



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

“HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR PRONOSTICO Y PREDICTIVO DE  
RESPUESTA EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL METASTASICO  
TRATADOS CON SUNITINIB”

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:  
ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:  
DRA. SIRIA VIQUE VILLEGAS

ASESOR CLINICO: DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA  
ASESOR METODOLOGICO: DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

MEXICO, DF

FOLIO R-2014-3602-30

FEBRERO, 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## FIRMAS

---

Dra. Siria Vique Villegas  
Médico Residente de Oncología Médica

---

Dr. Miguel Quintana Quintana  
Profesor Adjunto del Curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI  
Asesor Clínico

---

Dr. Juan Alejandro Silva  
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI

---

Dr. Gabriel González Avila  
Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE HO CMN Siglo XXI  
Asesor Metodológico

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste	Unidad de adscripción: UMAE HO CMN Siglo XXI	
Autor: Apellido paterno: Vique	Apellido materno: Villegas	Nombre: Siria
Matrícula: 98080730	Especialidad: Oncología Médica	
Asesor: Apellido paterno: Quintana	Apellido materno: Quintana	Nombre: Miguel
Matrícula: 98370478	Especialidad: Oncología Médica	
Asesor: Apellido paterno: González	Apellido materno: Avila	Nombre: Gabriel
Matrícula: 8758506	Especialidad: Medicina Interna	
Fecha: 30 Julio 2014	No de registro: R-2014-3602-30	



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 30/07/2014

**DR.(A). GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR PRONOSTICO Y PREDICTIVO DE RESPUESTA EN  
PACIENTES CON CARCINOMA RENAL METASTASICO TRATADOS CON SUNITINIB**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3602-30

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

1. Datos del Alumno	
Apellido Paterno	Vique
Apellido Materno	Villegas
Nombre	Siria
Teléfono	045 (614) 157 8203
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado
Curso	Oncología Médica (3394)
Número de Cuenta	512233466
2. Datos de los Asesores	
Apellido Paterno	Quintana
Apellido Materno	Quintana
Nombre	Miguel
Apellido Paterno	González
Apellido Materno	Avila
Nombre	Gabriel
3. Datos de la Tesis	
Título	“Hipotiroidismo como factor pronóstico y predictivo de respuesta en pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con sunitinib”
Año	2015

## AGRADECIMIENTOS

Es difícil mencionar a todas las personas que han tenido influencia en mi formación académica y profesional, siendo un error tratar de enumerarlas o mencionarlas a todas. No sólo los que estuvieron involucrados en esta última etapa son tributarios de este logro, sino también aquéllos que, desde el inicio, contribuyeron a este trabajo que simboliza la culminación de una trayectoria y el punto de partida de nuevos proyectos.

Sin embargo, es claro para mí qué es lo que debo de agradecer a cada una de estas personas: su apoyo incondicional, la paciencia y entereza que a veces yo misma no poseo, su constancia a lo largo de este camino, la dedicación y el ejemplo que he observado en sus vidas, la fortaleza y el espíritu de lucha inquebrantable a pesar de lo adverso, el conocimiento compartido y la discusión constructiva que conllevan a algo más que la simple resolución de algún planteamiento... Incluso los enojos, regaños y castigos deben ser reconocidos como parte de la educación, si conllevan un objetivo.

En lo particular creo que, aún con los tropiezos y desavenencias, tener la fortuna de contar con una familia única y excepcional, amigos inamovibles, maestros dedicados a su labor y colegas expertos en su área, hacen la diferencia entre lo que uno espera llegar a ser y lo que uno es capaz de lograr ahora. Gracias a todos.

## INDICE

	FIRMAS .....	1
	REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD .....	2
	DICTAMEN DE AUTORIZACION .....	3
	IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES .....	4
	AGRADECIMIENTOS .....	5
I.	RESUMEN .....	7
II.	ANTECEDENTES .....	9
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
IV.	JUSTIFICACION .....	20
V.	HIPOTESIS .....	22
VI.	OBJETIVO .....	23
VII.	MATERIAL Y METODOS	
	1. Diseño del estudio .....	24
	2. Universo de Trabajo .....	24
	3. Tipo de muestreo y tamaño de muestra .....	24
	4. Criterios de selección:	
	i. Inclusión .....	24
	ii. Exclusión .....	25
	iii. Eliminación .....	25
	5. Definición operacional de variables .....	25
	6. Procedimientos .....	31
	7. Análisis Estadístico .....	31
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS .....	32
IX.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	
	1. Humanos .....	34
	2. Financieros .....	34
	3. Físicos .....	34
X.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	35
XI.	RESULTADOS .....	36
XII.	DISCUSION .....	45
XIII.	CONCLUSIONES .....	48
XIV.	BIBLIOGRAFIA .....	49
XV.	ANEXOS	
	1. Formulario electrónico para recolección de datos .....	54
	2. Estadificación TNM para el cáncer renal .....	55
	3. Criterios de Motzer .....	56
	4. Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0 ..	57
	5. Criterios de RECIST 1.1 .....	58

## I. RESUMEN

En general, el cáncer renal representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas en adultos. La histología más común es el carcinoma de células claras, constituyendo el 85% de los cánceres renales. Una cuarta parte de los pacientes se presentan al momento del diagnóstico con enfermedad avanzada, incluyendo el cáncer localmente invasivo y el carcinoma metastásico. La tercera parte de los pacientes que se someten a resección por enfermedad localizada, tendrá una recurrencia. La sobrevida media para los pacientes con enfermedad metastásica es alrededor de 13 meses, panorama que ha ido presentando un cambio radical desde el advenimiento de las nuevas terapias, específicamente con los inhibidores de tirosina quinasa, como sunitinib, que en la actualidad es la primera línea de tratamiento en carcinoma renal de células claras metastásico, en pacientes de buen riesgo y riesgo intermedio.

Estudios recientes han demostrado que ciertos efectos adversos de la terapia son asociados a una mejor respuesta e incluso se ha confirmado que la hipertensión (uno de los efectos adversos más comunes), es un factor predictivo de dicha respuesta, siendo este hallazgo controversial para otras toxicidades presentadas con la terapia blanco. El hipotiroidismo asociado al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa se presenta alrededor del 15%-40% y además presenta asociación entre su presencia y la respuesta al tratamiento.

Mediante el análisis de una cohorte histórica de casos consecutivos tratados con sunitinib en esta unidad médica, se determinó la relación entre la presencia de

hipotiroidismo asociado al tratamiento con sunitinib y el periodo libre de progresión del cáncer renal metastásico y la máxima respuesta obtenida con el manejo.

