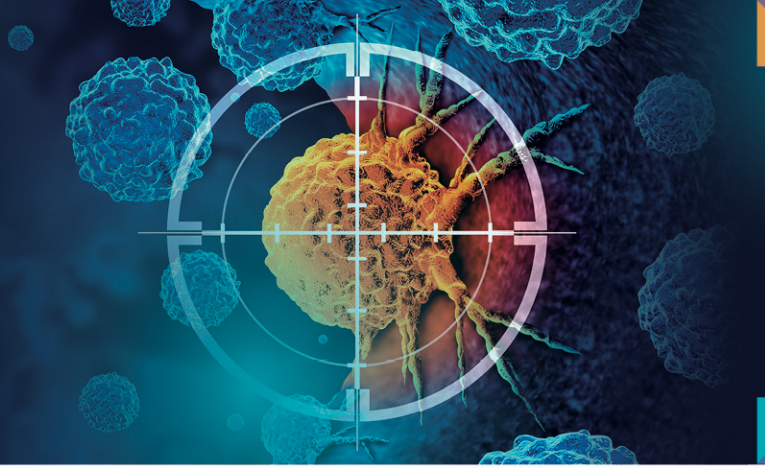
XVIII SIMPOSIUM

BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER



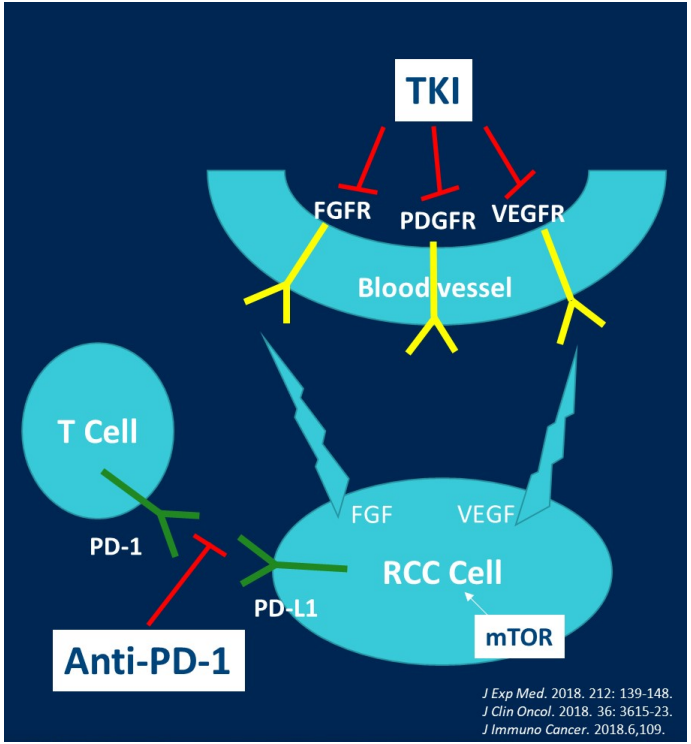
Cáncer renal: ¿Qué hemos aprendido de la combinación de inmunoterapia y terapias dirigidas?

Dr. Guillermo Crespo Herrero
Hospital Universitario de Burgos

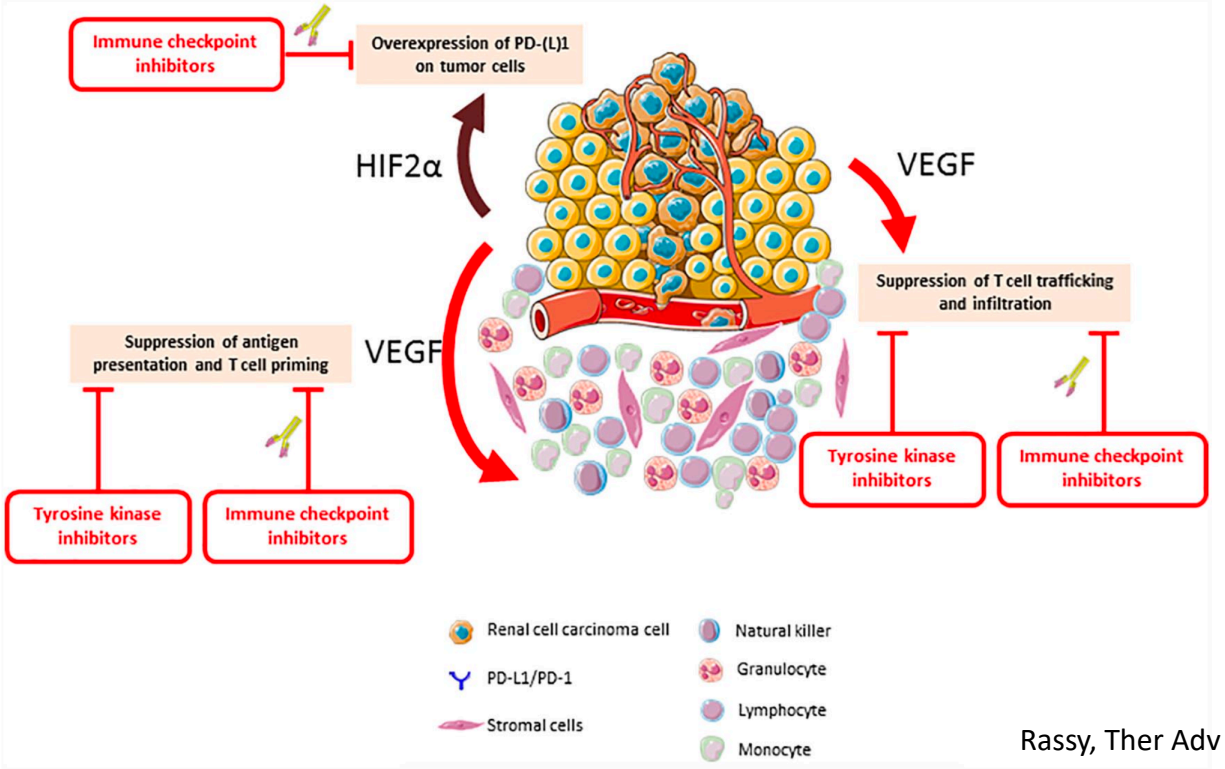
Cáncer renal

- **Tumor dependiente de la vía VEGF:** la angiogénesis desempeña un papel central en su desarrollo y progresión

- **Tumor inmunogénico:** evidencia de actividad inmunitaria antitumoral, desde regresiones espontáneas hasta la eficacia de las citocinas y los inhibidores de los puntos de control inmunitario



