

Estudio de tiempo de progresión y sobrevida global en pacientes con cáncer renal de células claras metastásico tratados con Sunitinib en el servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2012

Carola Guerrero Velasco¹, Iván Maldonado Noboa², Tatiana Vinuesa Goyes³

¹ Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Posgradista B4 de Oncología

² Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Posgradista B3 de Oncología

³ Hospital Carlos Andrade Marín - Médico Tratante del servicio de Oncología

Correspondencia:

Dra. Carola Guerrero V. - carolaguerrero@hotmail.com

Recibido: 08/10/2014

Aceptado: 18/11/2014

RESUMEN

Introducción: el carcinoma renal de células claras (CRCC) es el más común de los cánceres del riñón, al tiempo del diagnóstico un 30% de pacientes presenta metástasis y un 40% se encuentra en recurrencia de la enfermedad. Es altamente resistente al tratamiento de quimioterapia y se ha evidenciado pobres respuestas con las interleuquinas e interferón antes utilizados, por lo que actualmente la terapia blanco con inhibidores de la tirosina quinasa son utilizados. Este estudio tiene como objetivo establecer la sobrevida global y el tiempo de progresión en pacientes con CRCC metastásico tratados con Sunitinib.

Materiales y métodos: estudio clínico de cohorte analítico retrospectivo, con análisis de supervivencia mediante la técnica de Kaplan Meier. Se revisan las historias clínicas de 42 pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras (CRCC) metastásico tratados con el inhibidor de tirosin quinasa Sunitinib en el servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín durante el período comprendido entre el primero de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2012 para obtener variables clínicas y realizar análisis de supervivencia.

Resultados: 42 pacientes analizados con cáncer renal metastásico de células claras, 22 de ellos recibieron tratamiento con Sunitinib y 20 no recibieron este tratamiento, encontrando que la mediana de sobrevida para el grupo de pacientes tratados con Sunitinib fue

ABSTRACT

Introduction: the clear cell renal cell carcinoma (CRCC) is the most common cancer of the kidney, at the time of diagnosis 30% of patients have metastases and 40% are in disease recurrence. It is highly resistant to chemotherapy and poor responses were evidenced with the interleukins and interferon before use, so that the current target therapy with tyrosine kinase inhibitors were used. The objective of this study is to determine the survival and time to progression in patients with metastatic CRCC treated with Sunitinib.

Materials and methods: retrospective study by Kaplan Meier technique, using the statistical package Epi Info 3.5, in patients with metastatic CRCC evaluated in the oncology department in the period between January 2010 and December 2012.

Results: 42 patients with CRCC clear cell were analyzed, 22 of them were treated with Sunitinib and 20 did not receive this treatment. Findings show that the median survival for the group of patients treated with Sunitinib was 16 months versus 4.5 months for patients who did not. The median time to progression in the Sunitinib was 6 months.

Conclusions: the results of the analysis of time of progression in patients treated with Sunitinib were similar at baseline and according to international oncology management guidelines.

de 16 meses versus 4,5 meses para los pacientes que no recibieron. La mediana del tiempo de progresión en el grupo de Sunitinib fue de 6 meses.

Conclusiones: los resultados del análisis de tiempo de progresión en los pacientes tratados con Sunitinib fue similar a los estudios de referencia y guías de manejo oncológicos internacionales. En términos de supervivencia se obtuvo un resultado favorable sin embargo, los resultados aún no son concluyentes.

Palabras clave: cáncer renal metastásico, células claras, terapia blanco.

Favorable results were obtained in terms of survival; however results still are inconclusive.

Keywords: metastatic renal cancer, clear cell, target therapy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma renal de células claras CRCC es el más común de los cánceres del riñón, corresponde aproximadamente al 85%.¹

El CCR comprende el 2 a 3% de todas las enfermedades malignas, con una media de edad al diagnóstico de 65 años.

Se estima que 64.770 americanos fueron diagnosticados de cáncer renal y 13.570 murieron con la enfermedad en Estados Unidos en el 2012.^{1,2}

Al tiempo del diagnóstico un 30% de pacientes con cáncer renal presenta metástasis y un 40% desarrolla recurrencia.¹

El CRCC es altamente resistente al tratamiento de quimioterapia por lo que la interleuquina 2 y el interferón alfa fueron usados como tratamiento de primera línea, sin embargo, la tasa de respuesta con estos tratamientos fue baja (5 al 20%) con una supervivencia global media de un año.^{1,3,4,5,11}

En el CRCC los receptores de la tirosina quinasa y la inactivación del gen Von Hippel Lindau (VHL) ya sea por mutación, delección o metilación, juegan un rol importante activando al receptor factor de crecimiento endotelial (VEGF) y al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), posteriormente estimulando la angiogénesis tumoral, crecimiento del tumor y desarrollo de metástasis.^{6,7}

Se han diseñado nuevos tratamientos dirigidos o terapia blanco, contra los receptores de tirosina quinasa que en la actualidad son mundialmente utilizados tanto en primera como en segunda línea para el CRCC metastásico o recurrente.^{8,9,11}

Sin embargo, la nefrectomía citoreductiva antes de la terapia sistémica blanco es recomendada generalmente en pacientes con enfermedad primaria potencialmente quirúrgica e incluso con metástasis múltiples resecables.^{8,10}

Existen factores pronósticos que se utilizan para la selección de los pacientes a ser tratados con la terapia blanco o dirigida.

