



COMPRIENDIENDO LOS EVENTOS ADVERSOS DEL ENSAYO S-TRAC DE SUNITINIB EN EL CARCINOMA DE CELULAS RENALES DE ALTO RIESGO

Introducción

El 70 - 75% de los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) es diagnosticado con enfermedad localizada (Estadio I/II) y esta proporción está aumentando debido al incremento en el uso de radiografías y ecografías de rutina. Los pacientes que fueron diagnosticados con estadio I/II de CCR han alcanzado tasas de supervivencia a 5 años de 74-81% versus el 8% en pacientes que fueron diagnosticados con estadio IV.

Históricamente, para los pacientes con CCR no-metastásico, el único tratamiento disponible ha sido la resección quirúrgica seguida de observación, con una tasa de supervivencia total post nefrectomía es de 25%. Luego de la cirugía algunos pacientes permanecen con riesgo elevado de cáncer recurrente o metástasis. **En los casos donde hay enfermedad loco-regional el riesgo de recurrencia y progresión a 5 años es mayor a 40%.** El 15% de los pacientes nefrec-tomizados son categorizados como alto riesgo para recurrencia, y aproximadamente el 60% de ellos recaerá o progresará a carcinoma de células renales metastásico (CCRm) dentro de los 5 años. Con el auge de drogas dirigidas al factor de crecimiento endotelial (VEGF) y agentes inmun-oncológicos, el pronóstico para pacientes con CCRm ha mejorado en la última década; sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años es del 12%. Con estas estadísticas, hay una necesidad evidente de un tratamiento adyuvante con el potencial para alterar el curso natural de CCR y prevenir o retrasar la recurrencia.

Sunitinib es un inhibidor de múltiples receptores de la tirosina kinasa, el cual fue utilizado en Estados Unidos por más de 12 años para el tratamiento del CCRm. El ensayo clínico S-TRAC tuvo como objetivo de evaluación primaria la supervivencia libre de progresión. En pacientes tratados con sunitinib vs placebo hubo una disminución del riesgo de recurrencia de 24%, con mejoría de una supervivencia libre de progresión media de 6.8 y 5.6 años, respectivamente. A los 5 años, un 8% más de pacientes tratados con sunitinib estaban libre de enfermedad, 59.3% vs 51.3% tratados con placebo. Sunitinib fue aprobada en noviembre de 2017 por la FDA como la primera terapia adyuvante para pacientes con alto riesgo de recurrencia de CCR postnefrectomía ($\geq T3$, o cualquier grado Furhman, y/o N+).

A pesar de que varios EA en el ensayo S-TRAC fueron similares a aquellos reportados en el ensayo pivotal de sunitinib, hubo también diferencias significativas. Los pacientes con terapia adyuvante no presentan evidencias de enfermedad mensurable y, en consecuencia, tampoco sensación física de beneficio del tratamiento que están recibiendo. Esta falta de feedback positivo podría disminuir la aceptación de los efectos secundarios crónicos. Por lo que el manejo proactivo de los EA es fundamental para ayudar a la tolerancia a los efectos secundarios. Este artículo presenta la comparación del perfil de seguridad de sunitinib y el ensayo fase III pivotal en CCRm.

Sunitinib en ambos escenarios: Terapia adyuvante y enfermedad metastásica

Ensayo S-TRAC

S-TRAC es un ensayo fase III prospectivo, aleatorizado, doble ciego que compara sunitinib con placebo en pacientes con carcinoma de células claras. Fueron estadiados por grupo de alto riesgo ($\geq T3$, cualquier grado Furhman, y/o N+), y se les asignó tratamiento con 50mg/día de sunitinib vs placebo, con inicio entre 3 y 12 semanas postnefrectomía. Ambos grupos fueron tratados 4 semanas *on* y 2 semanas *off*, por un año.

Ensayo pivotal para CCRm

Este es un ensayo fase III prospectivo, aleatorizado, doble ciego que compara sunitinib con IFN- α como tratamiento de primera línea del carcinoma de células claras metastásico. A los pacientes en el brazo de sunitinib se les administró 50mg/día de sunitinib vs por 4 semanas *on* y 2 semanas *off*.