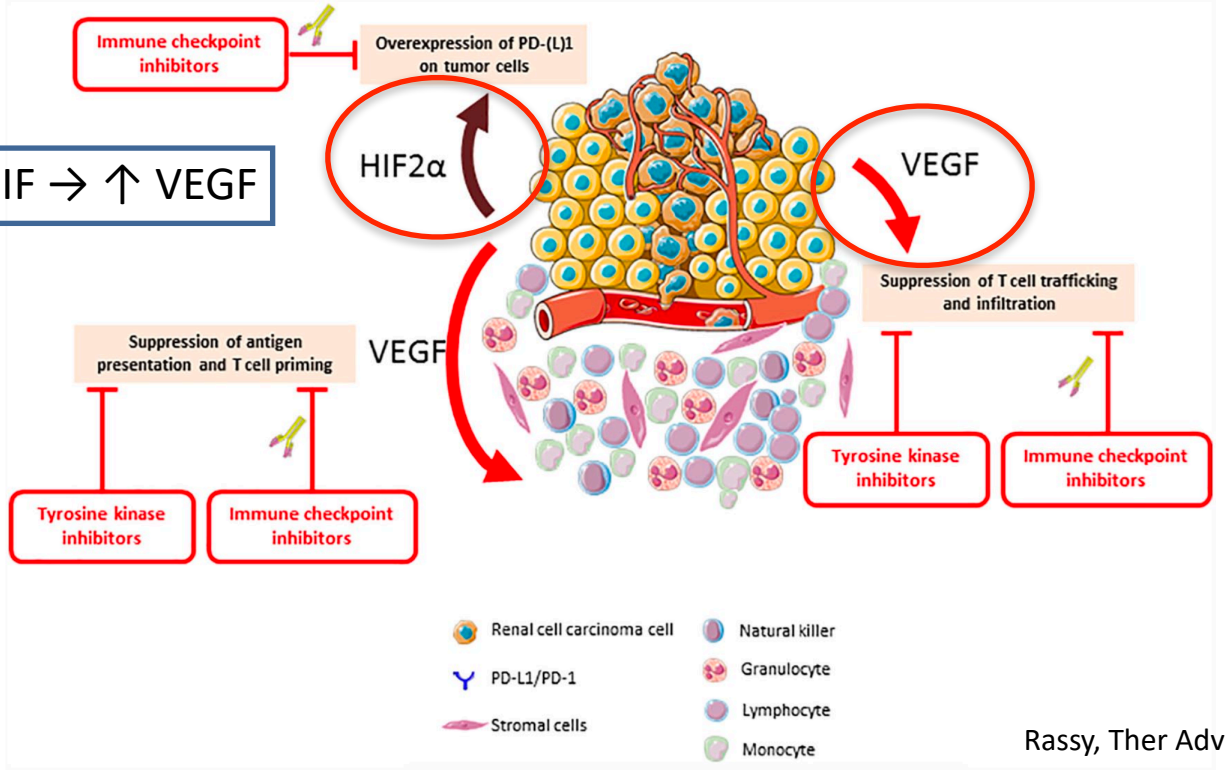
¿Actividad complementaria o Sinergia entre IO-TKI?



Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020

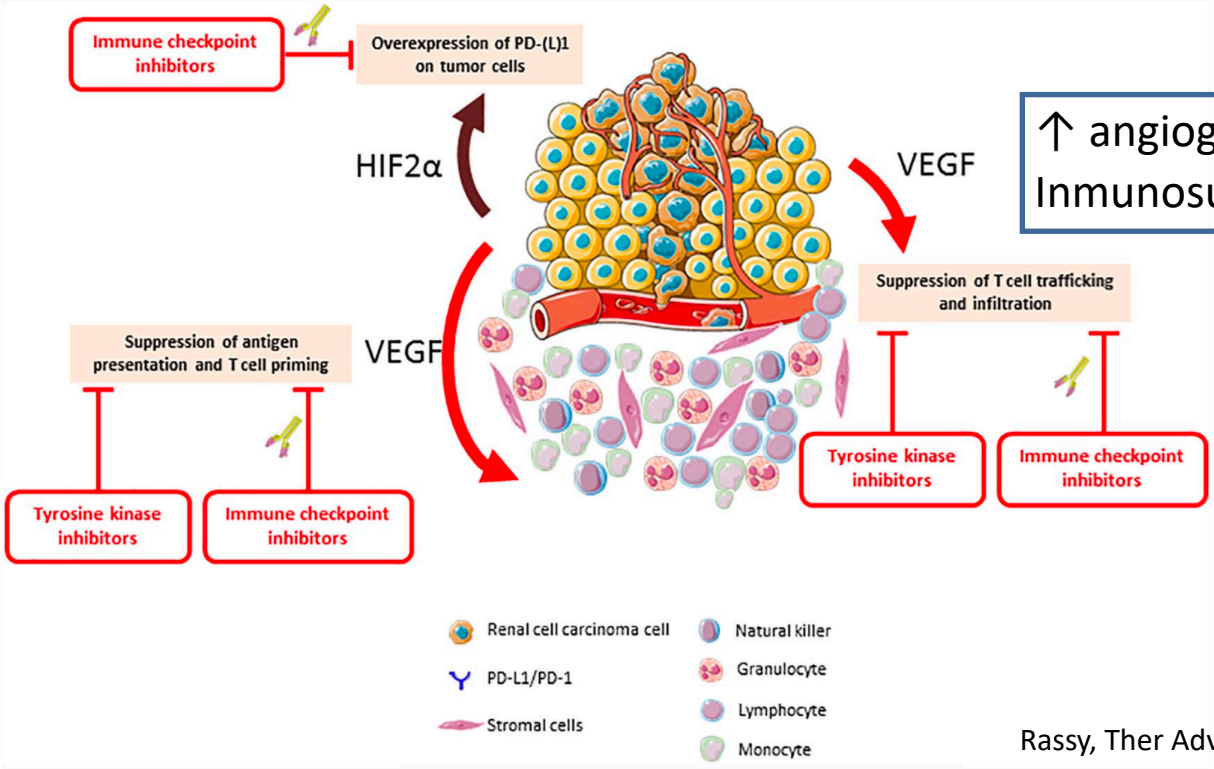
¿Actividad complementaria o Sinergia?

VHL → ↑ HIF → ↑ VEGF



Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020

¿Actividad complementaria o Sinergia?



↑ angiogénesis
Inmunosupresor

Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020

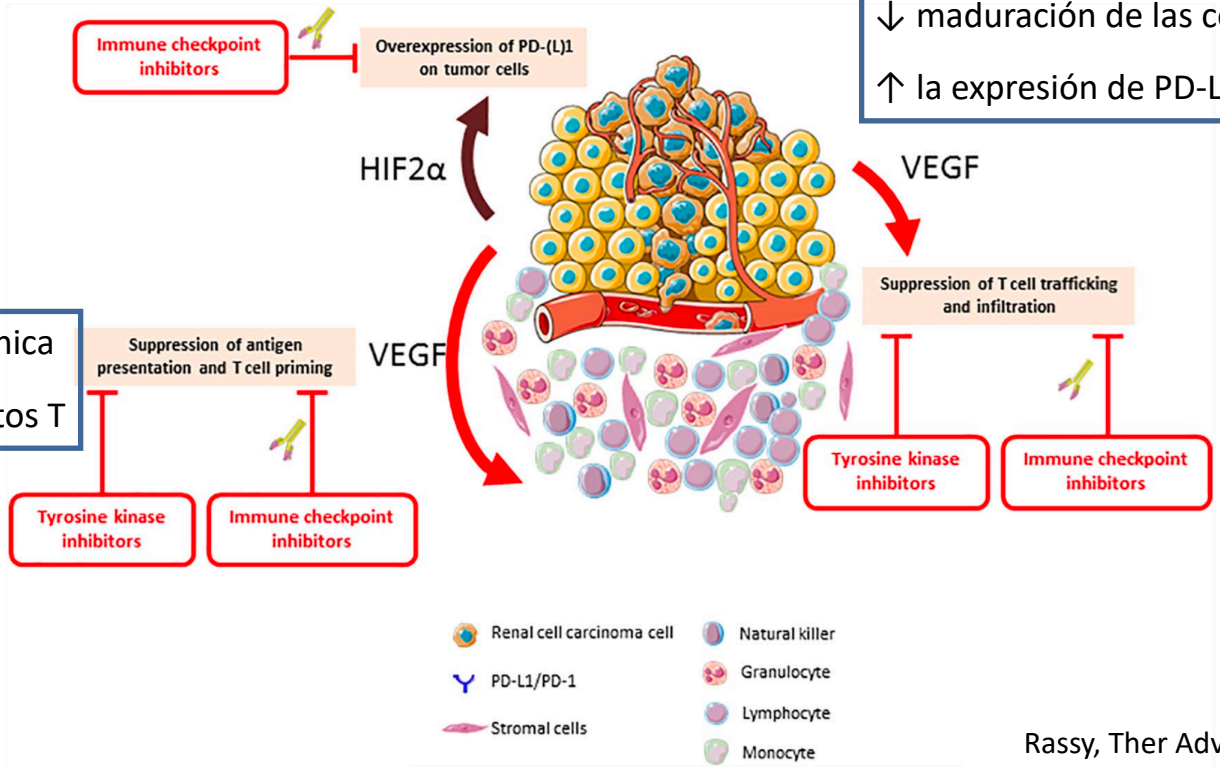
¿Actividad complementaria o Sinergia?

↓ maduración de las células dendríticas

↑ la expresión de PD-L1 en ellas

↓ presentación antigénica

↓ activación de linfocitos T



Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020

¿Actividad complementaria o Sinergia?