Se incluyeron todos los pacientes que hubiesen recibido tratamiento con sunitinib, desde el primero de marzo del 2012 al primero de marzo del 2014, con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal de células claras, correspondientes al grupo de buen riesgo o riesgo intermedio, atendidos en la UMAE HO del CMN siglo XXI. Se identificaron 152 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib, desde el primero de marzo del 2011 al primero de marzo del 2014, incluyéndose 103 pacientes en el análisis, se encontró que 73 pacientes desarrollaron hipotiroidismo secundario (incidencia = 70.9%). Se realizó un análisis univariado, bivariado y multivariado, mostrando una tendencia a la mejoría en la sobrevida sin ser estadísticamente significativo. En la comparación de grupos independientes, se obtuvo una diferencia significativamente estadística. Como conclusión, hay relación estadísticamente no significativa entre el hipotiroidismo y la sobrevida libre de progresión. Se requiere un estudio prospectivo con el adecuado número de pacientes para determinar de manera más clara la dicha correlación.

## II. ANTECEDENTES

El cáncer renal es una de las neoplasias de evolución silente, por lo que es frecuente el diagnóstico en etapas localmente avanzadas, irreseccables e incluso metastásicas. De manera clásica su presentación clínica constituye la tríada de dolor en el flanco, hematuria y masa palpable abdominal; además dependiendo de los sitios de metástasis también llega a producir síntomas sistémicos o eventos paraneoplásicos como la hipercalcemia. Sin embargo en la actualidad se encuentra como hallazgo radiológico durante la evaluación por otras causas hasta en el 50% de los casos. Aunque los pacientes con enfermedad localizada son potencialmente curables, la tasa de recurrencia, puede alcanzar hasta el 35% de los casos, por lo que es importante la búsqueda de terapias más efectivas<sup>1</sup>.

### Epidemiología

En general, el cáncer renal representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas en adultos, siendo la séptima causa más común de cáncer en hombre y la novena en mujeres, siendo su pico de incidencia a los 60 años, con una relación 2:1 en el sexo masculino, el 2-3% de los casos se encuentra en asociación a síndromes hereditarios. En las dos últimas décadas se ha observado un incremento de alrededor del 2% a nivel mundial. La histología más común es el carcinoma de células claras, constituyendo el 85% de los cánceres renales. Una cuarta parte de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, incluyendo el cáncer localmente invasivo y el carcinoma metastásico. Finalmente, la tercera parte de los

pacientes que se someten a resección por enfermedad localizada, tendrá una recurrencia. La sobrevida media para los pacientes con enfermedad metastásica es alrededor de 13 meses, panorama que ha ido presentando un cambio radical desde el advenimiento de las nuevas terapias <sup>1,2,3,4</sup>.

En México, según el registro histopatológico de neoplasias del año 2006, el cáncer renal se presentó en 1973 pacientes, con una tasa de incidencia de 1.86 por cada 100,000 habitantes. En 2003 se reportaron un total de 918 defunciones que correspondieron a 3.12% de las muertes por cáncer <sup>5</sup>.

### Factores de Riesgo

Son varios los factores que han sido relacionados con el carcinoma de células renales. Los que han demostrado una fuerte correlación son el tabaquismo, obesidad, hipertensión, enfermedad quística renal adquirida, exposición a algunos tóxicos, predisposición genética (en determinados síndromes hereditarios) y algunos factores demográficos, como el sexo masculino y la edad<sup>6</sup>.

### Fisiopatología

El entendimiento de las vías biológicas que se encuentran alteradas en las células neoplásicas ha sido de gran importancia en el cáncer renal, de tal manera que en la actualidad, se ha establecido que el factor de crecimiento vascular endotelial (vascular endotelial growth factor, VEGF) y el blanco mamífero de la rapamicina

(mammalian target of rapamycin, mTOR), representan vías relevantes como objetivos terapéuticos, a partir de los estudios realizados en las formas hereditarias de cáncer renal<sup>7,8</sup>. Específicamente se ha dilucidado que en la hipoxia celular o con el gen VHL (Von Hippel-Lindau), la interacción entre HIF (factor inducible por hipoxia, hipoxia induced factor) y la proteína VHL está interrumpida, por lo que lleva a una estabilización y acúmulo de los factores de transcripción. Esta acumulación de HIF también puede ser resultado de la activación de mTOR a través del estímulo celular y de la vía de la quinasa de 3-fosfatidilinositol / quinasa de proteína (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase, PI3K/Akt). mTOR fosforila y activa ciertas quinasas llevando a la translación de ciertas proteínas, incluyendo HIF. Finalmente HIF activado se transloca en el núcleo y lleva a la transcripción de un gran rango de genes inducibles por hipoxia, incluyendo VEGF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet-derived growth factor, PDGF). Estos ligandos se unen a sus respectivos receptores en la superficie de las células endoteliales, llevando a la migración celular, proliferación y aumento de la permeabilidad vascular<sup>8,9</sup>.

## Diagnóstico y Estadificación

Dentro del protocolo de estudio de las neoplasias renales, la estadificación se logra principalmente con la tomografía axial computarizada (TAC), que permite valorar la invasión local, determinar si hay ganglios linfáticos afectados u otros sitios a distancia afectados por la enfermedad. El reforzamiento dado por el

contraste intravenoso se correlaciona con malignidad en el 80% de los casos<sup>10</sup>. Debido a esta apariencia radiológica típica, la posibilidad de diseminar la enfermedad en el trayecto de la toma de la muestra y la relativa facilidad para remover neoplasias renales pequeñas, la biopsia renal no se realiza de manera rutinaria<sup>11</sup>.

Una vez identificada la extensión de la enfermedad, la estadificación se realiza de acuerdo a la clasificación internacional de TNM, que corresponde a cuatro etapas clínicas: EC I y II para enfermedad localizada, EC III para enfermedad localmente avanzada y EC IV para la enfermedad avanzada (25% de los casos)<sup>12, Anexo 2</sup>.

