



Experiencia prospectiva del mundo real con axitinib en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en un gran centro integral de oncología

Introducción

El carcinoma de células renales (CCR) es la octava neoplasia maligna más común que afecta a los adultos, y representa el 3-4% de los nuevos casos de cáncer en los EE. UU. Se lo diagnostica en más de 200.000 pacientes en todo el mundo cada año, y representa aproximadamente 100.000 muertes al año¹. En los últimos 7 años, los agentes dirigidos han mejorado dramáticamente los resultados terapéuticos de pacientes con CCR metastásico (CCRm)¹. Varios agentes dirigidos han sido aprobados para tratar el mRCC, y se han desarrollado nuevos agentes recientemente, que siguen aumentando el arsenal de medicamentos aprobados². Axitinib ha mostrado actividad en el mRCC en el ensayo AXIS³ que comparó axitinib con sorafenib en pacientes que habían progresado después de la terapia de primera línea. Los pacientes tratados con axitinib tuvieron un tasas

significativamente mayor de respuesta objetiva (ORR; 19% versus 11%), y lo mismo ocurrió con la supervivencia libre de progresión (SLP; 8,3 versus 4,7 meses). Sobre la base de estos resultados positivos, axitinib fue aprobado, y estuvo disponible en Francia en noviembre de 2012. Sin embargo, los datos de eficacia en el mundo real aún son escasos, y aún no se ha informado sobre la evaluación prospectiva.

El objetivo del presente estudio fue informar la eficacia y toxicidad de axitinib en pacientes con mRCC en la práctica clínica actual, y explorar la asociación entre los marcadores clínicos y los resultados. Además, un subgrupo de pacientes fue sometido a una evaluación prospectiva por ecografía con contraste dinámico (DCE-US) para determinar si era posible predecir el beneficio clínico temprano del fármaco⁴.

Materiales y métodos

Los autores llevaron a cabo una evaluación prospectiva de todos los pacientes con CCRm que comenzaron el tratamiento con axitinib en segunda o más próxima línea en Gustave Roussy, desde noviembre de 2012 hasta octubre de 2015. Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de axitinib fueron elegibles. Estos pacientes habían progresado después de haber recibido al menos un agente dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y recibieron axitinib fuera de un ensayo clínico. Las características recogidas de los pacientes fueron edad, sexo, el puntaje Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), grupo de riesgo (definido de acuerdo con International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), la histología tumoral, la cantidad y ubicación de sitios metastásicos, nefrectomía previa, número y tipo de tratamientos sistémicos previos. Axitinib se administró según las recomendaciones estándar, en una dosis inicial de 5 mg dos veces al día (dos veces al día) (10 mg / día).

Siempre que fue posible, la titulación de dosis (DT) se realizó cada 2 semanas hasta un primer paso de 7 mg dos veces al día (14 mg / día) y, si era factible, hasta un segundo paso final de 10 mg dos veces al día (20 mg / día) en pacientes sin hipertensión o reacciones adversas por encima del grado (G) 2.

La evaluación de la respuesta se realizó mediante tomografía computarizada (TC), de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos, (RECIST) versión 1.1⁵, cada 2-3 meses. Para cada paciente, se midió la mejor respuesta durante el tratamiento, incluida la respuesta completa (CR), la respuesta parcial (PR), la enfermedad estable (SD) o la progresión de la enfermedad (PD). ORR fue definido como el porcentaje de PR o CR durante el tratamiento. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento por toxicidad antes de la evaluación del tumor no fueron considerados para la evaluación de la respuesta. También se midió la contracción del tumor (TS) >10% en la primera tomografía

computarizada. La disminución en la vascularización de las lesiones blanco, evaluada por ultrasonidos con compensación Doppler habilitada (DCE-US) entre el inicio de axitinib y 30 días después del inicio, en un subconjunto de pacientes.

La supervivencia libre de progresión (PFS) se definió a partir del tiempo entre el inicio de axitinib (t0) y la progresión o muerte documentada. El tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF) se definió desde t0 hasta la progresión o muerte documentada, o la

interrupción del tratamiento por toxicidad. La supervivencia global (OS) se definió desde t0 hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Para cada resultado, los pacientes sin eventos de interés fueron censurados en la fecha de la última visita. Los autores también recopilaron los datos de toxicidad durante el tratamiento con axitinib utilizando el NCI CTCAE (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos).