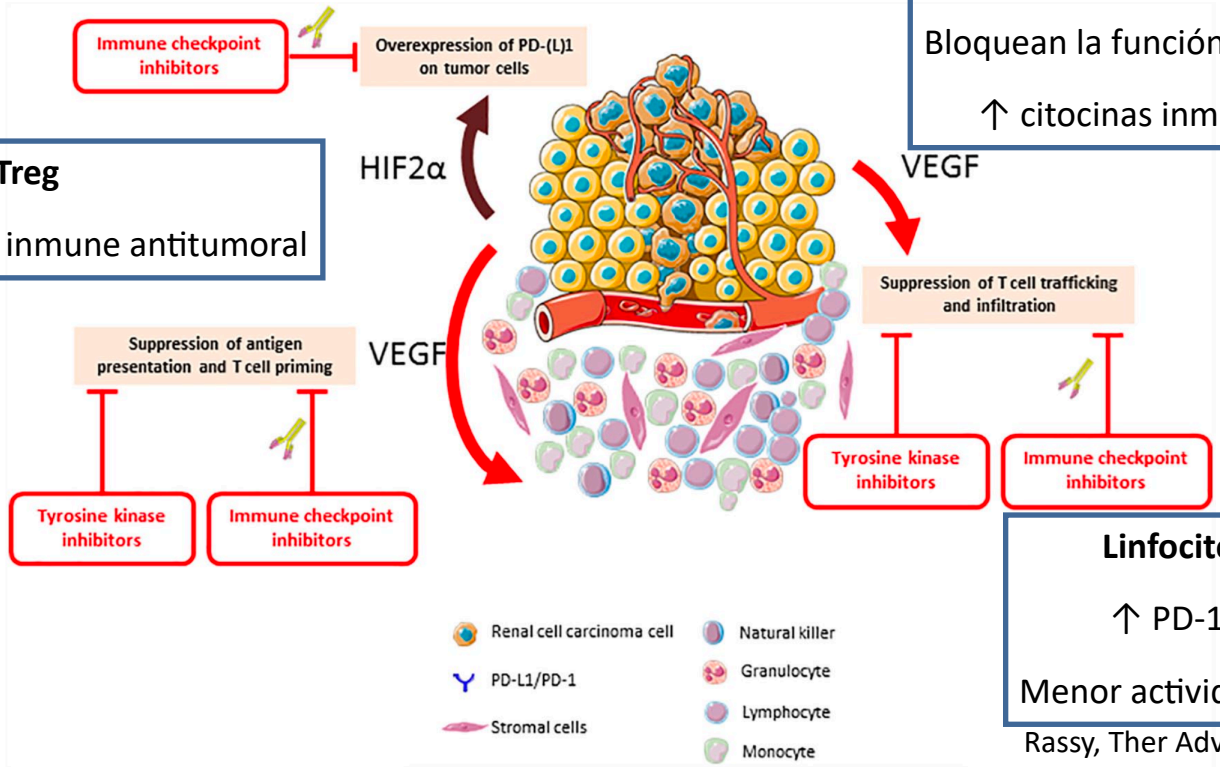
↑ MDSC

Bloquean la función de los linfocitos T

↑ citocinas inmunosupresoras

↑ Treg

Frenan la respuesta inmune antitumoral



Linfocito agotado

↑ PD-1 y CTLA-4

Menor actividad antitumoral

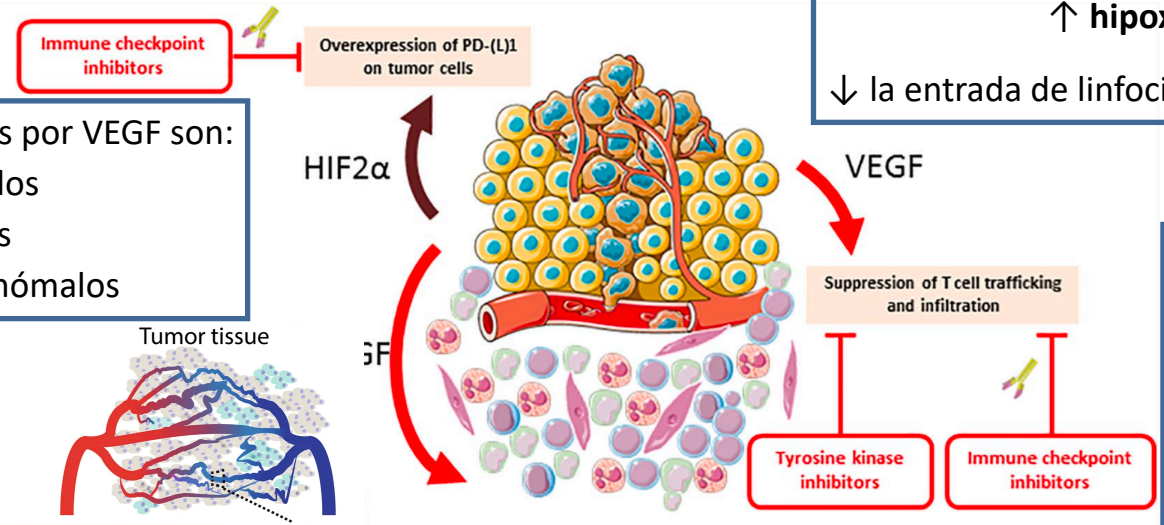
Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020

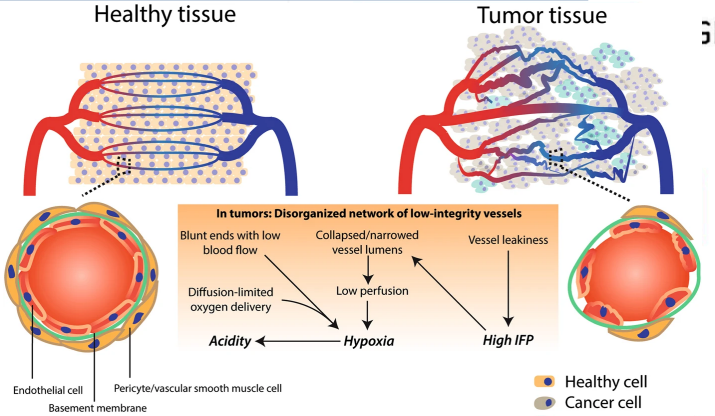
¿Actividad complementaria o Sinergia?

↑ hipoxia

↓ la entrada de linfocitos CD8 al tumor

Vasos tumorales inducidos por VEGF son:
desorganizados
permeables
funcionalmente anómalos





Hipoxia

↓

↑ Treg

↑ Macrófagos M2

↓

↑ Inmunosupresión

Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020;
Schaaf, Cell Death Dis 2018

¿Actividad complementaria o Sinergia?

Los TKI anti-VEGF:

↓ VEGF

↓ MDSC

↓ Treg

↑ la maduración dendrítica

Normalizan la vasculatura tumoral

Facilitan la infiltración de CD8

Los **anti-PD1** o anti-PD-L1:

Linfocito T agotado

↓

Linfocito reactivado

Los **anti-CTLA4:**

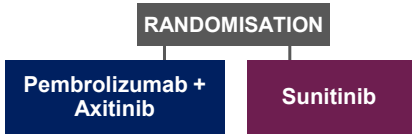
Mejoran la fase inicial de activación inmune

Rassy, Ther Adv Med Oncol 2020

¿IO-TKI ó IO-IO?