Perfil de los EA

Los EA mas comunes fueron similares en ambos ensayos, sin embargo, hubo diferencias notables en la frecuencia de estos. Fueron en S-TRAC y pivotal CCRm, respectivamente: Diarrea 57 vs 66%, eritrodiseestesia palmo-plantar 50 vs 29%, nauseas 34 vs 58% y fatiga 37 vs 62%. La mayoría de los EA en S-TRAC fueron grado 1 o 2 de severidad. Sin embargo, S-TRAC reportó menor tasa de EA grado ≥ 3 vs el ensayo pivotal de CCRm (61.8 vs 77%), así como menor tasa de EA graves.

Estos EA, generalmente, se resuelven (regreso a línea de base, grado ≤ 2 para EA hematológicos o grado ≤ 1 para no hematológicos) en, aproximadamente, 3.5 semanas luego del inicio del manejo de estos.

Manejo de los EA

Modificación de la dosis

Junto con el tratamiento médico estándar, los EA en el ensayo S-TRAC, fueron manejados, según necesario, reduciendo, atrasando o interrumpiendo la dosis, con el objetivo de mantener el tratamiento.

Los porcentajes de pacientes tratados con sunitinib en S-TRAC que se redujo, atrasó o interrumpió la dosis fue de 45.8, 41.5 y 54.2%, respectivamente.

Tratamiento médico general

Como complemento del manejo de los EA en S-TRAC, el tratamiento medico general y los cambios en el estilo de vida fueron empleados para ayudar a los pacientes a mantener el tratamiento con sunitinib sin reducir la dosis.

Manejo de la eritrodiseestesia palmo-plantar (PPE)

La tasa de EA en S-TRAC fue similar a la experiencia clínica en el tratamiento de CCRm con sunitinib, excepto en PPE grado 3/4, en el cual la tasa fue mayor que lo reportado en la literatura en pacientes con CCRm tratados con sunitinib. La PPE presenta callosidades dolorosas en las manos y los pies, con síntomas que pueden incluir sequedad extrema de la piel y agrietamiento y descamación. Estos síntomas cutáneos pueden tener un gran y negativo impacto en la calidad de vida de los pacientes. **De manera preventiva, los pacientes fueron instruidos con practicas del cuidado de la piel.**

Manejo de la hipertensión

La hipertensión nueva o empeoramiento de la misma fue reportada con frecuencia en ambos ensayos, y fue el segundo EA más común responsable de la discontinuación permanente del tratamiento. Una vez iniciado el tratamiento adyuvante con sunitinib se requirió de un monitoreo y uso o ajuste de medicación de la HTA. **Se les enseñó a los pacientes a monitorear la TA en sus casas y se les aconsejó hacer cambios en el estilo de vida.**

Manejo de la diarrea

La diarrea fue reportada en ambos ensayos, aunque lo fue mayormente en el ensayo CCRm. **Los pacientes con diarrea leve (grado < 2) deben ser alentados a aumentar el consumo de líquidos y cambios e la dieta.** En los casos donde la diarrea es grado ≥ 2 , debe considerarse la administración de loperamida.

Conclusión

Comprender el perfil de seguridad de sunitinib como terapia adyuvante habilita a los profesionales de la salud a educar mejor a sus pacientes, manejar de manera proactiva los EA y asegurar la tolerancia de la terapia adyuvante. A pesar de no poder concluir que estos esfuerzos no mejoraran de manera significativa la calidad de vida de los pacientes, creemos que estas descripciones pueden ayudar a informar a los proveedores acerca de potenciales estrategias para el manejo de los EA. Todo esto ayudaría a los pacientes a permanecer en tratamiento. La discontinuación permanente del tratamiento presenta una mayor tasa en S-TRAC que en el ensayo RRCm a pesar de la gran similitud en los perfiles de los EA, y esto podría reflejar la baja tolerancia a los EA en la adyuvancia en general.

El éxito en el manejo de los EA en pacientes que reciben sunitinib como tratamiento adyuvante juega un rol crucial en maximizar el potencial para retrasar la recurrencia del CCR.

Referencia:

Wood SY, Ryan JC, et al. Understanding the adverse event experience in the S-TRAC adjuvant trial of sunitinib for high-risk renal cell carcinoma. Future Oncol. 2020 Feb;16(4):39-47