linfadenctomía regional.
Estadio III	Nefrectomía radical Linfadenectomía regional terapéutica Tto. Ayuvante ?? (alto riesgo)
Estadio IV	Nefrectomía citorreductiva Resección de metástasis Radioterapia paliativa ?? Tratamientos sistémicos: inmunoterapia , quimioterapia ?, Antiangiogénicos

YOUR LOGO

Systemic Therapy for Clear Cell RCC

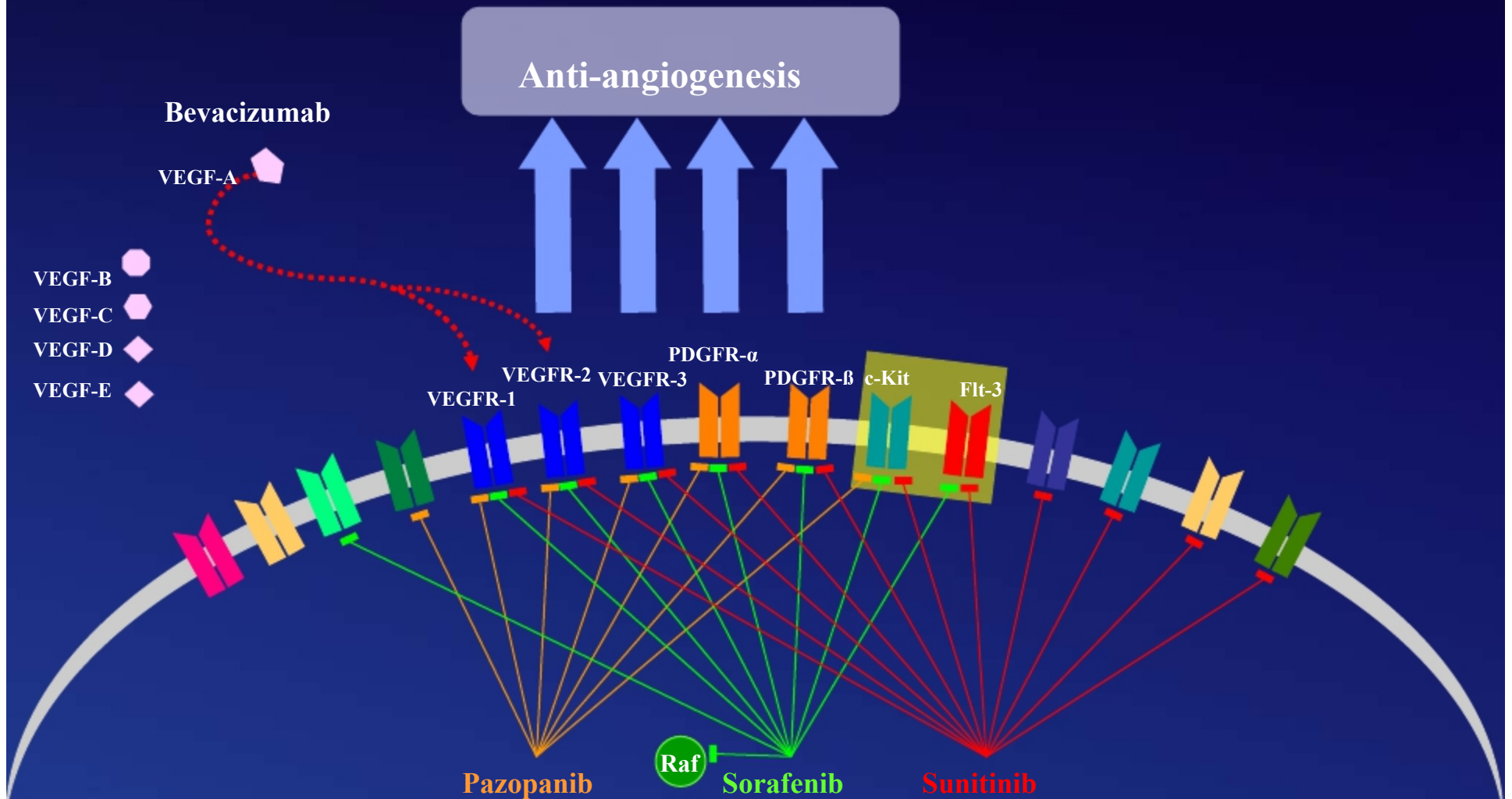
	Setting	Phase III	Alternative
1st-Line Therapy	Good or intermediate risk*	Sunitinib Bevacizumab + IFN α Pazopanib	HD IL-2
	Poor risk*	Temsirolimus	Sunitinib
2nd-Line Therapy	Prior cytokine	Sorafenib	Sunitinib or bevacizumab
	Prior VEGFR inhibitor	Everolimus	Clinical Trials
	Prior mTOR inhibitor	Clinical Trials	

*MSKCC risk status.