Keynote426

Phase III N=840
Co-primary endpoint: PFS, OS



Rini et al. NEJM; 2019

CLEAR

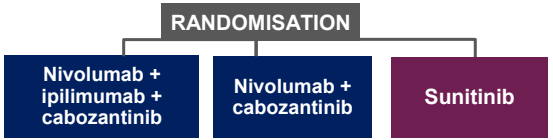
Phase III N=735
Primary endpoint: PFS



Motzer et al. NEJM; 2021

CheckMate 9ER

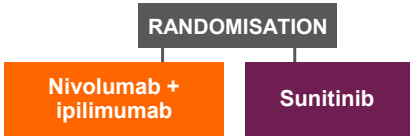
Phase III N=1014
Primary endpoint: PFS



Choueiri et al. NEJM; 2021

Checkmate214

Phase III N=1070
Co-primary endpoints:
PFS, OS, ORR



Motzer et al. NEJM; 2018. Albiges; 2020

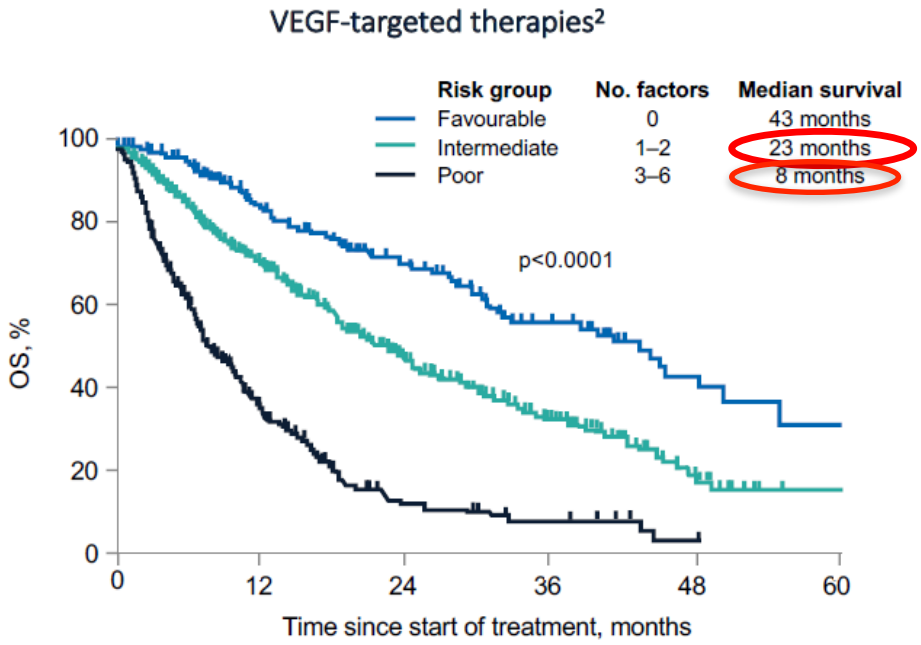
Factores Pronósticos

Clasificación IMDC (Heng)

- Karnofsky < 80%
- Tiempo diagnóstico–tratamiento < 1 año
- Anemia
- Hipercalcemia
- Neutrofilia
- Trombocitosis

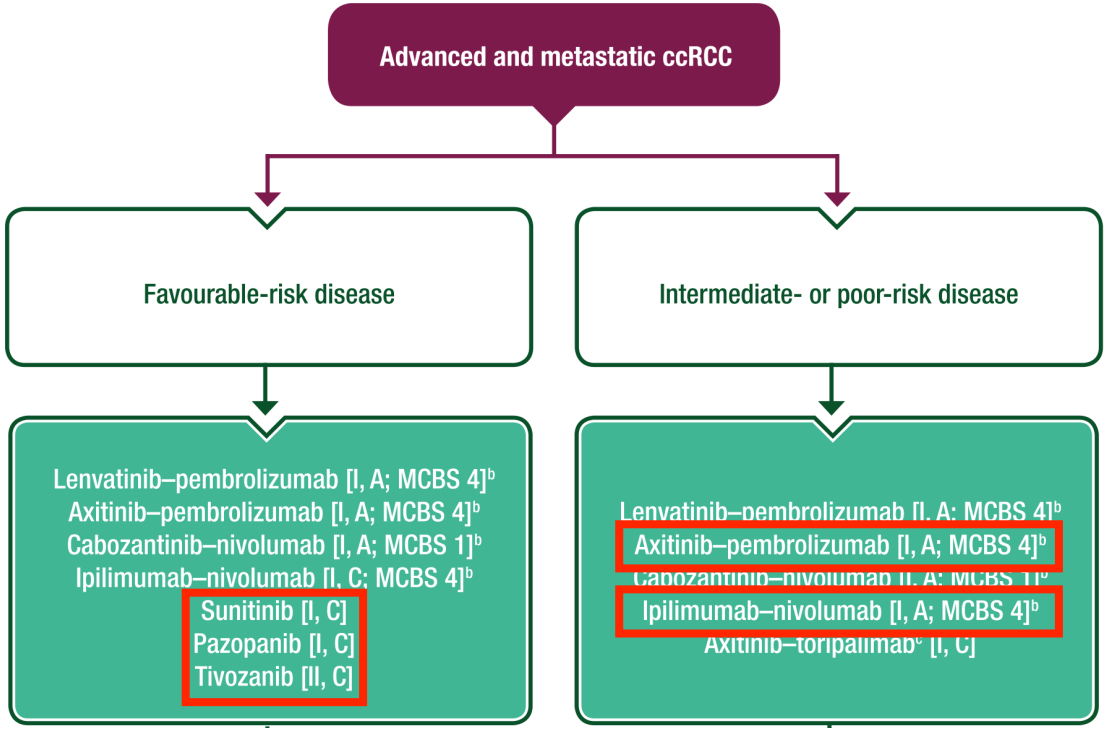
Estratificación de riesgo

- **Favorable**: 0 factores
- **Intermedio**: 1–2 factores
- **Pobre**: ≥3 factores



Heng, Lancet Oncol 2013

Guía ESMO



Powles, Ann Oncol 2024

Key Eligibility Criteria
- Newly diagnosed or recurrent stage IV clear cell RCC
- No previous systemic treatment for advanced disease
- Measurable disease per RECIST v1.1

Stratification Factors
- IMDC risk group (favorable vs intermediate vs poor)
- Geographic region (North America vs Western Europe vs ROW)

R (1:1)
N = 861

n = 432
Pembrolizumab 200 mg IV Q3W for up to 35 cycles (approximately 2 years) + Axitinib 5 mg orally twice daily[a]

n = 429
Sunitinib 50 mg orally once daily for first 4 weeks of each 6-week cycle[b]

End Points
- **Dual primary:** PFS (RECIST v1.1, BICR) and OS in ITT
- **Key secondary:** ORR (RECIST v1.1, BICR) in ITT
- **Other secondary**: DOR (RECIST v1.1, BICR), safety

Key eligibility criteria
- Treatment naïve, inoperable, locally advanced, or metastatic RCC
- Clear-cell histology[a]
- KPS ≥70%

Stratification
- IMDC prognostic score (0 vs 1-2 vs 3-6)
- Region (United States vs Canada/Europe vs rest of the world)