### Factores Pronósticos

Inicialmente, los pacientes con enfermedad renal metastásica tenían un curso variado e impredecible, por lo que a la hora de decidir el inicio del tratamiento sistémico la consideración principal era documentar la progresión clínica. Sin embargo, se han realizado varios estudios que culminan en un nomograma diseñado por Motzer et al, inicialmente retrospectivo y en la actualidad validado por varios estudios prospectivos. Este modelo predice el pronóstico del paciente previo al inicio del tratamiento sistémico y clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo en base al estado funcional inicial (ECOG, Karnofski), el nivel de hemoglobina inicial, el calcio corregido inicial, la deshidrogenasa láctica inicial y el tiempo en que se realizó la nefrectomía. De tal manera, el grupo de buen riesgo (0 puntos) tiene una sobrevida de 24 meses, en el riesgo intermedio (1-2 puntos)

tiene una supervivencia de 12 meses y el grupo de pobre riesgo (3 puntos o más) tiene una supervivencia de 5 meses. Esta clasificación es actualmente empleada para normar el tratamiento sistémico inicial, como se describirá más adelante. Asimismo nomogramas más recientes agregan como dos factores pronósticos independientes el conteo inicial de neutrófilos y plaquetas.<sup>13, 14, 15, Anexo 3.</sup>

### Tratamiento General del Cáncer Renal

Además de la etapa clínica, en la elección del tratamiento se toma en cuenta el tamaño tumoral. Cabe señalar que en etapas clínicas I-III, la cirugía juega el papel primordial, reservándose el tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica o recurrente. No se ha demostrado en la actualidad beneficio con tratamiento sistémico adyuvante. La radioterapia juega un papel secundario en el manejo de estos pacientes, empleándose en el manejo de metástasis de alto riesgo (por ejemplo en sistema nervioso central) o en casos seleccionados para la paliación de síntomas (como dolor lumbar en presencia de metástasis a cuerpo vertebral)<sup>16,17.</sup>

El manejo quirúrgico depende del tamaño tumoral. Actualmente se prefiere en las lesiones de 4 cm o menos (T1a) la nefrectomía parcial (cirugía preservadora de nefronas), que puede ser por laparotomía o por laparoscopia, con resultados a largo plazo que reflejan un desenlace semejante a los de los pacientes tratados con nefrectomía radical, logrando un control de la enfermedad con la máxima

preservación de la función. Para lesiones renales de mayor tamaño o presencia de actividad ganglionar regional, se emplea la nefrectomía radical. Ocasionalmente se requiere la resección en bloque de órganos adyacentes. Con el manejo quirúrgico radical se logra la curación en el 40-60% de los pacientes<sup>18,19</sup>.

En el contexto de la enfermedad metastásica, la nefrectomía radical (llamada nefrectomía citorreductora), es frecuentemente indicada como parte del manejo, ya que se ha demostrado un incremento de la sobrevida en los pacientes en los que se realiza el procedimiento en combinación con tratamiento sistémico. Lo mismo se ha observado con la enfermedad metastásica que es susceptible de resección (por ejemplo, metastasectomía de una lesión pulmonar única), por lo que en la actualidad debe valorarse en pacientes seleccionados la realización de dichos procedimientos quirúrgicos aún en etapa clínica avanzada<sup>20,21</sup>.

El tratamiento sistémico se reserva para los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente. Inicialmente se ensayaron diversos esquemas de quimioterapia y hormonoterapia sin resultados favorables para los pacientes y, posteriormente se utilizó la inmunoterapia con interleucina 2 (IL-2) e interferón alfa (IFN $\alpha$ 2a), para finalmente aprobarse como primera línea la combinación de IFN $\alpha$ 2a + bevacizumab con resultados significativos en relación a la respuesta de la enfermedad, control de síntomas y mejoría en la sobrevida global<sup>22</sup>. Sin embargo, con los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares intrínsecos, las nuevas terapias han cobrado un papel principal en el tratamiento de la enfermedad metastásica, especialmente los inhibidores de tirosina quinasa múltiples (tyrosine kinase inhibitor, TKI) y los inhibidores de mTOR, siendo hoy en

día los TKI (sunitinib y pazopanib) el tratamiento de primera línea para cáncer renal de buen riesgo y riesgo intermedio, y los inhibidores de mTOR (temsirolimus) el tratamiento de primera línea para cáncer renal de pobre riesgo<sup>23,24,25</sup>.

#### Tratamiento Sistémico en Enfermedad Metastásica: Inhibidores Multiquinasa

El sunitinib, un fármaco inhibidor de la porción de tirosina quinasa de la familia de receptores de VEGF y PDGF, se estudió inicialmente en pacientes que habían sido tratados previamente con citocinas, mostrando un perfil de toxicidad aceptable y manejable, además de una respuesta objetiva del 67%<sup>26</sup>. Con base en estos hallazgos, en un estudio fase III, pacientes con carcinoma renal metastásico se aleatorizaron para ser tratados con sunitinib e interferón alfa, mostrando una ventaja en la tasa de respuesta objetiva de un 39% contra un 8% respectivamente (IC 95%: 34-44 vs 6-12,  $p < 0.001$ ) y una sobrevida libre de progresión mayor (11 meses vs 5 meses). La razón de riesgo para progresión fue de 0.42 (0.32-0.54,  $p < 0.001$ ). La sobrevida global media fue de 26.4 meses para los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con 21.8 meses para los pacientes tratados con interferón ( $p = 0.051$ ). En el análisis de subgrupos se vio que el beneficio fue significativo en los pacientes catalogados como de buen riesgo y riesgo intermedio, emergiendo de esta manera como el estándar de tratamiento en los pacientes con cáncer renal metastásico<sup>27</sup>. El perfil de toxicidad, es notable por diferir del observado con la quimioterapia, presentándose como efectos

secundarios fatiga, diarrea, síndrome mano-pie, hipertensión e hipotiroidismo, entre otros<sup>27, Anexo 4</sup>.

La dosis aprobada es iniciar con 50 mg vía oral diarios, por 4 semanas más dos semanas de descanso (posología 4/2) y las modificaciones de dosis se realizan en descensos/incrementos de 12.5 mg, de acuerdo a la tolerancia. La dosis diaria no debe exceder los 75 mg diarios ni estar por debajo de 25 mg al día. La duración del tratamiento es indefinida, encontrándose que la administración del fármaco debe ser mantenida mientras se obtenga beneficio clínico, ya que no se ha observado un efecto acumulativo de la toxicidad a largo plazo<sup>28</sup>. El manejo de los efectos adversos es relativamente fácil, distinguiéndose dos situaciones clínicas: aquéllas donde no es necesaria la interrupción del tratamiento (incluyendo la reducción de dosis), como en la hipertensión e hipotiroidismo y aquéllas donde es necesaria la suspensión del tratamiento para permitir la recuperación, como en la mucositis o síndrome mano-pie<sup>29</sup>.

### Efectos Adversos Como Biomarcadores Predictivos

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de los efectos adversos como hipertensión, hipotiroidismo y síndrome mano-pie durante el tratamiento de sunitinib no están completamente comprendidos. Sin embargo, muchos análisis retrospectivos de ensayos prospectivos han sugerido que estos efectos adversos pueden servir como biomarcadores potenciales para medir la respuesta al tratamiento con sunitinib. En el caso de la hipertensión, que ha sido

más estudiada, se ha observado una relación directa con la dosis, demostrando que los pacientes que desarrollan hipertensión durante el tratamiento, presentan mejores desenlaces en términos de tasa de respuesta objetiva (objective response rate, ORR), sobrevida libre de progresión (progression-free survival, PFS) y sobrevida global (overall survival, OS)<sup>30</sup>.

