

Eficácia e segurança comparativa entre sunitinibe e sorafenibe em carcinoma de células renais



Artigo Original

Tancredo Stelita Vieira¹

Josué da Silva Brito²

1. Discente da Faculdade Atenas - Passos

2. Docente da Faculdade Atenas - Passos

Endereço para correspondência:

tancredovieira@hotmail.com

Resumo

Introdução: embora os inibidores de tirosina quinase (TKIs) sorafenibe e sunitinibe sejam os principais tratamentos para o carcinoma de células renais claras (RCC), o perfil ideal do paciente para cada medicamento ainda é incerto. Objetivo: identificar quais pacientes se beneficiam mais de sorafenibe e sunitinibe. Método: envolveu a revisão de quatro estudos que compararam esses medicamentos, focando na eficácia, segurança, sobrevida livre de progressão (PFS), risco de sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão mediana (mPFS), efeitos adversos (EA) e risco de MKCC. Resultado: indicou que sorafenibe mostrou maior eficácia em PFS e OS em pacientes idosos e aqueles com hipotireoidismo, apesar de mais efeitos colaterais. Sunitinibe foi mais eficaz em casos de alto risco. Conclusão: destaca a necessidade de mais estudos para esclarecer o perfil de pacientes que se beneficiam de cada medicamento, devido às especificidades e à falta de pesquisas comparativas suficientes sobre a eficácia e segurança dos TKIs.

Abstract

Introduction: Although the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) sorafenib and sunitinib are the main treatments for clear cell renal cell carcinoma (RCC), the ideal patient profile for each drug is still uncertain. Objective: to identify which patients benefit most from sorafenib and sunitinib. Method: involved reviewing four studies that compared these medications, focusing on efficacy, safety, progression-free survival (PFS), risk of overall survival (OS), median progression-free survival (mPFS), adverse effects (AE) and risk of MKCC. Result: indicated that sorafenib showed greater efficacy in PFS and OS in elderly patients and those with hypothyroidism despite more side effects. Sunitinib was more effective in high-risk cases. Conclusion: highlights the need for more studies to clarify the profile of patients who benefit from each medication, due to the specificities and lack of sufficient comparative research on the efficacy and safety of TKIs.

Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) é a neoplasia maligna mais comum do sistema urinário, originando-se a partir de células epiteliais tubulares renais. O CCR é o oitavo tipo de câncer mais comum em todo o mundo, sendo responsável por 23% das doenças malignas nos adultos e causa de aproximadamente 140.000 mortes por ano¹.

O tratamento cirúrgico é reconhecido como a primeira opção para a maioria dos casos de CCR na atualidade, com taxas de sobrevida relativa de 70% em 5 anos. No entanto, cerca de 25% dos pacientes com a

doença localizada desenvolvem metástases mesmo após a cirurgia².

Nos últimos anos, o tratamento baseado na imunoterapia com interleucina (IL) 2 ou interferon alfa (IFN- α) foi a terapia sistêmica escolhida para os casos de CCR metastático (mCCR). No entanto, a estratégia de tratamento tem apresentado pouca eficácia e uma variedade de efeitos colaterais, de forma que não é mais recomendada como rotina³.

Através do conhecimento avançado da biologia molecular do CCR, surgiram vários medicamentos que inibem as vias de sinalização do receptor do fator de

crescimento endotelial vascular (VEGFR) (isto é, sorafenibe, sunitinibe, bevacizumabe / IFN- α , pazopanibe e axitinibe) ou as vias de rapamicina alvo de mamíferos (ou seja, temsirolimus e everolimus)⁴.

O sunitinibe e sorafenibe consistem na escolha mais aconselhada para os casos das categorias 1 e 2A de CCR de célula clara dominante em estágio IV recorrente ou irrissecável clinicamente e primeira linha no tratamento de mCRR^{5,6}. Essas medicações, além de inibir o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), também atuam como inibidores da tirosina quinase de moléculas pequenas (TKIs) e do receptor de tirosina quinases do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O sorafenibe, ademais, como um tipo de inibidor da RAF quinase, pode interromper a via de sinalização intracelular RAS / RAF / MEK^{7,8}.

O sunitinibe, como um TKI, vem sendo utilizado como primeira linha no tratamento de um mRCC mostrou excelente eficácia antitumoral e grande segurança no tratamento⁹.

Embora ambos os TKIs tenham revelado grandes benefícios para o tratamento do carcinoma de células renais metastático (mRCC), o melhor perfil do paciente para o uso dos dois medicamentos-alvo ainda não está claro. Para buscar esclarecimento, uma revisão integrativa dos artigos foi realizada para auxiliar na escolha entre sorafenibe e sunitinibe.