Resultados

Características de los pacientes

Ciento seis pacientes con CCRm, con una mediana de seguimiento de 20 meses (mínimo: 0,9; máximo: 40,2) recibieron axitinib en segunda línea (40%) o más (39% en tercera y 22% en cuarta o siguiente) líneas). La cantidad de líneas anteriores varió de 1 a 6. El 74% de los pacientes eran hombres y el 55% presentaban enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El grupo de riesgo de IMDC fue favorable, intermedio o pobre en el 13%, 54% y 32% de los casos, respectivamente, y el 90% tenía una histología celular clara. La cantidad de sitios metastásicos varió de 1 a 8. El 86% de los pacientes había sido sometido a una nefrectomía previa, y el 57% había recibido terapia local para las metástasis. La terapia de primera línea más común fue sunitinib (73%). La evaluación de la vascularización en los días 0, 15 y 30 por DCE-US se llevó a cabo en 12 pacientes.

Tratamiento

La mediana de duración del tratamiento con axitinib fue de 7,3 meses. Todos (excepto dos) pacientes comenzaron axitinib en dosis de 5 mg dos veces al día. Se realizó DT a 7 mg bid en el 38% de los pacientes (n = 40), y a 10 mg bid en el 19% de los casos (n = 20). Pudo mantenerse una dosis >5 mg dos veces durante una media de tiempo de 3,1 meses. Se registró una reducción de la dosis por debajo de 5 mg bid en 32 (30%) de todos los pacientes incluidos (n = 106) y en 6 (15%) de los que realizaron la titulación de la dosis (n = 40). Los eventos adversos que condujeron a una reducción de la dosis por debajo de 5 mg bid en 6 de los 40 pacientes que habían realizado un ajuste de dosis a 7 mg bid fueron los siguientes: reinicio a dosis reducidas después de la suspensión del tratamiento por dificultades en la cicatrización después del procedimiento quirúrgico (n = 2); hipertensión arterial G3 y cefaleas G2 (n = 1); fatiga G3, diarrea y disfonía G2 (n = 1); fatiga G2, pérdida de peso y diarrea (n = 1) y artralgia G2 (n = 1). En el momento del análisis, 12 pacientes (11%) seguían en tratamiento. Las razones principales para la interrupción del tratamiento fueron PD (n = 55), toxicidad (n = 18) o ambas (n = 11). Se necesitó la suspensión del tratamiento en 31 casos (29%), principalmente por toxicidad (n = 18).

Eficacia

Tasa de respuesta objetiva

La mejor respuesta fue PR (32%, n = 33), SD (40%, n = 41) y PD (27%, n = 28). La respuesta no estuvo disponible para 4 pacientes que interrumpieron el tratamiento por toxicidad (4%). La mediana de duración de la respuesta fue de 10,4 meses.

Resultados del tiempo hasta el evento: supervivencia libre de progresión, tiempo hasta el fracaso y supervivencia global

La mediana (m) de la PFS fue de 8,3 meses (6,3 meses y 8,8 meses para los pacientes tratados en segunda y tercera o más líneas posteriores, respectivamente), la mTTF fue de 5,8 meses (4,7 meses

y 7 meses para los pacientes tratados en segunda y tercera o más líneas posteriores, respectivamente) y la mOS fue de 16,4 meses (14,9 meses y 16,4 meses para los pacientes tratados en segunda y tercera o más líneas siguientes, respectivamente).