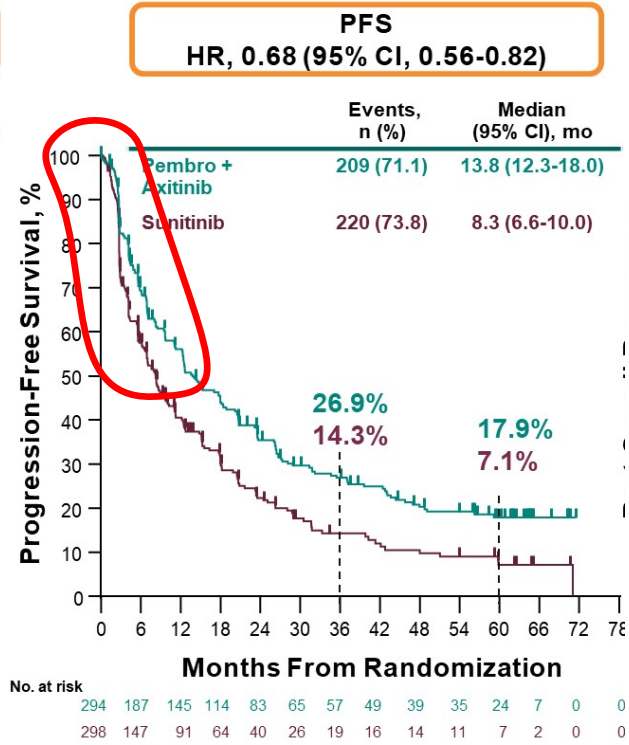
N = 1,096
R
1:1

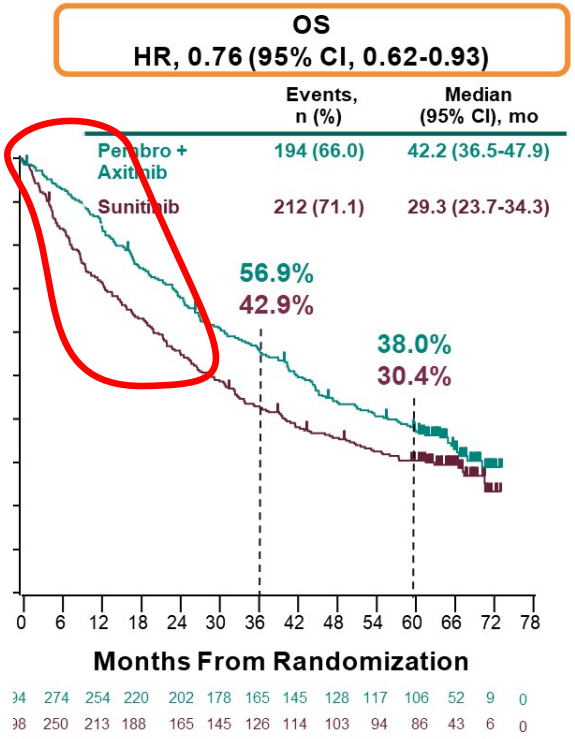
Nivolumab 3 mg/kg IV every 3 wk **+ ipilimumab** 1 mg/kg IV every 3 wk x 4 doses, then **nivolumab** 3 mg/kg every 2 wk

Sunitinib 50 mg orally daily (4 wk on, 2 wk off)

Endpoints
- **Coprimary:** PFS, OS, ORR (intermediate/poor risk)
- **Secondary:** PFS, OS, ORR (ITT)
- **Exploratory:** PFS, OS, ORR (favorable risk)

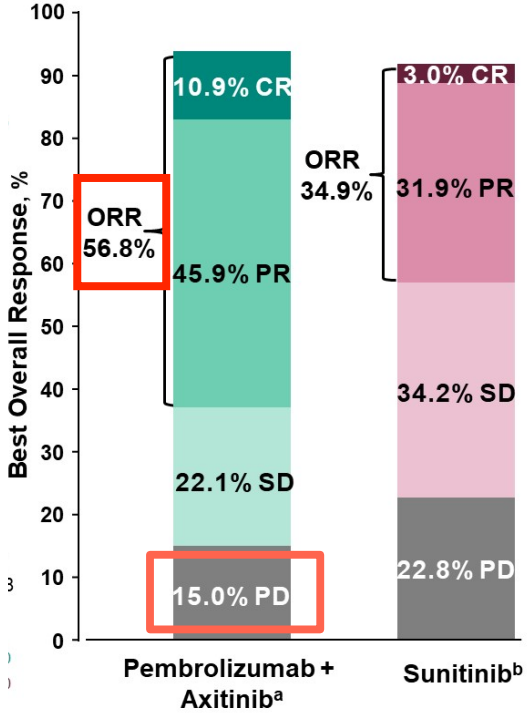
Pembrolizumab-axitinib (riesgo intermedio-pobre)