O objetivo do presente estudo consiste em identificar qual o perfil de paciente apresenta maior benefício no uso de sorafenibe e sunitinibe.

Metodologia

Esta revisão integrativa da literatura foi orientada pela pergunta: qual o perfil de paciente apresenta maior benefício no uso de sorafenibe e sunitinibe? Para tanto, realizou-se revisão nas bases e motores de busca PubMed, Lilacs e Google Scholar, utilizando os termos sorafenibe, sunitinibe, RCC e suas variações, juntamente com os operadores Booleanos OR e AND.

Foram incluídos artigos que preencheram

os seguintes critérios: compararam sunitinibe com sorafenibe; os pacientes foram diagnosticados com RCC. Excluíram-se estudos indisponíveis e que não trataram sobre o temática estudada.

As seguintes informações foram analisadas de todos os estudos elegíveis: nome do primeiro autor, ano publicado, fase do ensaio, número de pacientes inscritos, eficácia e segurança, sobrevida livre de progressão (PFS), risco de sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão mediana (mPFS), efeitos adversos (EA), tratamento de 1^a e 2^a linha e risco de MKCC.

Resultados

Zhang et al.¹², em seu estudo, demonstraram uma eficácia semelhante em sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) de sorafenibe e sunitinibe no tratamento de pacientes chineses com carcinoma de células renais metastático (mRCC). Todavia, no estudo, o sorafenibe foi assinalado como mais eficaz para pacientes idosos do que o sunitinibe.

Uma análise de um estudo com pacientes asiáticos verificou uma vantagem significativa do sobrevida livre de progressão mediana (mPFS) do tratamento com sorafenibe sobre o sunitinibe, replicando resultados semelhantes demonstrados em estudos feito na Itália, Coréia e China⁴.

Em outro estudo nota-se que em pacientes eutireoidianos que receberam tratamento com sorafenibe a sobrevida livre de progressão mediana (mPFS) foi consistente com relatórios anteriores (5,5 meses), enquanto os pacientes com hipotireoidismo que receberam sorafenibe atingiram um mPFS de 19 meses¹⁰.

Foi verificado em estudos mais amplos sobre os desfechos clínicos que o sunitinibe apresenta resultados de eficácia e segurança mais consistentes do que o sorafenibe, no entanto acompanhado de efeitos adversos principalmente para a população idosa¹³. Além disso, o sunitinibe pode ser mais eficaz em casos classificados como MSKCC de alto risco¹³.

Tabela 1: Eficácia e segurança comparativa entre sunitinibe e sorafenibe

	sobrevida livre de progressão - PFS	sobrevida livre de progressão mediana - mPFS	sobrevida global - OS	Efeitos adversos EA	Eficácia e segurança	Risco do MSKCC
Sorafenibe	Eficácia semelhante mRCC. Todavia apresentou melhor resultado em pacientes idosos ¹²	Demonstrou melhor eficácia ⁴ Em pacientes eutireoidianos que receberam tratamento com sorafenibe foi consistente com relatórios anteriores (5,5 meses), enquanto os pacientes com hipotireoidismo que receberam sorafenibe atingiram um mPFS de 19 meses ¹⁰	Eficácia semelhante mRCC. Todavia apresentou melhor resultado em pacientes idosos ¹²			
Sunitinibe				Maior EA em idosos ¹³	Eficácia e segurança mais consistentes do que o sorafenibe ¹³	Mais eficaz em casos classificados como MSKCC de alto risco ¹³

Discussão

Poucos estudos se concentraram na eficácia e segurança comparativa entre inibidores de tirosina quinase (TKIs), visto que a maior parte dos estudos focaram-se em analisar a eficácia e segurança desses medicamentos com outras drogas quimioterápicas.

Embora ambos TKIs demonstraram uma eficácia semelhante, ao analisar qual o perfil de paciente apresenta maior benefício no uso de sorafenibe e sunitinibe verificou que na a sobrevida livre de progressão (PFS) o sorafenibe apresentou melhor eficácia em carcinoma de células renais metastático (mRCC) em pacientes idosos¹².

Quanto sobrevida livre de progressão mediana (mPFS) o sorafenibe também demonstrou melhor eficácia⁴. Nota-se que em pacientes eutireoidianos que receberam tratamento com sorafenibe a mPFS foi consistente com relatórios anteriores (5,5 meses), enquanto os pacientes com hipotireoidismo que receberam sorafenibe atingiram um mPFS de 19 meses¹⁰.

Quanto a sobrevida global (OS) o sorafenibe também mostrou melhor eficácia em mRCC em pacientes idosos¹².

Doutro lado, ao comparar o sunitinibe, embora tenha efeitos adversos (EA) em idosos apresenta eficácia e segurança mais consistentes do que o sorafenibe¹³. Além disso, o sunitinibe pode ser mais eficaz em

casos classificados como MSKCC de alto risco¹³.

