



Evaluación en la vida real de resultados clínicos en pacientes tratados con Sunitinib como primera línea en el carcinoma renal de células claras metastásico (CCRm) según la base de datos del consorcio internacional de CCRm (IMDC)

Introducción

Sunitinib es un tratamiento estándar de primera línea para el CCRm. Ensayos clínicos han reportado que los resultados clínicos de pacientes con CCRm tratados con Sunitinib pueden variar de acuerdo al grupo de riesgo pronóstico definidos por la base de datos del consorcio internacional de CCRm (IMDC). Basado en seis factores de riesgo el IMDC categoriza a los pacientes en riesgo favorable (ningún factor), riesgo intermedio (uno o dos factores), o riesgo pobre (por lo menos tres factores de riesgo).

Un análisis retrospectivo del ensayo fase III de sunitinib vs el de interferón alfa demostraron que, de los 375 pacientes tratados con sunitinib, hubo 28% en el grupo de riesgo favorable, 55% en el riesgo intermedio, y 11% en el grupo de riesgo pobre. El promedio de sobrevida libre de progresión en pacientes tratados con sunitinib fue 16 meses, 10.7 meses y 2.5 meses en los grupos favorable, intermedio y pobre, respectivamente. Por otro lado, en el ensayo

clínico fase III ChekMate que compara sunitinib con nivolumab más ipilimumab, la sobrevida libre de progresión en pacientes tratados con sunitinib fue 25.1 meses, 8.4 meses y en los grupo favorable e intermedio y pobre combinados, respectivamente. En base a estos resultados, el efecto de sunitinib en los resultados clínicos puede variar de paciente en paciente según el grupo de riesgo pronóstico IMDC.

La eficacia del tratamiento de primera línea con sunitinib según el grupo de riesgo pronóstico IMDC en el escenario contemporáneo de la vida real no fueron ampliamente reportados en la literatura. Para abordar esta brecha, el objetivo de este estudio fue evaluar datos de la vida real en pacientes con CCRm tratados con sunitinib como primera línea para proporcionar puntos de referencia contemporáneos de los resultados clínicos por grupo de riesgo IMDC.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y población

Fue conducido un estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal utilizando datos de sitios clínicos seleccionados de IMDC. La información de los pacientes con CCRm fue recolectada de forma retrospectiva de registros médicos.

Los pacientes elegidos para este estudio fueron diagnosticados con CCRm con 18 años o más e iniciaron sunitinib luego del diagnóstico de CCRm como tratamiento de primera línea entre 2010 y 2018.

Variables del estudio

Los grupos de riesgo pronóstico del IMDC fueron calculados en la fecha índice basada en la presencia de seis factores de riesgo individuales: < 1 año desde el momento del diagnóstico de CCR al inicio de tratamiento de primera línea con sunitinib, KPS < 80%, Hb sérica < al límite inferior normal, calcio corregido > al límite superior normal, neutrófilos > al límite superior normal, plaquetas > al límite superior normal.

Análisis estadístico

Las cohortes fueron ajustadas por posibles factores de confusión incluyendo edad, género, años desde el inicio de sunitinib, número de metástasis y nefrectomía previa.

Resultados

Características clínicas y demográficas

Entre los 1769 pacientes incluidos en el estudio, 318 (18%) tuvieron riesgo favorable, 1031 (58.3%) riesgo intermedio, y 420 (23.7%) riesgo pobre. La proporción de pacientes que fueron sometidos a nefrectomía fue mayor en el grupo de riesgo favorable (99.1%), seguido del grupo de riesgo intermedio (88.1%) y pobre (66.3%).

Resultados clínicos

El motivo más común para la discontinuación del tratamiento de primera línea con sunitinib en todos los grupos fue la progresión de la enfermedad. De 1521 pacientes que discontinuaron sunitinib, 915 recibió luego tratamiento de segunda línea.

El tratamiento de segunda línea entre todos los grupos de riesgo más común fue Everolimus, representando el 40% de todos ellos. **El promedio de tiempo de discontinuación de tratamiento (TTD) fue de 8.1 meses en la población total, 15 meses en el grupo de riesgo favorable, 8.5 meses en el grupo de riesgo intermedio, 4.2 en el de riesgo pobre, y 7.1 meses en el que combina los de riesgo intermedio con los de riesgo pobre.**

El promedio de sobrevida total fue de 28.6 meses, 52.1 meses en el grupo de riesgo favorable, 31.5 meses en el grupo de riesgo intermedio, 9.8 meses en el grupo de riesgo pobre, y 23.2 meses en la combinación de los grupos favorable y pobre.

La tasa de respuesta total fue 38.5%, 34.6%, y 21.7% en el grupo de riesgo favorable, intermedio y pobre, respectivamente.

Discusión

El modelo de riesgo IMDC ha sido validado en múltiples ocasiones por pacientes tratados con terapia de primera línea a tercera línea y ha sido utilizado en prácticas clínicas para la toma de decisión de tratamiento, así como en el diseño de ensayos e interpretación de datos.

La sobrevida total de 52.1 meses en el grupo de riesgo favorable en este estudio ha mejorado en comparación con 43.2 meses en el estudio previo de Heng et al., hecho que puede ser atribuido a un número de razones. En primer lugar, este estudio incluyó solamente pacientes con carcinoma renal de células claras. Además, hubo mejor acceso a terapias de segunda y tercera línea más contemporáneas, así como mejor optimización en la utilización de sunitinib por parte de los médicos a través del tiempo.

El panorama de tratamiento para CCRm se ha transformado y lo continuará haciendo velozmente dados los ensayos en curso para el tratamiento de primera línea y la integración de inhibidores inmunológicos de referencia. **La clasificación en grupos de riesgo de IMDC es relevante para los médicos, dado que los tratamientos son usualmente aprobados en un grupo de riesgo en particular.** Para pacientes en grupo de riesgo intermedio o pobre, fue aprobado el tratamiento de primera línea con nivolumab más ipilimumab. Para pacientes en todos los grupos de riesgo, la FDA aprobó recientemente dos combinaciones (pembrolizumab más axitinib y avelumab más axitinib) como tratamiento de primera línea basados en la mejora en la sobrevida total, la sobrevida libre de progresión o en la tasa de respuesta total relativo a los pacientes tratados con sunitinib en los ensayos KEYNOTE-426 y JAVELIN Renal 101, respectivamente. Este estudio mostró que, aproximadamente, el 60% de los pacientes fue tratado con terapia de segunda línea luego de discontinuar la de primera línea con sunitinib. A pesar de la introducción de nuevos tratamientos de primera línea, sunitinib puede continuar como base para el tratamiento de muchos pacientes. Muchos países fuera de Estados Unidos podrían tener un acceso muy limitado a terapias combinadas. Los resultados de este análisis deben ser interpretados con precaución debido a diferentes limitaciones. Se intentó reducir la parcialidad incluyendo series ajustadas por posibles factores de confusión.

Conclusión

Este análisis ofrece puntos de referencia contemporáneos para sobrevida total en pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico tratado con terapia de primera línea con sunitinib en la vida real. Este estudio corrobora los resultados de ensayos clínicos en el contexto de tratamientos modernos y demuestra diferencias en los resultados clínicos entre los grupos de riesgo IMDC.

Referencia:

Savard MF, Wells JC, et al. Real-World Assessment of Clinical Outcomes Among First-Line Sunitinib Patients with Clear Cell/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) by the InternationalmRCC Database Consortium Risk Group. *The Oncologist*. 2020;25:1-9.