### Rol del Hipotiroidismo en el Tratamiento con Sunitinib

A pesar de los estudios fase III iniciales, algunos efectos adversos no fueron cobrando relevancia hasta un tiempo posterior, por lo que están subestimados. Este es el caso del hipotiroidismo, el cual se presenta de manera subclínica en la población general en un 4.3-8.5% y como enfermedad manifiesta en un 0.3-0.4%, teniendo una frecuencia mayor en mujeres<sup>31</sup>. En el caso de los pacientes tratados con sunitinib, se reportó una incidencia basal de la toxicidad del 14% (grado 3-4 del 2%) por lo cual no se buscaba de manera intencional en los primeros ensayos clínicos. Sin embargo, en estudios retrospectivos posteriores se han demostrado alteraciones bioquímicas en el perfil tiroideo hasta en el 85% de los pacientes, pareciendo incluso más frecuente que la hipertensión<sup>32,33</sup>.

Por lo anterior, ha crecido el interés en conocer el mecanismo en que se da el hipotiroidismo en estos pacientes, sin embargo hasta ahora sólo se conoce que la inhibición de VEGF puede reducir la fenestración de la glándula tiroides. En un estudio más reciente se ha visto que histológicamente hay atrofia de los folículos tiroideos y degeneración de las células epiteliales foliculares, sin grandes cambios

sobre la vasculatura o sobre el volumen glandular. Otros mecanismos potenciales incluyen la disrupción de la síntesis de hormona tiroidea y la inhibición de la ingesta de yodo<sup>28,34</sup>.

Mediante estudios observacionales, se ha visto que el inicio del hipotiroidismo (clínico y subclínico) puede ser en un tiempo variable, que va desde la semana 4 hasta la semana 52 posterior al inicio del tratamiento<sup>35</sup>. Esto cobra importancia en un estudio prospectivo de 87 pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con TKI, que reporta un hipotiroidismo subclínico en el 36.1% de los pacientes dos meses después de iniciar el tratamiento y, posteriormente demuestra una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta objetiva y el hipotiroidismo (Del 28.3% en pacientes hipotiroideos vs 3.3% en pacientes eutiroideos,  $p < 0.001$ ), indicando que podría ser de utilidad como biomarcador. Sin embargo, aunque los estudios actuales apoyan la hipótesis de que el hipotiroidismo inducido por el sunitinib resulta en una mejor respuesta de la enfermedad, no hay datos sólidos a la hora de demostrar el efecto del hipotiroidismo sobre la supervivencia libre de progresión, por lo que no han podido ser concluyentes para definir al hipotiroidismo como biomarcador<sup>36</sup>.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la aparición de hipotiroidismo sólo un efecto adverso asociado al tratamiento con sunitinib o, constituye un factor pronóstico que se correlaciona con la respuesta a la terapia blanco molecular del cáncer renal metastásico?

#### IV. JUSTIFICACION

El tratamiento para el cáncer renal ha sufrido grandes modificaciones desde el advenimiento de la terapia blanco molecular, cambiando el paradigma de una enfermedad agresiva, de rápida progresión y con un pronóstico sombrío para la sobrevida del paciente, hacia una enfermedad que potencialmente puede tener un aumento en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global, así como en calidad de vida llevándose un buen control de los síntomas y un adecuado estado funcional.

Existen diferencias entre la respuesta objetiva al tratamiento; en general ronda del 30-45% con inhibidores de tirosina quinasa múltiples, específicamente con sunitinib, fármaco vigente para primera línea de tratamiento en pacientes dentro de los grupos de buen riesgo y riesgo intermedio. Estudios recientes han demostrado que ciertos efectos adversos de la terapia son asociados a una mejor respuesta e incluso se ha confirmado que la hipertensión (uno de los efectos adversos más comunes), es un factor predictivo de dicha respuesta, siendo este hallazgo controversial para otras toxicidades presentadas con la terapia blanco.

Mientras que en lo general, el hipotiroidismo asociado al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa se presenta alrededor del 15%-40%, en el caso particular del sunitinib se ha visto recientemente que su incidencia es mayor en los pacientes tratados con este fármaco y además presenta asociación entre su

presencia y la respuesta al tratamiento. Así como la hipertensión ha cobrado relevancia como biomarcador predictivo, de demostrarse que el hipotiroidismo es más frecuente, podría ganar terreno como factor pronóstico y predictivo de respuesta. En un centro de referencia como el nuestro, es factible valorar estas variables, con pérdidas mínimas de sujetos de estudio, dado al estricto control que se tiene sobre los medicamentos de alto costo.

Este estudio representa no sólo una pauta para normar la conducta terapéutica sobre pacientes tratados con el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib, sino que es único en el sentido de que permite evaluar el fármaco en nuestra población, que por múltiples aspectos (sociales, culturales, económicos, biológicos, nutricionales), distan de las poblaciones norteamericanas o europeas donde generalmente se realizan los estudios clínicos que permiten la validación de estas terapias.

Finalmente, se espera determinar si el hipotiroidismo presenta una correlación con la tasa de respuesta y, lo que es más trascendental, para la sobrevida libre de progresión del paciente.

## V. HIPOTESIS

La presencia de hipotiroidismo en pacientes tratados con el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib y diagnóstico de carcinoma renal metastásico, con histología convencional células claras, en los grupos de riesgo bueno e intermedio, se relaciona con la sobrevida libre de progresión y la respuesta objetiva de la enfermedad.

## VI. OBJETIVO

### Objetivo general:

1. Se determinó la relación entre la presencia de hipotiroidismo asociado al tratamiento con sunitinib y el periodo libre de progresión del cáncer renal metastásico.

### Objetivos específicos:

1. Se midió la incidencia de hipotiroidismo relacionado al tratamiento con el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib, en pacientes con cáncer renal metastásico.
2. Se determinó la relación entre la presencia de hipotiroidismo asociado al tratamiento con sunitinib y la respuesta objetiva del cáncer renal metastásico.
3. Se determinó la sobrevida libre de progresión observada en nuestra población y su relación con hipotiroidismo secundario a tratamiento con sunitinib.
4. Se realizó un análisis de subgrupos en relación a la dosis recibida y la presencia de hipotiroidismo y por ende, su relación con la tasa de respuesta y con la sobrevida libre de progresión.

## VII. MATERIAL Y METODOS

### 1. Diseño del estudio:

Cohorte retrospectiva.

### 2. Universo de estudio

Todos los pacientes que hubiesen recibido tratamiento con sunitinib, desde el primero de marzo del 2011 al primero de marzo del 2014, con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal de células claras, correspondientes al grupo de buen riesgo o riesgo intermedio, atendidos en la UMAE HO del CMN siglo XXI.