La seguridad

La mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de grado 1-2. La fatiga y la hipertensión fueron los EA más comunes. La hipertensión fue el EA G3-4 más común (G3: 39%, G4: 2%). Los otros EA G3 comunes fueron fatiga (10%) y diarrea (6%). En comparación con los EA descritos en el ensayo AXIS⁶, la hipertensión G3-4 fue más frecuente, mientras que la diarrea y la anorexia se observaron con menos frecuencia. El patrón de otras toxicidades fue similar al informado previamente⁶. La mayoría de los EA fueron manejables mediante la modificación de dosis y medidas de soporte. La hipertensión se controló -en general- fácilmente con medicamentos antihipertensivos. Los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento (n = 18) fueron los siguientes: hipertensión G4 con síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES; n = 1), accidente cerebrovascular isquémico (n = 1), fatiga G3 (n = 3), náuseas y vómitos G3 (n = 3), dolor abdominal G3 (n = 2), síndrome mano-pie G3 (HFS) y fatiga (n = 1), peoría de la osteonecrosis previamente controlada de la mandíbula (n = 1), artralgia G3 (n = 1), mucositis G3 (n = 1), diarrea y fatiga G2 (n = 2), diarrea G2 y pérdida de peso (n = 1), diarrea G2 y HFS (n = 1). Entre pacientes a los que se les tituló la dosis (n = 40), sólo 2 pacientes tuvieron eventos adversos G4 (hipertensión G4) con una titulación de dosis de 7 mg bid y 10 mg bid, respectivamente, mientras que los pacientes sin titulación de dosis (n = 66) no experimentaron eventos adversos G4.

Análisis exploratorios

Tasa de respuesta objetiva

Los modelos, que estimaron la asociación ajustada entre la hipertensión G3 y el DT medidos a las 2 (modelo 1), 4 (modelo 2) y 8 semanas (modelo 3) después del inicio de axitinib y la probabilidad de ORR, se ajustaron de manera similar con valores de AIC que variaron de 96,72 a 98,61. La toxicidad de G3 se omitió debido a esta fuerte correlación con la hipertensión de G3 (p < 0,0001). El grupo de riesgo de IMDC favorable se asoció negativamente con la ORR en el modelo 1. La hipertensión G3 a las 2 semanas se asoció de modo marginalmente positivo a la ORR, con resultados similares a las 4 y 8 semanas, mientras que la evaluación de DT se asoció significativamente a la ORR a las 2 semanas, pero no a las 4 y 8 semanas.

Correlación con los resultados

El análisis histórico de 2 semanas mostró que la edad, el grupo de riesgo de IMDC y la hipertensión G3 correlacionaban significativamente con la PFS, TTF y OS. Por ejemplo, la hipertensión G3 a las 2 semanas mostró un efecto protector, con un HR = 0,35 para PFS, de 0,39 para TTF y de 0,20 para OS. La DT a las

2 semanas (pero no a las 4 y 8 semanas) también se asoció significativamente con la PFS (HR = 0,48) y la TTF (HR = 0,50) pero no con la OS (HR = 0,68). La asociación con la hipertensión G3 a las 4 y 8 semanas tras el inicio de axitinib se mantuvo. Estos hallazgos confirman los resultados que indican que la hipertensión inducida por agentes anti angiogénicos se asocia con un mejor resultado⁷. La cantidad de sitios metastásicos se asoció con la OS en el análisis histórico de 2 semanas. La contracción tumoral >10% a las 8 semanas se asoció significativamente con la PFS y la TTF, pero no con la OS.

Disminución de la vascularización medida por DCE-US

Se realizó DCE-US al inicio del estudio en 16 pacientes; en 12 de ellos fue posible monitorear la vascularización en los días 0, 15 y 30. Al

evaluar la disminución de la vascularización en el día 30 (D30), determinada por el área bajo la curva (AUC), el análisis univariado mostró que no hubo impacto de la disminución de la vascularización en la ORR. Sin embargo, la mediana de PFS, TTF y OS fue significativamente mayor en los pacientes con disminución de la vascularización: la mediana de la PFS fue de 10,2 versus 4 meses ($p = 0,0051$), la mediana de TTF fue de 10,2 versus 4 ($p = 0,022$), y la mediana de OS no se alcanzó, en comparación con 5,1 meses ($p = 0,0034$), en los subgrupos con y sin disminución de la vascularización en el día 30. La disminución de la vascularización no se incluyó en los modelos multivariados debido a la pequeña cantidad de pacientes evaluados por esta técnica ($n = 12$).

Discusión

Este estudio presenta los primeros datos prospectivos de axitinib en pacientes con CCRm en la práctica del mundo real, ya que hasta ahora sólo se contaba con estudios retrospectivos. Los resultados de este estudio son consistentes con los del ensayo AXIS, que demuestra la eficacia de axitinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm, con ORR, PFS y OS de 32%, 8,3 meses y 16,4 meses, respectivamente. Los análisis exploratorios mostraron que el grupo de riesgo IMDC se asocia significativamente con la ORR, mientras que la hipertensión G3 lo hace marginalmente. La DT a las 2 primeras semanas se asoció significativamente con una mejor ORR, pero no a las 4 y 8 semanas. Esta asociación entre DT y ORR es consistente con los datos prospectivos previos⁸.