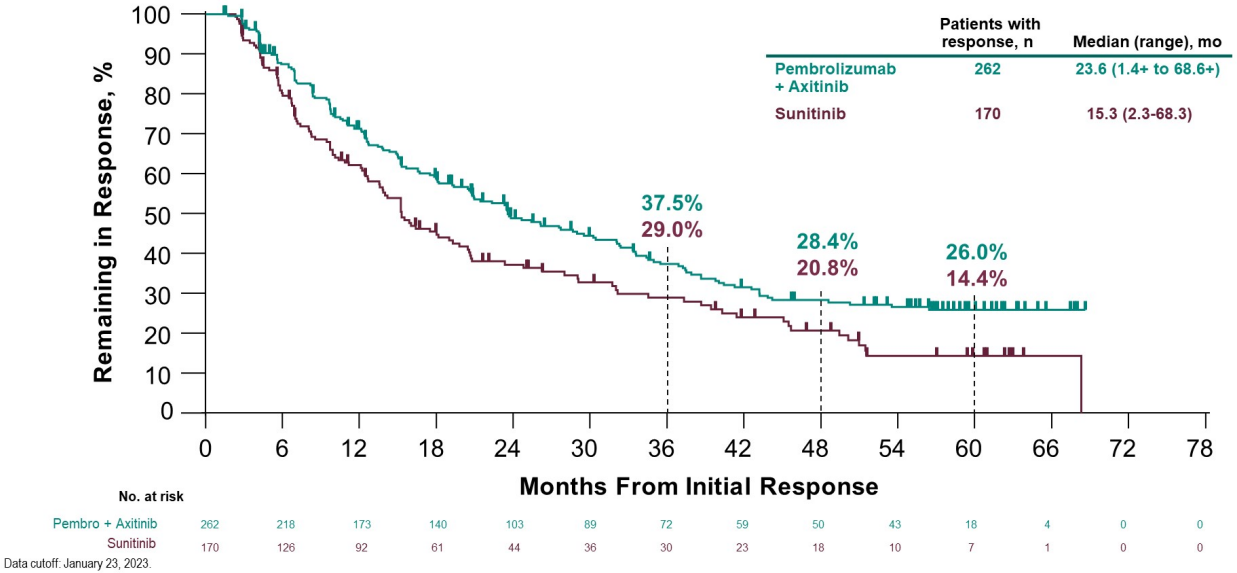




Rini, Nature Medicine 2025

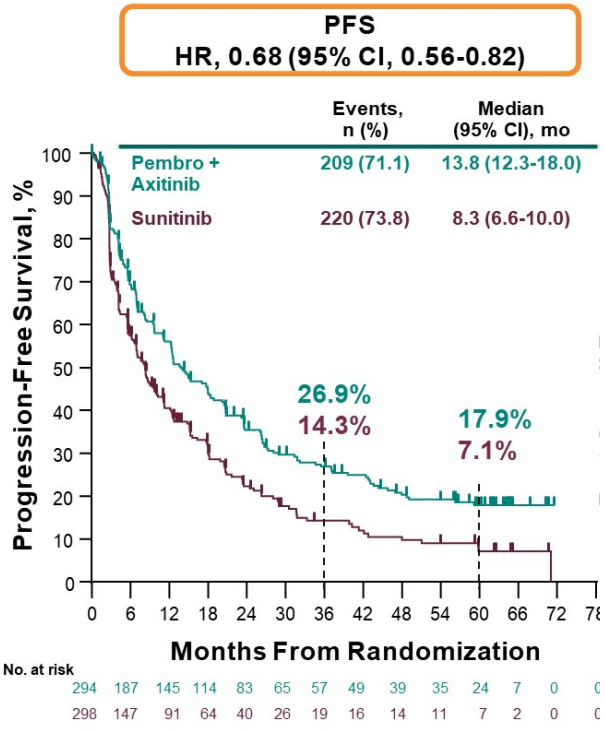
Pembrolizumab-axitinib

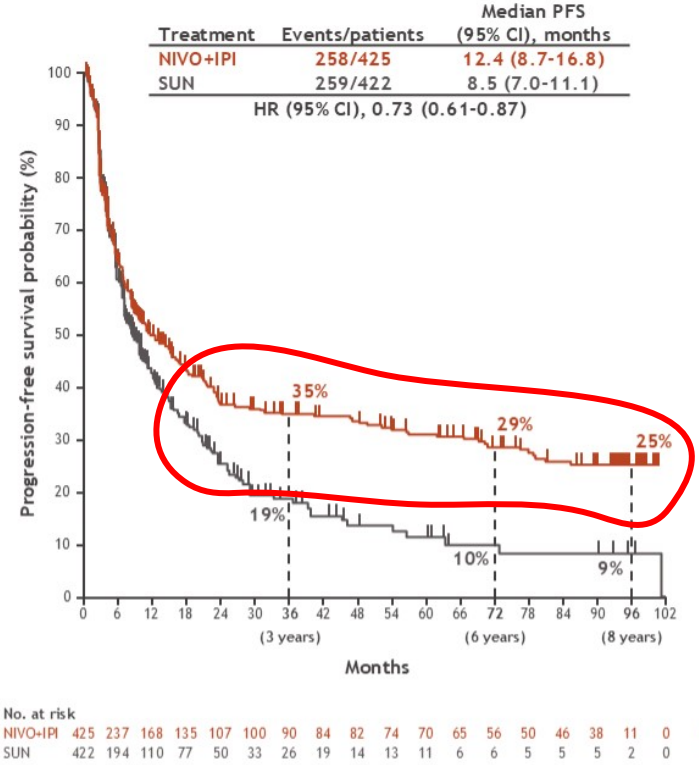




Rini, Nature Medicine 2025

Resistencias

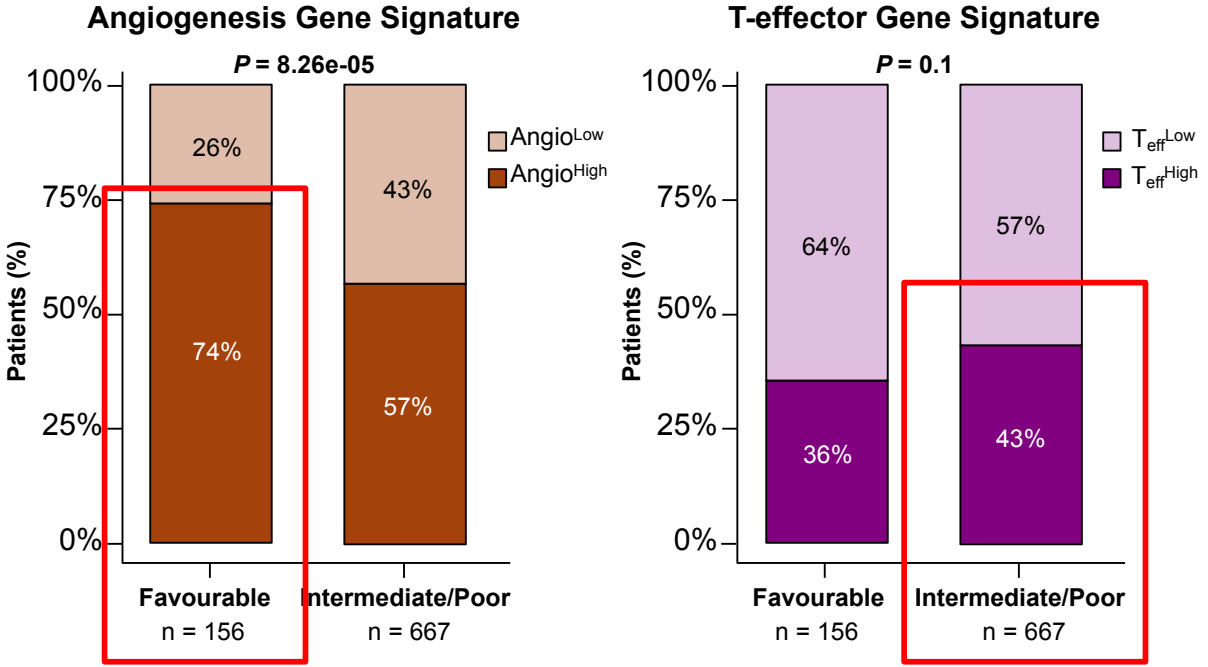




Rini, Nature Medicine 2025; Choueiri, Ann Oncol 2026

¿Biomarcadores?

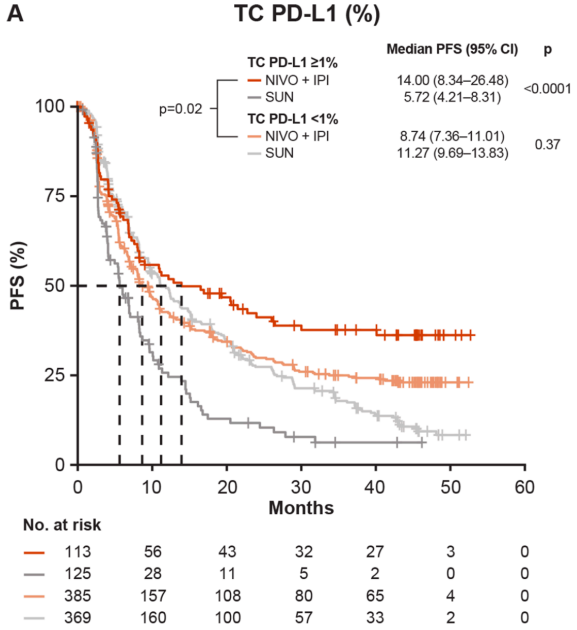
Atezolizumab-bevacizumab: IMmotion 151

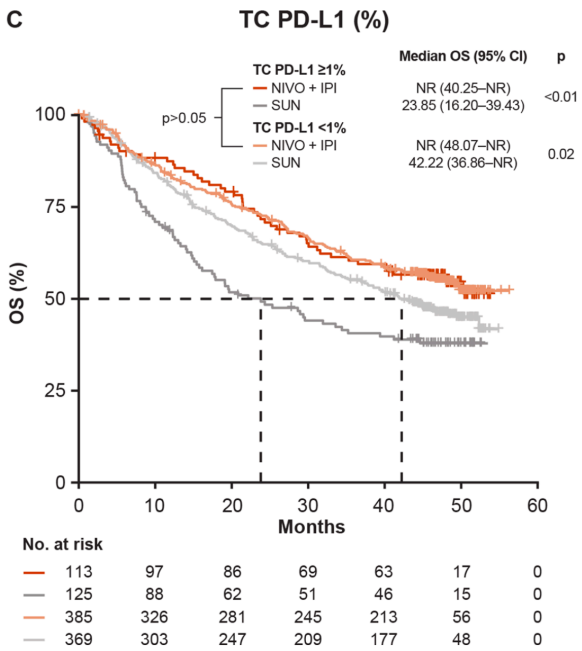


Rini, Lancet 2019

¿Biomarcadores?