### 3. Tipo de muestreo y tamaño de muestra

Casos consecutivos de pacientes que cubrieron los criterios de selección, durante el periodo del primero de marzo del 2011 al primero de marzo del 2014.

### 4. Criterios de Selección

#### i. Criterios de inclusión

- Hombre o mujer.

- Mayor de 18 años.

- Con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal de células claras.
- Que de acuerdo a los criterios de Motzer correspondan al grupo de buen riesgo o riesgo intermedio.
- Que hayan recibido tratamiento de primera o segunda línea con sunitinib.
- Que cuenten con perfil tiroideo previo al inicio del tratamiento con sunitinib.
- Derechohabientes de la institución, tratados en la UMAE HO del CMN siglo XXI.

#### ii. Criterios de exclusión

- Hipotiroidismo precedente al tratamiento con sunitinib.
- Tratamiento previo con inhibidor de tirosina quinasa.
- Otra(s) neoplasia(s) coexistente(s).

#### iii. Criterios de eliminación

- Ninguno.

### 5. Definición operacional de variables

- a. Tiempo cero: Se consideró como tal al día de inicio de tratamiento con sunitinib, consignado como la fecha de inicio del tratamiento.

- b. Edad: Se refiere a edad en años del paciente al momento del diagnóstico de carcinoma renal de células claras recurrente o metastásico, identificado mediante el agregado del número de seguridad social contenido en el expediente clínico.
- c. Género: Se refiere a si el sujeto de estudio es hombre o mujer, identificado durante el examen clínico en su primera consulta.
- d. Comorbilidad: Son aquéllos padecimientos no relacionados al cáncer renal que están presentes en el sujeto, recabados del interrogatorio del paciente en su consulta de primera vez. Para fines de este estudio se tomará en cuenta la hipertensión arterial sistémica y el hipotiroidismo previos.
- e. Etapa Clínica: Se refiere al estado inicial de la enfermedad, de acuerdo a la clasificación internacional de TNM, que corresponde a cuatro categorías (ordinales): EC I y II enfermedad localizada, EC III enfermedad localmente avanzada y EC IV enfermedad avanzada o metastásica (anexo 2).
- f. Enfermedad recurrente: Aquélla inicialmente diagnosticada como etapa clínica I-III, tratada con cirugía y que durante la vigilancia, presenta una(s) lesión(es) nueva(s), ya sea locorregional(es) y/o metastásica(s).

- g. Riesgo del paciente: Se refiere a la clasificación inicial del paciente en la consulta de primera vez, previo al inicio del tratamiento, de acuerdo a los criterios de Motzer (anexo 3) , en tres categorías:
- i. Buen riesgo: Cuando tiene 0 de los 5 criterios descritos.
  - ii. Riesgo intermedio: Cuando el paciente reúne 1 o 2 de los 5 criterios descritos.
  - iii. Pobre riesgo: Pacientes en los que se cumplen 3 o más de los 5 criterios descritos.
- h. Eutiroidismo basal: Es aquel que está demostrado mediante una TSH dentro del rango normal (asintomático más TSH  $<4.5$  UI/mL), previo al inicio del tratamiento con sunitinib. En los pacientes que no cuenten con esta determinación, se tomarán como eutiroides aquéllos que al interrogatorio (y de acuerdo a lo registrado en la historia clínica) nieguen tener el antecedente de hipotiroidismo.
- i. Hipotiroidismo asociado al tratamiento: Se define como tal al hipotiroidismo subclínico (asintomático más TSH  $>4.5$  UI/mL) y al hipotiroidismo sintomático que se presenta posterior al inicio del tratamiento con sunitinib, medido dentro de las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento con sunitinib y posteriormente en el seguimiento de su tratamiento.

- j. Respuesta objetiva al tratamiento: Es la medición que permite evaluar la acción del tratamiento sobre la neoplasia, que se traduce en cuatro valores principales: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. En este protocolo se emplearán los criterios de RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para realizar dicha medición, que consiste en la realización de medidas unidimensionales de los tumores, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la TC, la RM y el PET (Anexo 5).
- i. Respuesta completa (RC): Cuando desaparece la enfermedad medible y la evaluable, sin que aparezcan nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas.
  - ii. Respuesta parcial (RP): Cuando se reduce al menos un 30% la suma de los diámetros de las lesiones diana.
  - iii. Enfermedad estable (EE): Significa que no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerarla RP o PE, respectivamente, lo cual sucede cuando no hay cambio en el número de lesiones y puede haber o no un aumento en el tamaño de las lesiones previas no mayor al 20%.
  - iv. Progresión de la enfermedad (PE) cuando aumenta el 20%, se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana.

- v. Respuesta global (RG): Es la mejor respuesta después de iniciado el tratamiento antes de se presente una nueva progresión la enfermedad.
  
- k. Sobrevida libre de progresión: En pacientes con enfermedad metastásica, es el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento (o tiempo cero) y la progresión de la enfermedad, medido en meses e identificado por la fecha en la que se documente la progresión en el estudio de imagen.
  
- l. Período libre de enfermedad: En pacientes con enfermedad inicial localizada y localmente avanzada sometidos a tratamiento curativo, es el intervalo de tiempo entre el tratamiento radical de la enfermedad y la recurrencia, medido en meses.
  
- m. Toxicidad secundaria a tratamiento: Se refiere a los efectos adversos causados por la administración del inhibidor de tirosina quinasa sunitinib, entre los que se considerarán hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (o síndrome mano-pie), diarrea, trombocitopenia, anemia y neutropenia, de acuerdo a las definiciones de los Criterios Terminológicos Comunes para los Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), en su versión 4.0 (anexo 4).

- n. Duración del Tratamiento con Sunitinib: Es el periodo de tiempo entre inicio del tratamiento (tiempo cero) hasta la progresión de la enfermedad (porque el número de ciclos de tratamiento es indefinido), por lo que equivale al periodo libre de progresión.
  
- o. Ajuste de dosis 1 y 2: Se refiere a las reducciones de 12.5 mg de la dosis inicial del medicamento (50 mg diarios), realizadas por presencia de toxicidades limitantes. El ajuste de dosis 1 equivale a la reducción hasta 37.5 mg diarios y el ajuste de dosis 2 a la reducción hasta 25 mg diarios, siendo ésta el límite.
  
- p. Suspensión del tratamiento: En los casos en que la toxicidad sea grado 3 o 4 o sea una toxicidad limitante de dosis (como lo es la mucositis, síndrome mano-pie y las alteraciones hematológicas), se refiere a la interrupción del fármaco, especificándose como “si” o “no” y además indicando el tiempo en semanas.
  
- q. Tiempo de dosis óptima: Se refiere al intervalo medido en meses del inicio del tratamiento (ya que la dosis habitual es de 50 mg diarios, en posología 4/2), hasta el primer ajuste de dosis (o ajuste de dosis 1).