El grupo de riesgo de IMDC y la hipertensión G3 también se asociaron con los 3 resultados de supervivencia. La asociación entre la hipertensión y la supervivencia es consistente con 2 estudios previos sobre pacientes con CCRm tratados con axitinib: (1) En el ensayo AXIS⁶, en un análisis de referencia post hoc de 12 semanas, la mediana de OS fue más larga en pacientes con presión arterial diastólica (DBP) de 90 mmHg versus <90 mmHg; 2) En un análisis exploratorio de un estudio japonés de fase II⁹, la mediana de OS también fue más larga en pacientes con DBP 90 mmHg, en comparación con DBP <90 mmHg, durante el primer ciclo de axitinib. La contracción tumoral >10% en la primera tomografía computarizada se asoció fuertemente con la PFS y el tiempo hasta el TTF. Este estudio confirma que el umbral del 10% evaluado por tomografía computarizada también se puede aplicar a axitinib, y es un muy buen marcador para predecir la PFS y la TTF. Los presentes resultados están respaldados por un metanálisis reciente¹⁰ de

diferentes ensayos de fase 2 y 3 con 4334 pacientes con mRCC tratados con diferentes agentes antiangiogénicos, que confirman que la contracción tumoral temprana >10% en la primera evaluación post-basal se relaciona con mejores PFS y OS. Axitinib, usado en la tercera o más líneas siguientes (versus segunda línea), se asoció con una mejor PFS a las 2 semanas, aunque no fue significativo a las 4 y 8 semanas. Estos resultados demuestran que axitinib es activo no solo en la segunda, sino también en las últimas líneas de terapia.

En este estudio, los modelos multivariados relacionados con el análisis histórico de 2 semanas mostraron que la titulación de la dosis a las 2 semanas se asociaba con mejores ORR, PFS y TTF, pero no a la OS. Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en los análisis de referencia a las 4 u 8 semanas. Los resultados del estudio aleatorizado de fase II de axitinib con o sin titulación de dosis en mRCC de primera línea⁸ mostraron que la titulación de axitinib se asoció con una ORR superior, en comparación con la titulación de placebo (54% versus 34%, $p = 0,019$), y la razón de riesgo para la PFS favoreció a axitinib versus placebo, aunque no fue estadísticamente significativa (HR: 0,85; $p = 0,24$).

Este estudio confirma que el desarrollo de hipertensión G 3 a las 2 semanas se asocia con un mejor resultado en pacientes tratados con axitinib¹¹. Estos resultados sugieren que el desarrollo temprano de hipertensión podría ser una opción como marcador sustituto de la supervivencia en estas poblaciones de pacientes. La contracción tumoral >10% en la primera tomografía computarizada también podría considerarse como un posible marcador sustituto de la supervivencia.

Referencia:

- 1 - Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D* 2011;11:113e26.
- 2 - Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF y col. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803e13.
- 3 - Rini BI, Escudier B, Tomczak P y col. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
- 4 - Katabathina VS, Lassau N, Pedrosa I y col. Evaluation of treatment response in patients with metastatic renal cell carcinoma: role of state-of-the-art cross-sectional imaging. *Curr Urol Rep* 2012;13:70e81.
- 5 - Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J y col. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- 6 - Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P y col. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-62.
- 7 - Rini BI, Cohen DP, Lu DR y col. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763-73.
- 8 - Rini BI, Melichar B, Ueda T y col. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1233-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70464-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70464-9).
- 9 - Eto M, Uemura H, Tomita Y y col. Overall survival and final efficacy and safety results from a Japanese phase II study of axitinib in cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2014;105:1576-83.
- 10 - Grünwald V, Lin X, Kalanovic D, Simantov R. Early tumour shrinkage: a tool for the detection of early clinical activity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2016;70:1006e15.
- 11 - Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP y col. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:3841-9.

Ref. Matias M, Le Teuff G, Albiges L y col. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.015>