Ipilimumab-Nivolumab: Checkmate 214

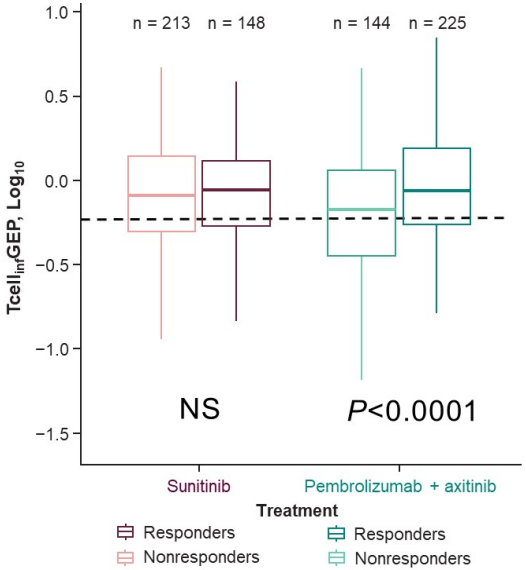


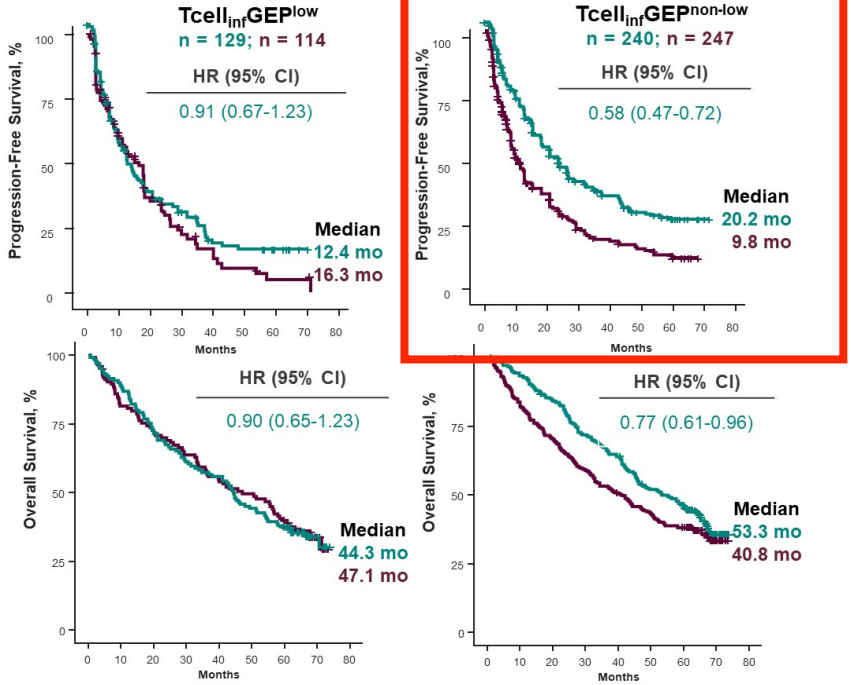


Motzer, J Immunother Cancer. 2022

¿Biomarcadores?

Comparison of $Tcell_{inf}GEP$ and Clinical Outcome (Keynote 426)



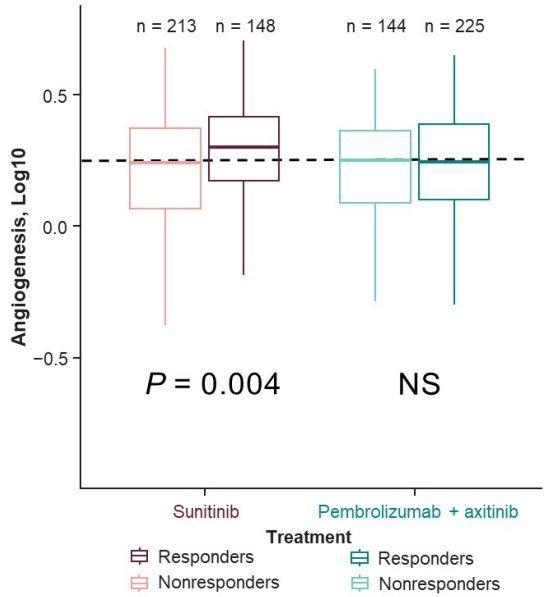


$Tcell_{inf}GEP^{low}$ = <1st tertile; $Tcell_{inf}GEP^{non\text{-}low}$ = ≥1st tertile. Clinical data cutoff: January 23, 2023.

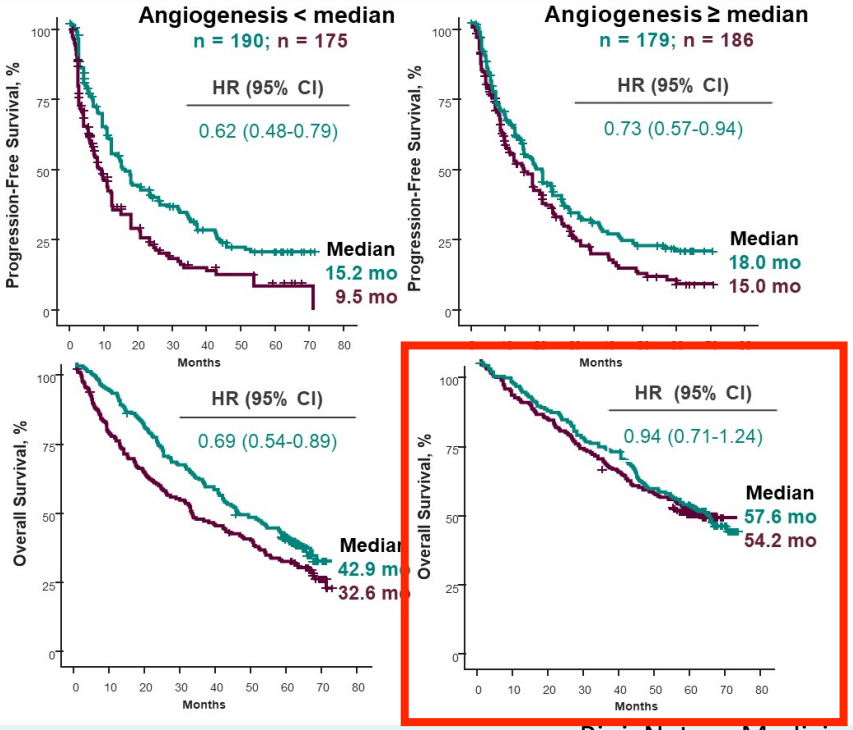
Rini, Nature Medicine 2025

¿Biomarcadores?

Comparison of Angiogenesis and Clinical Outcome



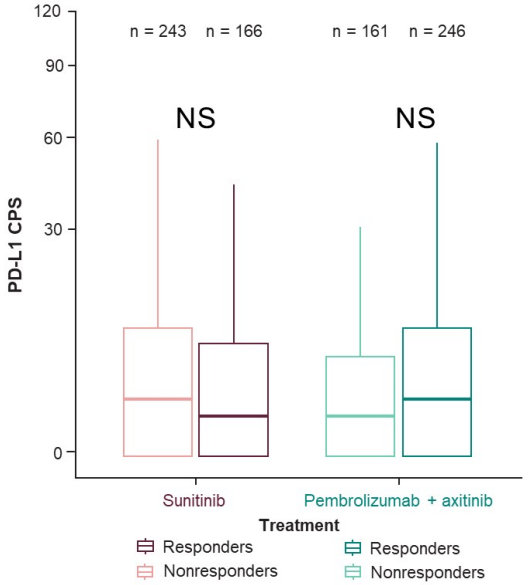
Clinical data cutoff: January 23, 2023.



Rini, Nature Medicine 2025

¿Biomarcadores?

Comparison Between PD-L1 CPS and Response

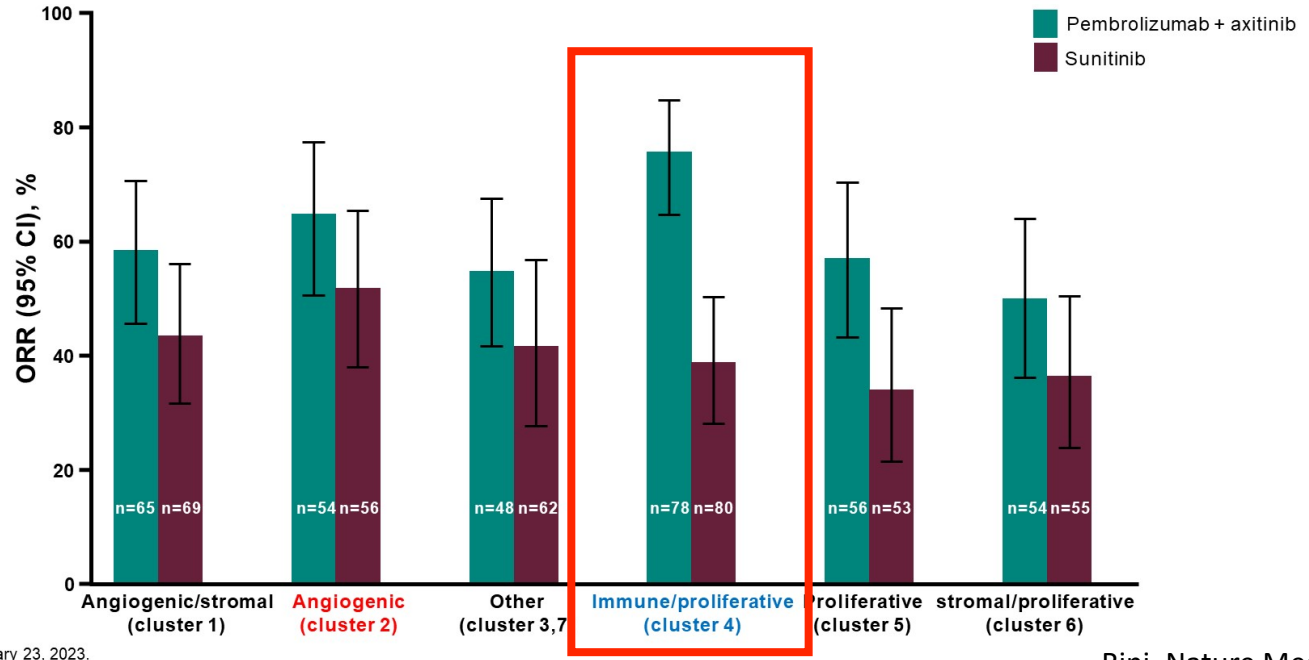


CPS was defined as the number of PD-L1–staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100. Clinical data cutoff: January 23, 2023.