El modelo de factor pronóstico más utilizado es el del Memorial Sloan Kettering Center (MSKCC), que incluye cinco variables: 1. Intervalo del diagnóstico al tratamiento menos de un año, 2. Karnofsky menos del 80%, 3. LDH más de 1,5 veces del límite superior normal, 4. Calcio corregido sobre el límite superior normal, 5. Hemoglobina menor al límite bajo inferior normal.^{8,17,20}

Los pacientes con ninguno de estos factores son considerados de bajo riesgo o de buen pronóstico, quienes tienen 1 o 2 factores riesgo intermedio y pacientes con 3 o más factores son considerados de alto riesgo o mal pronóstico.^{8,9,11,12,13,14}

Concluyendo que quienes se beneficiarían de la terapia blanco serían los pacientes con riesgo favorable e intermedio.⁸

Según la recomendación del Panel de Cáncer Renal del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ha situado como categoría 1 para tratamiento de primera línea al Sunitinib y Pazopanib como terapia blanco, para pacientes con cáncer renal de células claras etapa IV o en recurrencia de la enfermedad.⁸

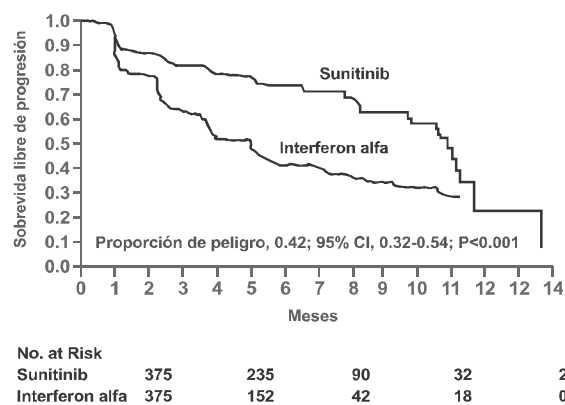
El Sunitinib es una terapia blanco dirigida contra algunos receptores dependientes de la tirosina quinasa incluyendo los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR).

Por lo que la actividad antitumoral de este fármaco es resultado de la inhibición de la angiogénesis y la inhibición de la proliferación celular.^{11,12,13,14,15,18,19}

La eficacia del Sunitinib en pacientes con CRCC metastásico que previamente no han sido tratados fue demostrada en un estudio fase III en el que se comparó al Sunitinib vs Interferón alfa donde se randomizaron 750 pacientes.

Los resultados de este estudio fueron publicados en el New England Journal of Medicine en 2007 y demostró que Sunitinib tenía una ventaja significativa en la tasa de respuesta objetiva frente al interferón alfa (RR, 31% vs 6%) y supervivencia libre de progresión (11 meses frente a 5 meses), (Figura 1). Finalmente en este estudio de referencia se encontró una mediana de supervivencia global de 26,4 meses para los pacientes tratados con Sunitinib frente a los 21,8 meses para los pacientes tratados con interferón alfa.^{11,12,13,14,15}

Figura 1. La imagen muestra la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer renal metastásico que toman Sunitinib frente a interferón alfa.



La separación de las curvas de 1 a 11 meses demuestra que en los pacientes que recibieron Sunitinib tuvieron un periodo más largo en promedio sin progresión del cáncer renal metastásico que los pacientes que recibieron interferón alfa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico de cohorte analítico retrospectivo con análisis de supervivencia donde se revisaron los datos clínicos de las historias clínicas del sistema informático AS400 de 42 pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico o etapa IV tratados en el servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el período comprendido entre el primero de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2012.

De los cuales 22 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (enfermedad metastásica y Karnofsky igual o mayor al 80%) por lo que recibieron Sunitinib a dosis de 37,5 mg vía oral de forma continua o 50 mg por cuatro semanas seguidas de dos semanas de descanso, dependiendo de la tolerancia y toxicidad.

La variable de respuesta se construyó con base en el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de cáncer renal y la ocurrencia de progresión o muerte. Hubo criterios de censura para pacientes que permanecieron vivos hasta el final del estudio, fallecieron por otras causas y otros que se perdieron durante el seguimiento y que no volvieron a las citas médicas.

El análisis estadístico se realizó mediante la Técnica de Kaplan-Meier utilizando el paquete estadístico Epi Info 3.5. Además se usó la prueba de Log Rank test para evaluar la diferencia entre las curvas de supervivencia. La supervivencia se analizó a dos años.