## 6. Procedimientos

A partir del listado de pacientes que reciben tratamiento farmacológico de alto costo en la unidad, se identificaron aquellos que reciben sunitinib. Se construyó una relación de ellos y se identificaron a aquéllos que reunieron los criterios de selección especificados, para lo cual se consultó dicha información en los expedientes clínicos de los pacientes.

De los pacientes que reunieron las características necesarias, se tomaron sus datos para construir una base de datos con las variables de interés. Finalmente se realizó el análisis estadístico de las mismas, para buscando los objetivos propuestos en este trabajo.

## 7. Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en el programa SPSS en su versión 15.0 y se realizó en una primera etapa un análisis descriptivo de la información. Se midió la incidencia de hipotiroidismo y posteriormente se comparó el periodo libre de progresión entre aquellos pacientes que lo presentan y aquellos que no lo presentan. Subsecuentemente se realizó un análisis bivariado y multivariado para determinar el efecto independiente del hipotiroidismo, respecto de otras variables de confusión, en el periodo libre de progresión. Así mismo, se realizó dicho análisis en relación a la respuesta global obtenida con el tratamiento.

## VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Dado que el análisis correspondiente a este estudio es retrospectivo (a través de la revisión de expedientes) y, la población se compone de pacientes que previo consentimiento informado iniciaron tratamiento de primera o segunda línea con el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib (de acuerdo a los lineamientos vigentes de manera internacional para el tratamiento de cáncer renal de células claras metastásico), se considera que cumple los requisitos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, así como de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Específicamente, de acuerdo a la Ley General de Salud, en su Título Segundo, Capítulo I, artículos 13, 14 y 17, este trabajo por su carácter descriptivo y en ausencia de una maniobra de intervención, se clasifica como investigación sin riesgo, razón por la que no requiere de una carta de consentimiento informado de acuerdo a lo estipulado en el artículo 23. No obstante, en cumplimiento al artículo 16, se dará manejo confidencial de la información no utilizando los datos identificadores de los pacientes en el análisis e informe de los resultados. Además cumple con el artículo 3, ya que constituye una manera de conocer los mecanismos biológicos imperantes en esta neoplasia.

En relación a los capítulos II, III, IV y V, por la edad y grupo de pacientes en los que se presenta el carcinoma de células renales, no requiere considerar estos rubros especiales.

A su vez, este protocolo se registró para obtener su aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación, de la UMAE HO del CMN siglo XXI, en cumplimiento de lo estipulado por el Título Quinto en su Capítulo Único, así como el Título Noveno, Capítulo Único. El investigador se encuentra identificado de acuerdo a lo estipulado por el Título Sexto en su Capítulo Único. Finalmente, toda la información de los pacientes incluidos en el estudio se manejó de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998 para el uso del expediente clínico.

## IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Mediante revisión del expediente clínico (físico y electrónico), se recolectaron los datos pertinentes para el análisis y valoración de los efectos del tratamiento con el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib. Dichos datos se concentraron en una base de datos para su posterior análisis, sin requerir recursos físicos o económicos adicionales por parte de la institución.

El tratamiento recibido por los pacientes es proporcionado por el Instituto Mexicano del Seguro Social, de acuerdo a lineamientos propios, sin implicar un costo para el paciente ni representar una aportación directa por parte de la industria farmacéutica. La factibilidad del estudio está representada por la calidad de la información obtenida mediante el instrumento (formato) de recolección de datos así como lo contenido en el expediente clínico (físico y electrónico).

## X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enero 2014	Febrero 2014	Marzo 2014	Abril 2014	Mayo 2014	Junio 2014	Julio 2014	Agosto 2014
Redacción del protocolo de tesis							
	Revisión y correcciones de protocolo con los tutores de tesis						
		Revisión de tesis por comité local (SIRELCIS)					
				Recolección de datos, análisis y conclusiones			
						Redacción e impresión de tesis	

## XI. RESULTADOS

Se consideraron 152 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib, desde el primero de marzo del 2011 al primero de marzo del 2014, excluyéndose 49 pacientes (figura 1). Entre los 103 pacientes que se incluyeron en el análisis, se encontró que 73 pacientes desarrollaron hipotiroidismo secundario (incidencia = 70.9%). Sus características basales se describen en la tabla 1, así como los desenlaces más importantes en la tabla 2.

Se realizó un análisis univariado del desarrollo del hipotiroidismo secundario contra la progresión de la enfermedad en un diseño de 2 x 2, mostrando una tendencia a favor de los pacientes eutiroideos sin ser estadísticamente significativo (tabla 3). Sin embargo, en el análisis para grupos independientes donde se compara la supervivencia libre de progresión de los pacientes eutiroideos contra la supervivencia libre de progresión de los pacientes hipotiroideos, se muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo secundario (tabla 4). Dicho hallazgo se ve reflejado en la curva de Kaplan-Meier para hipotiroidismo, donde la proyección muestra una separación de las curvas (gráfico 1). Además el análisis bivariado refleja falta de significancia estadística cuando se estratifica por género, etapa clínica inicial, riesgo por MKSCC, dosis final y respuesta global (tablas 5 y 6). Finalmente en el análisis multivariado el resultado es estadísticamente no significativo.

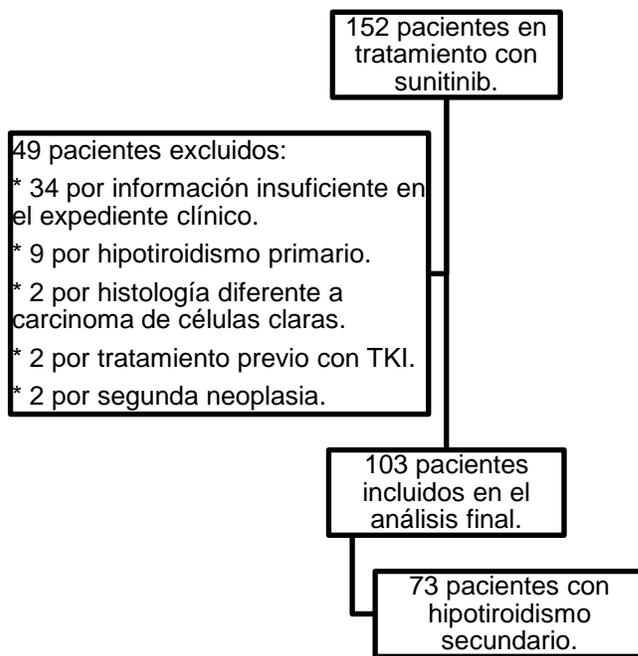


Figura 1. Pacientes con cáncer renal metastásico tratados con sunitinib

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con sunitinib.**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad (media ± DE) años</b>	<b>59 ± 10.11</b>
<b>Sexo</b>	
<b>Masculino</b>	<b>79 (76.7)</b>
<b>Femenino</b>	<b>24 (23.3)</b>
<b>EC inicial</b>	
<b>I</b>	<b>4 (3.9)</b>
<b>II</b>	<b>10 (9.7)</b>
<b>III</b>	<b>31 (30.1)</b>
<b>IV</b>	<b>38 (36.9)</b>
<b>NC</b>	<b>20 (19.4)</b>
<b>Comorbilidades</b>	
<b>Hipertensión</b>	<b>37 (35.9)</b>

