

## VARIANTES GENÉTICAS COMO BASE DE UN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DEL CÁNCER RENAL

Madrid, 28 de octubre, 2011 - En España se diagnostican unos 3.000 casos anuales de cáncer de riñón, de los cuales la mayor parte corresponden a carcinoma de células claras. Hasta hace poco, las opciones de tratamiento para el cáncer renal avanzado estaban limitadas a la cirugía e inmunoterapia, ya que se trata de un tumor resistente a la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, el desarrollo de terapias antitumorales dirigidas contra dianas terapéuticas, como los inhibidores de las tirosin-kinasa implicadas en la angiogénesis, han mejorado de forma importante el futuro del tratamiento del cáncer de riñón. Este tipo de fármacos, actúan sobre receptores críticos de los vasos sanguíneos desarrollados en el propio tumor, impidiendo su formación y resultando en una parada del crecimiento tumoral y reducción de su tamaño.

El sunitinib, que pertenece a este tipo de fármacos, demostró una mayor actividad en los pacientes con cáncer renal avanzado frente al tratamiento con interferón-alfa: los pacientes que recibieron sunitinib como primera línea de tratamiento mostraron el doble de supervivencia libre de progresión de la enfermedad y tasas de respuestas objetivas 5 veces mayores, comparadas con las del interferón-alfa. También se ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia global y por primera vez la expectativa de vida en pacientes con cáncer renal metastásico se prolonga a los dos años. En 2006 el sunitinib fue aprobado en EEUU para el tratamiento del cáncer renal y España aprobó en 2007 el sunitinib como primera línea para el tratamiento del cáncer renal avanzado. A pesar de estos resultados tan positivos, sigue existiendo un grupo de pacientes que no se benefician del uso de este fármaco y presentan progresión de la enfermedad a los pocos meses de comenzar el tratamiento (20%). Además, a pesar de la buena tolerabilidad del fármaco, existen efectos adversos que pueden llevar a la suspensión del tratamiento (8%) y a reducciones de dosis (32%).

En este trabajo, publicado hoy en la prestigiosa revista *Lancet Oncology*, investigadores del Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario del CNIO, en conjunto con el Grupo Español de Tumores Genito Urinarios (SOGUG) identifican dos marcadores predictivos de la eficacia del tratamiento del sunitinib en pacientes con cáncer renal avanzado.

Este trabajo, dirigido por la Dra. Cristina Rodríguez-Antona del CNIO y el Dr. Jesús García-Donás del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, constituye el primer estudio farmacogenético prospectivo en pacientes con cáncer renal

avanzado tratados con sunitinib en primera línea. Los pacientes fueron incluidos por 15 centros españoles pertenecientes al SOGUG. Una estrategia de genes candidatos, centrados en las rutas de farmacocinética y farmacodinámica del sunitinib, identificó dos polimorfismos en el gen *VEGFR3* (una de las dianas terapéuticas del sunitinib) que se asociaron a un menor tiempo libre de enfermedad. Además, una variante que confiere una mayor actividad del enzima de metabolización CYP3A5 se encontró asociada a un mayor riesgo de reducción de dosis del sunitinib debido a efectos adversos.

El estudio es de especial importancia, ya que en la actualidad disponemos de fármacos alternativos que han demostrado efectividad para el tratamiento del cáncer renal (otros antiangiogénicos como el sorafenib, bevacizumab y pazopanib, o inhibidores de la vía mTOR). Por tanto, las variantes genéticas identificadas definen un subgrupo de pacientes con cáncer renal con una baja respuesta y tolerabilidad al sunitinib que se podrían beneficiar de tratamientos alternativos. Si estos hallazgos se confirman en series independientes, estos polimorfismos podrían proporcionar la base para un tratamiento individualizado del cáncer renal.

Referencia al artículo:

García-Donas J, Esteban E, Leandro-García LJ, Castellano DE, Del Alba AG, Climent MA, Arranz JA, Gallardo E, Puente J, Bellmunt J, Mellado B, Martínez E, Moreno F, Font A, Robledo M, Rodríguez-Antona C (2011). Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *The Lancet Oncology* (in press).

Puede acceder al artículo visitando la siguiente página web:

[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70266-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70266-2/abstract)

DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70266-2