RESULTADOS

En total se analizaron 42 pacientes con cáncer renal estadio IV, comparando 22 pacientes que debido al estadio clínico y a que las buenas condiciones clínicas (índice de karnofsky mayor a 80%) recibieron tratamiento con Sunitinib frente a 20 pacientes que no recibieron este tratamiento debido a que presentaban contraindicaciones médicas, un karnofsky menor al 80% o a que no recibieron el tratamiento por motivos logísticos y de obtención a tiempo del fármaco.

Encontrando que la mediana de sobrevida para el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con Sunitinib fue de 16 meses versus 4,5 meses para los que no recibieron ningún tratamiento y la mediana del tiempo de progresión en el grupo de Sunitinib fue de 6 meses, (Figura 2 y 3).

Figura 2. Mediana de sobrevida Sunitinib vs no tratamiento.

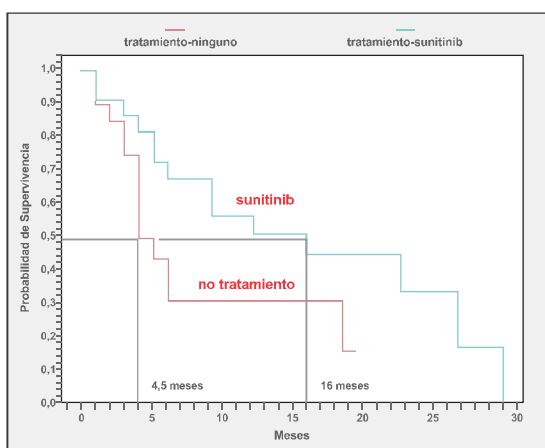
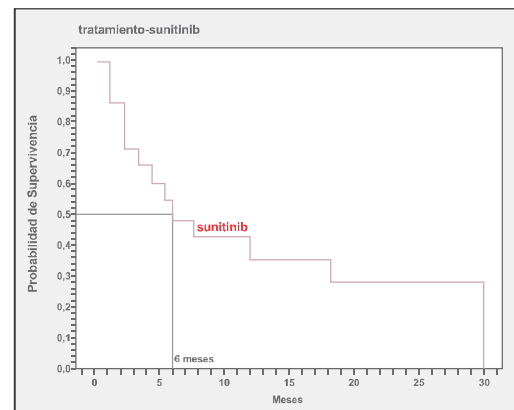


Figura 3. Tiempo de progresión Sunitinib.



CONCLUSIONES

El resultado del análisis realizado en términos de tiempo de progresión en los pacientes con cáncer renal de células claras metastásico que recibieron Sunitinib en el servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín fue similar a lo expuesto en los estudios referenciales y a lo publicado en la literatura y guías de manejo de tratamiento oncológico internacionales.

En tanto que, la sobrevida global obtenida hasta el momento pese a ser favorable y significativa, por tratarse de un estudio retrospectivo, aún no se pueden realizar conclusiones definitivas, hay que considerar que en esta variable existe un sesgo importante como el de que en muchas ocasiones el paciente no recibe el tratamiento blanco o al menos no lo hace de forma oportuna ya que el medicamento no pertenece al cuadro nacional de medicamentos básicos y para su adquisición se requiere de un trámite de compra especial.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Carola Guerrero Velasco es Médico Posgradista B4 de Oncología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.
- Iván Maldonado Noboa es Médico Posgradista B3 de Oncología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.
- Tatiana Vinuela Goyes es Médico Tratante del Servicio de Oncología en el Hospital Carlos Andrade Marín.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Personal.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Available at: www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf
3. Karumanchi SA, Merchan J and Sukhatme VP. Renal cancer molecular mechanism and newer therapeutic options. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;11:37-42. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753085

4. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long term survival update for high dose recombinant interleukin 2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6:Suppl 1:S55-S57
5. McDermott DF, Regan MM, Clark JL, et al. Randomized phase III trial of high dose interleukin 2 versus subcutaneous interleukin 2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-141[Erratum, *J Clin Oncol* 2005;23:2877.]
6. Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7:85-90
7. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271-275
8. NCCN Guidelines Version 1.2013 Kidney Cancer. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
9. Heng DY, Xie W, Harschman LC, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-5799. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129
10. Flanagan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 358:115-124. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529
12. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-2524
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and update results for Sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>
14. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>
15. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high dose and low dose interleukin 2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-3132
16. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-337
17. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832-841
18. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin 2, recombinant human interferon alfa 2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Francais d'immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;338: 1272-1278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562581>
19. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD001425-CD001425 Medline
20. Heng DY, Xie W, Harshman LC, et al. External validation of International Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Database Consortium prognostic model and comparison to four other models in the era of targeted therapy (abstract). *J Clin Oncol* 2011; 29(15_suppl): Abstract 4560