Embora ambos os TKIs tenham revelado grandes benefícios para o tratamento do carcinoma de células renais metastático (mRCC), verifica que o melhor perfil do paciente para o uso dos dois medicamentos-alvo ainda não está claro, pois ambos medicamentos apresentam especificidades. Diante disso sugere que mais estudos sejam realizados para esclarecer e determinar a eficácia e segurança dos medicamentos objetos deste estudo.

Conclusão

Com base nos resultados apresentados neste estudo comparativo entre o sorafenibe e o sunitinibe no tratamento do carcinoma de células renais metastático (mRCC), sugere-se que linhas de estudo futuras se concentrem em identificar o perfil de pacientes mais adequado para cada um dos inibidores de tirosina quinase (TKIs). Além disso, é importante investigar mais a fundo os efeitos do hipotireoidismo na eficácia do sorafenibe, uma vez que pacientes com essa condição apresentaram uma sobrevida livre de progressão significativamente maior. Dessa forma, tais pesquisas podem fornecer informações valiosas para melhorar a seleção do tratamento e a compreensão dos benefícios terapêuticos desses medicamentos-alvo no contexto do carcinoma de células renais metastático.

Referências Bibliográficas

1. Calvo E, Schmidinger M, Heng DY, et al. Melhoria nos pontos finais de sobrevida de pacientes com carcinoma de células renais metastático por meio de terapia direcionada sequencial . *Cancer Treat Rev* 2016; 50 : 109–17. PubMed
2. van der Zanden LF, Vermeulen SH, Oskarsdottir A, et al. Descrição da coorte EuroTARGET: Um projeto colaborativo europeu sobre a terapia TArgeted em câncer de células renais - biomarcadores genéticos e relacionados a tumor para resposta e toxicidade . In: *Oncologia Urológica: Seminários e Investigações Originais* . Vol 35 Elsevier; 2017: 529 – e9. PubMed
3. Géczi L, Nagyiványi K, Maráz A. Immunotherapy of renal cell cancer . *Magy Onkol* 2017; 61 : 126–31. PubMed
4. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, et al. Eficácia e segurança de axitinibe versus sorafenibe no carcinoma de células renais metastático: análise de subgrupo de pacientes japoneses do estudo randomizado global de Fase 3 AXIS . *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43 : 616–28. PubMed
5. Wen T, Xiao H, Luo C, et al. Eficácia das terapias sequenciais com sorafenibe-sunitinibe versus sunitinibe-sorafenibe

no carcinoma de células renais metastático: uma revisão sistemática e meta-análise . *Oncotarget* 2017; 8 : 20441. PubMed

6. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. . Diretrizes de prática clínica da NCCN em oncologia: câncer renal . *J Natl Compr Canc Netw.* (2009) 7 : 618–30. 10.6004 / jnccn.2009.0043. PubMed

7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. . Sorafenibe no carcinoma de células claras renais avançado . *N Engl J Med.* (2007) 356 : 125–34. 10.1056 / NEJMoa060655 PubMed

8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. . Sobrevida global e resultados atualizados para sunitinib em comparação com interferão alfa em doentes com carcinoma de células renais metastático . *J Clin Oncol.* (2009) 27 : 3584–90. 10.1200 / JCO.2008.20.1293. PubMed

9. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. . Segurança e eficácia de sunitinibe para carcinoma de células renais metastático: um ensaio de acesso expandido . *Lancet Oncol.* (2009) 10 : 757–63. 10.1016 / S1470-2045 (09) 70162-7. PubMed

10. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, et al. Hipotireoidismo em pacientes com carcinoma de células renais: bênção ou maldição? *Cancer* 2011; 117 : 534–44. PubMed

11. Escudier B, Lassau N, Angevin E, et al. Ensaio de fase I de sorafenibe em combinação com IFN α -2a em pacientes com carcinoma de células renais irresssecável e / ou metastático ou melanoma maligno . *Clin Cancer Res* 2007; 13 : 1801–9. PubMed

12. Zhang HL, Sheng XN, Li XS, et al. Sorafenibe versus sunitinibe como agentes de tratamento de primeira linha em pacientes chineses com carcinoma de células renais metastático: a maior análise multicêntrica retrospectiva de sobrevida e fatores prognósticos . *BMC Cancer* 2017; 17 : 16. PubMed

13. Iacovelli R, Verri E, Rocca MC, et al. O sorafenibe ainda tem um papel no carcinoma de células renais metastático? Uma revisão sistemática e meta-análise da eficácia do sorafenibe sobre outros agentes direcionados . *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99 : 324–31. PubMed