Derived from Atkins. ASCO 2006 Plenary session; Figlin. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5:35; Escudier. *Drugs.* 2007;67:1257; Cho. *Clin Cancer Res.* 2007;13:761s; Atkins. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3714.

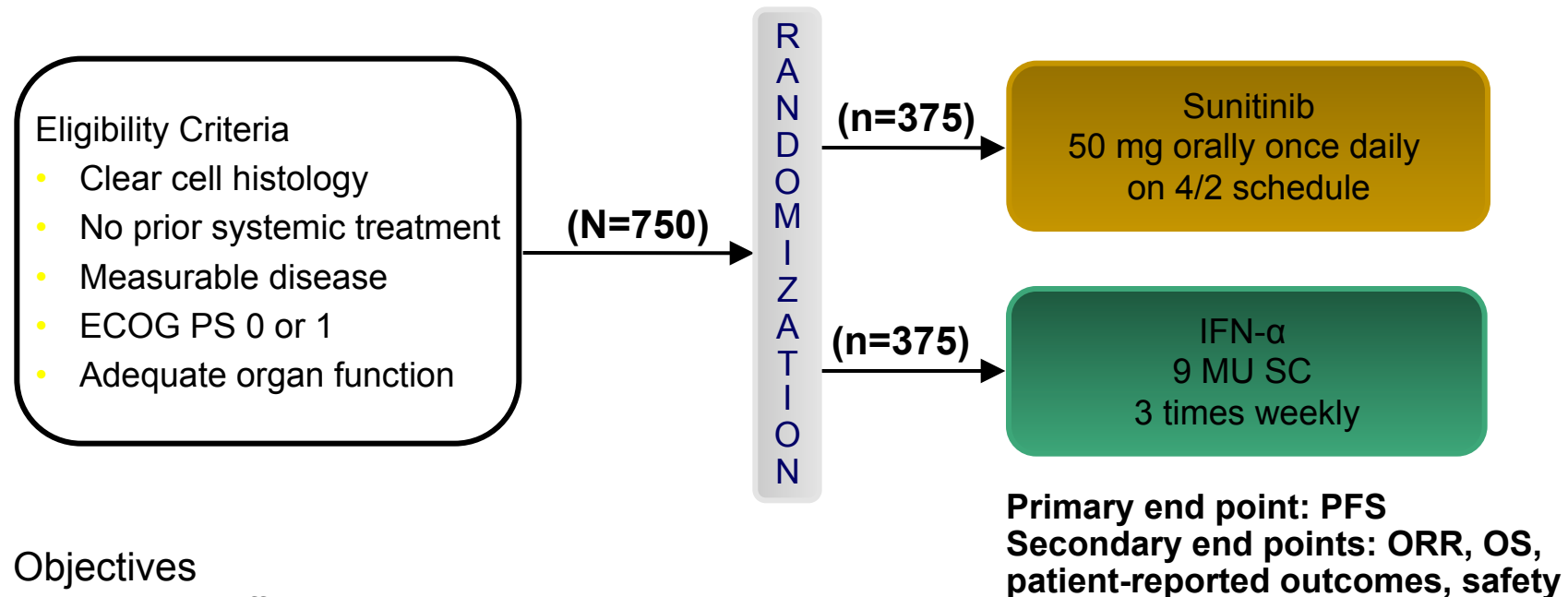
YOUR LOGO

Overview of targeted agents in mRCC₁₋₅



Preclinical *in vitro* data need to be validated in a clinical setting

Sunitinib vs IFN- α as First-line Treatment for Metastatic RCC: Study Design



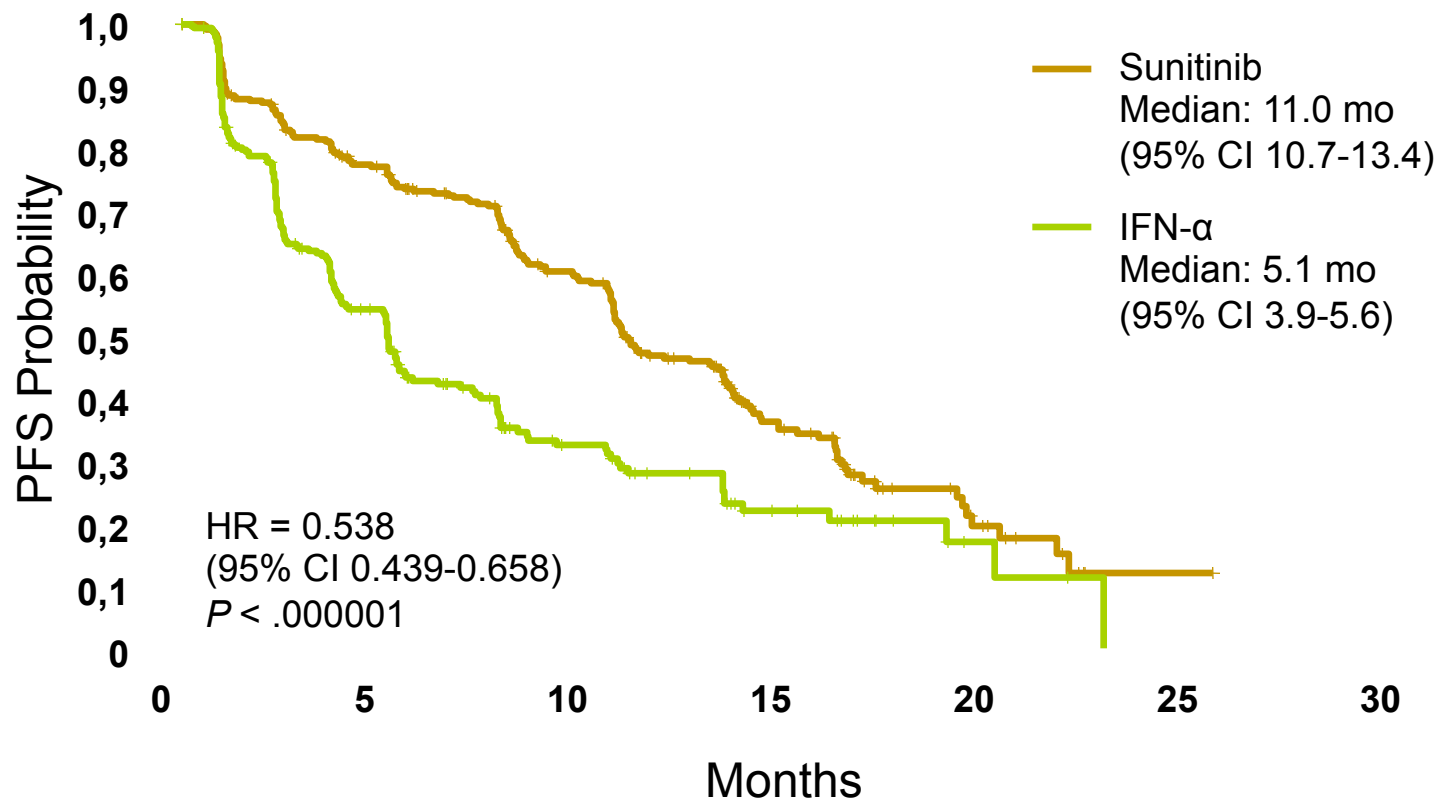
Objectives

- To update efficacy results
 - Trial results reported based on second interim analysis with data cutoff of Nov 2005
 - Median PFS: 11 mo vs 5 mo
 - Hazard ratio (HR) 0.415 in favor of sunitinib
 - Data cutoff of Feb 2007 available for reporting
- To identify baseline patient characteristics predictive for PFS on sunitinib therapy

IFN = interferon; ECOG PS = European Cooperative Oncology Group performance status; SC = subcutaneous; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival.
Motzer RJ et al. ASCO 2007. Abstract 5024.

YOUR LOGO

Phase 3 Trial of Sunitinib vs IFN- α in Patients With Metastatic RCC



YOUR LOGO