**Tabla 2. Respuesta y características de los pacientes al término del tratamiento con sunitinib.**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Dosis Final</b>	
50 mg	25 (24.3)
37.5 mg	52 (50.5)
25 mg	26 (25.2)
<b>Ciclos</b>	
Total (media)	8.36
<b>Respuesta Global</b>	
E. Estable	50 (48.5)
R. Parcial	42 (40.8)
R. Completa	3 (2.9)
Sin respuesta	8 (7.8)
<b>Efectos Adversos</b>	
Hipertensión	36 (34.9)
Hipotiroidismo	73 (70.9)
Tiempo promedio al hipotiroidismo	18 semanas
Periodo Libre de Progresión (media ± DE) meses	12 (± 7.95)

**Tabla 3. Asociación de hipotiroidismo secundario a sunitinib y progresión de la enfermedad.**

Hipotiroidismo secundario	Progresión de la enfermedad n (%)		RR (IC 95%)	Valor de p*
	Si	No		
<b>Presente</b>	35 (47.9)	38 (52.1)	1.089 (0.74-1.59)	0.418
<b>Ausente</b>	13 (43.3)	17 (56.7)		

\* Prueba exacta de Fisher

**Tabla 4. Periodo libre de progresión de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib.**

Hipotiroidismo	Periodo libre de progresión (media $\pm$ DE) meses	Valor de p*
<b>Presente</b>	14 ( $\pm$ 8.3)	0.001
<b>Ausente</b>	8.2 ( $\pm$ 5.3)	

\* t de Student para grupos independientes.

**Tabla 5. Análisis bivariado de factores predictores de no progresión de la enfermedad (n=55) de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib.**

	Eutiroideos n = 17 n (%)	Hipotiroideos n = 38 n (%)	RR (IC 95%)	Valor de p*
<b>Género</b>				
<b>Femenino</b>	0 (0)	10 (100)	No medido	0.180
<b>Masculino</b>	17 (38)	28 (62.2)	1.17 (0.79-1.72)	0.297
<b>Etapas clínicas</b>				
<b>I</b>	0 (0)	1 (100)	No medido	0.750
<b>II</b>	1 (20)	4 (80)	0.58 (0.10-3.17)	0.500
<b>III</b>	7 (41.2)	10 (58.8)	1.47 (0.83-2.69)	0.218
<b>IV</b>	6 (26.1)	17 (73.9)	0.86 (0.47-1.59)	0.450
<b>NC</b>	3 (33.3)	6 (66.7)	1.50 (0.58-3.86)	0.386
<b>Riesgo (Motzer)</b>				
<b>Bueno</b>	5 (19.2)	21 (80.8)	0.73 (0.36-1.48)	0.273
<b>Intermedio</b>	12 (41.4)	17 (58.6)	1.44 (0.88-2.37)	0.131
<b>Dosis (mg)</b>				
<b>50</b>	6 (40)	9 (60)	1.00 (0.52-1.92)	0.659
<b>37.5</b>	8 (25.8)	23 (74.2)	0.94 (0.56-1.59)	0.535
<b>25</b>	3 (33.3)	6 (66.7)	1.66 (0.58-4.73)	0.332
<b>Respuesta Global</b>				
<b>E. Estable</b>	11 (44)	14 (56)	1.67 (0.99-2.89)	0.064
<b>R. Parcial</b>	6 (22.2)	21 (77.8)	1.04 (0.61-1.77)	0.596
<b>R. Completa</b>	0 (0)	3 (100)	No medido	N/A
<b>Sin Respuesta</b>	0 (0)	0 (0)	No medido	N/A

\* Prueba exacta de Fisher y chi cuadrada de tendencia lineal

**Tabla 6. Análisis bivariado de factores predictores de progresión de la enfermedad (n=48) de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib.**

	Eutiroideos (n=13) n (%)	Hipotiroideos (n=35) n (%)	RR (IC 95%)	Valor de p*
<b>Género</b>				
<b>Femenino</b>	3 (21.4)	11 (78.6)	1.90 (1.27-2.87)	0.180
<b>Masculino</b>	10 (29.4)	24 (70.6)	0.82 (0.45-1.42)	0.297
<b>Etapa clínica</b>				
<b>I</b>	1 (33.3)	2 (66.7)	1.50 (0.67-3.33)	0.750
<b>II</b>	2 (40)	3 (60)	1.55 (0.48-5.01)	0.500
<b>III</b>	3 (21.4)	11 (78.6)	0.57 (0.20-1.60)	0.218
<b>IV</b>	5 (33.3)	10 (66.7)	1.22 (0.54-2.76)	0.450
<b>NC</b>	2 (18.2)	9 (81.8)	0.66 (0.21-2.10)	0.386
<b>Riesgo (Motzer)</b>				
<b>Bueno</b>	6 (31.6)	13 (68.4)	1.42 (0.71-2.83)	0.273
<b>Intermedio</b>	7 (24.1)	22 (75.9)	0.65 (0.34-1.25)	0.131
<b>Dosis (mg)</b>				
<b>50</b>	4 (40)	6 (60)	1.00 (0.37-2.66)	0.659
<b>37.5</b>	6 (28.6)	15 (71.4)	1.08 (0.52-2.23)	0.535
<b>25</b>	3 (17.6)	14 (82.4)	0.71 (0.30-1.67)	0.332
<b>Respuesta Global</b>				
<b>E. Estable</b>	5 (20)	20 (80)	0.53 (0.24-1.15)	0.064
<b>R. Parcial</b>	3 (20)	12 (80)	0.91 (0.32-2.56)	0.596
<b>R. Completa</b>	0 (0)	0 (0)	No medido	N/A
<b>Sin respuesta</b>	5 (62.5)	3 (37.5)	No medido	N/A