Rini, Nature Medicine 2025

¿Biomarcadores?

ORR by Molecular Subtype



Clinical data cutoff: January 23, 2023.

Rini, Nature Medicine 2025

Nivolumab + ipilimumab

o

Pembrolizumab + axitinib

Curación

Supervivencia

Calidad de vida

Síntomas

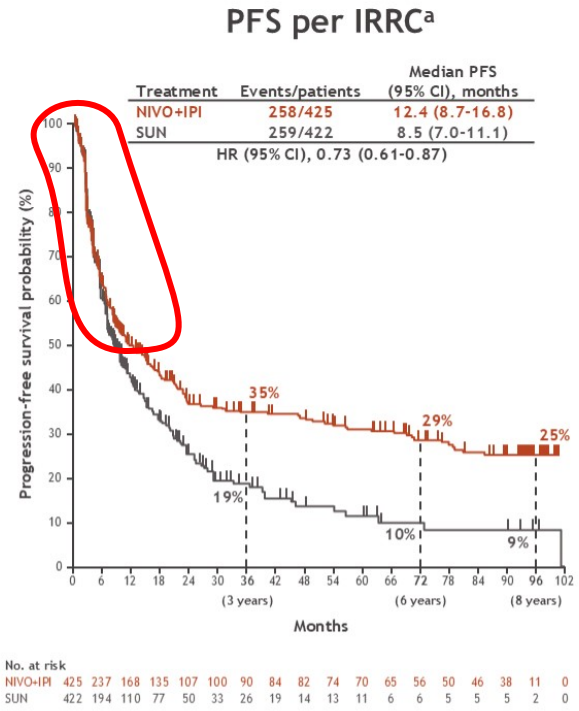
SLP

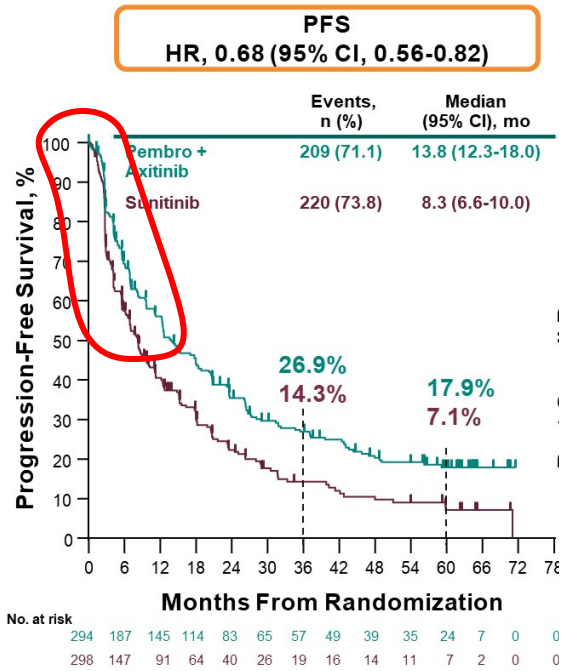
Respuesta y duración

Toxicidades agudas y crónicas

Tiempo sin tratamiento

¿Si sólo 1 oportunidad terapéutica?

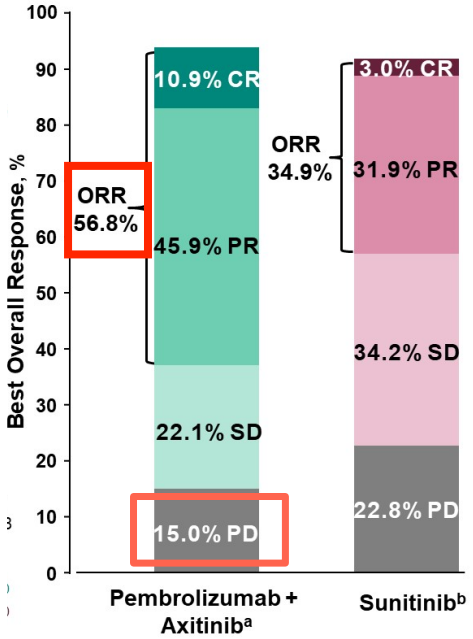




Choueiri, Ann Oncol 2026; Rini, Nature Medicine 2025

¿Si síntomas?

Response assessment	Intermediate/poor risk	
	NIVO + IPI (n = 425)	SUN (n = 422)
Objective response rate, n (%) (95% CI)[a]	180 (42.4) (37.6-47.2)	116 (27.5) (23.3-32.0)
Best overall response, n (%)[a]		
Complete response	50 (11.8)	11 (2.6)
Partial response	130 (30.6)	105 (24.9)
Stable disease	130 (30.6)	186 (44.1)
Progressive disease	82 (19.3)	71 (16.8)
Unable to determine/not reported	33 (7.8)	49 (11.6)
Median time to response (months) (Q1-Q3)	n = 180 2.8 (2.6-3.9)	n = 116 3.1 (2.8-5.5)
Ongoing response, n (%)	n = 180 107 (59.4)	n = 116 57 (49.1)
Ongoing complete response, n (%)	n = 50 42 (84.0)	n = 11 9 (81.8)



Choueiri, Ann Oncol 2026; Rini, Nature Medicine 2025

CARE1
PRAGMATIC CLINICAL TRIAL

Next generation 1st line RCC trials with checkpoint inhibitors:
Biomarker-directed (PD-L1)

Treatment-naive clear cell mRCC

Intermediate/poor IMDC risk group

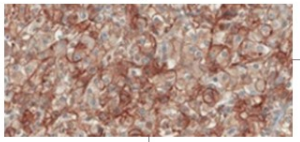
Stratification

PD-L1 (local,TC≥1%)

IMDC intermediate vs poor

N=1200

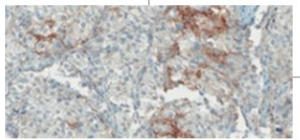
PD-L1(+) ~30%



R 1:1

- **ICI - ICI**
- **ICI – TKI**

Primary Endpoint:
PD-L1(+): OS
PD-L1(-): PFS,OS



PD-L1(-) ~70%

R 1:1

- **ICI - ICI**
- **ICI – TKI**

Courtesy PI: Laurence ALBIGES

This project has received funding from the European Union's Horizon Europe research and innovation programme under grant agreement No 101104801

Conclusiones

- Los **pilares terapéuticos** que sustentan el tratamiento del carcinoma renal metastásico son los TKI con actividad antiangiogénica y los inhibidores de los puntos de control inmunitario

- Existe **sinergia** entre TKIs e inmunoterapia: los TKIs inhiben la angiogénesis y modulan el microambiente tumoral, favoreciendo la infiltración y actividad de los linfocitos T, mientras que los inhibidores de PD-1 reactivan la respuesta inmunitaria antitumoral

- En pacientes sintomáticos, con progresión rápida o con elevada carga tumoral, las **combinaciones IO-TKI** pueden ser una opción especialmente atractiva por su mayor tasa de respuesta objetiva y su capacidad de lograr un control precoz de la enfermedad frente a IO-IO

- Sigue siendo necesario identificar **biomarcadores** predictivos que permitan optimizar la selección y la secuencia terapéutica para cada paciente