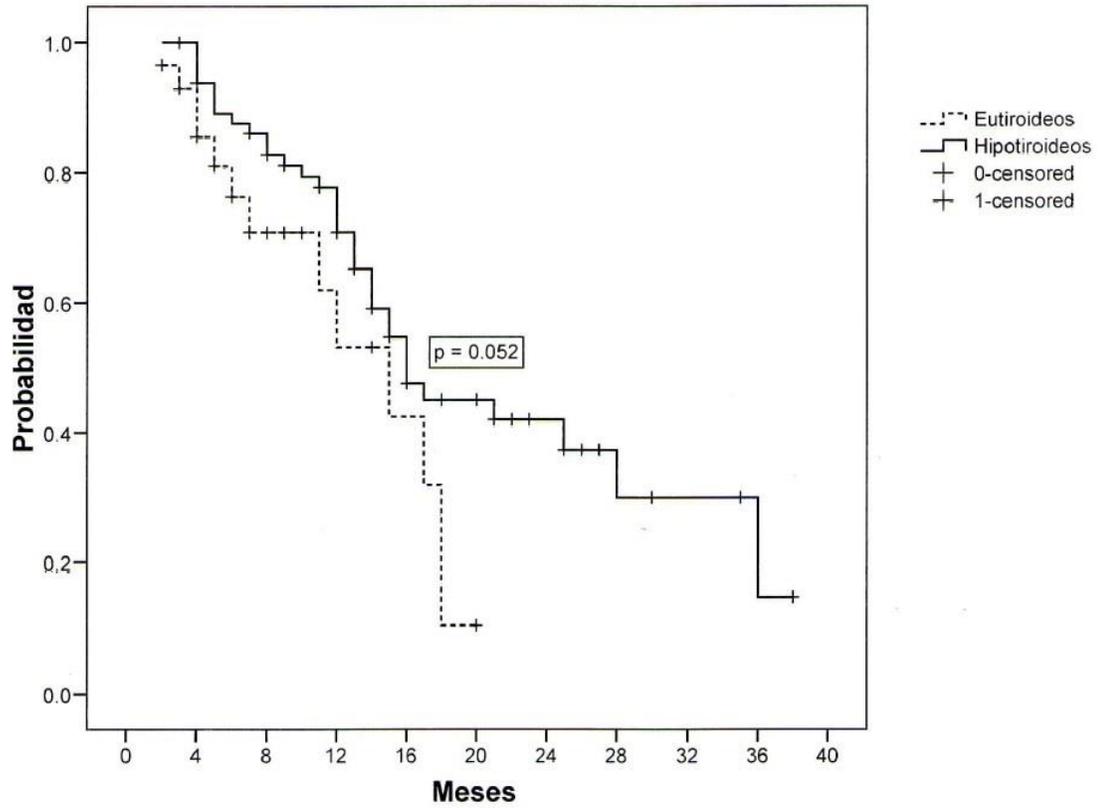
\* Prueba exacta de Fisher y chi cuadrada de tendencia lineal

**Tabla 7. Análisis multivariado de factores predictores de progresión en 103 pacientes con cáncer renal metastásico tratados con sunitinib.**

<b>Factor</b>	<b>B</b>	<b>OR</b>	<b>ES</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Constante</b>	-0.136	0.87	0.198	0.491

\* Regresión logística binaria

**Gráfico 1. Periodo libre de progresión de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico**



## XII. DISCUSION

En este estudio se demostró que el hipotiroidismo (presente en el 70.9% de los pacientes) es mucho más frecuente que lo que sugieren los estudios iniciales que dieron pie a la aprobación del fármaco, concordando con hallazgos más recientes de otros investigadores. Cabe señalar que en nuestra población no se había determinado si existía dicha discrepancia y el efecto adverso se presenta aparentemente sin importar la dosis de tratamiento utilizada. Otro hallazgo es que, en este estudio, el tiempo promedio al desarrollo del hipotiroidismo es de 18 semanas, sin embargo encontrando un rango muy heterogéneo que va desde las 2 hasta las 112 semanas, sin encontrar algo que sugiera la razón de esta variabilidad.

En general, los desenlaces de interés y resultados observados no muestran una significancia estadística, sin embargo cabe señalar que los intervalos de confianza son demasiado amplios e incluso en algunos casos no pueden ser medidos, esto debido a que la muestra recabada es insuficiente por la relativa rareza de la neoplasia. Sin embargo, la población recabada es importante, ya que en la mayoría de los estudios que han evaluado el hipotiroidismo en pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con TKI a nivel mundial, las muestras de pacientes estudiados son semejantes a la nuestra e incluso menores.

Específicamente al hablar de la sobrevida libre de progresión, es interesante cómo a la hora de comparar el valor medio de sobrevida de los pacientes eutiroideos versus los pacientes hipotiroideos, se encuentra una diferencia de 5.8 meses entre dichos grupos, siendo este valor estadísticamente significativo a favor de los pacientes que desarrollan hipotiroidismo secundario al tratamiento con sunitinib. Esto también se ve reflejado en la probabilidad de sobrevida en la curva de Kaplan-Meyer. Los análisis univariados, bivariados y multivariados demuestran que el efecto del hipotiroidismo es independiente de otras variables que pudieran afectar este desenlace y considerarse confusorias, como son el género, etapa clínica inicial, riesgo por criterios de Motzer y los ajustes (reducciones) de las dosis de sunitinib.

En relación a la tasa de respuesta global, los pacientes hipotiroideos muestran mejores tasas de respuesta (alcanzando respuestas completas en 2 pacientes), sin ser estadísticamente significativo el resultado, por el bajo volumen de muestra de cada subgrupo de pacientes, lo que sugiere que una cohorte más grande puede permitir dilucidar con mayor claridad este desenlace.

Finalmente, de manera secundaria, es pertinente señalar que pocos pacientes toleran la dosis estándar de tratamiento, requiriendo ajuste de dosis en el 72.8% de los casos, incluso hasta el límite inferior que ha demostrado ser efectivo (25 mg/día en esquema 4/2). Esto resulta distinto de lo observado con otros grupos de

estudio, donde reportan escalamiento de dosis de hasta 70 mg/día, situación que pudiera no ser aplicable a nuestra población. No es posible determinar si esta tolerancia es un una cuestión racial innata o más bien relacionada a otros factores (p. ej. estado nutricional, estado funcional al inicio del tratamiento, etc.).

### XIII. CONCLUSIONES

Aunque el desarrollo de hipotiroidismo no tiene relación significativamente estadística con la tasa de respuesta y con la sobrevida libre de progresión, es significativamente estadística la diferencia que existe en la frecuencia de este efecto secundario en comparación con los estudios que dan pie a la autorización de este medicamento. Se requiere un estudio prospectivo con el adecuado número de pacientes para determinar de manera más clara la correlación de este efecto secundario con la sobrevida libre de progresión. De igual forma, en relación a la tasa de respuesta no se pudo establecer una diferencia significativamente estadística.

Los datos secundarios arrojan además que la tolerancia a la dosis estándar no es adecuada, lo cual sugiere que la dosis óptima para nuestra población puede ser menor a la actualmente aprobada. También se requieren estudios prospectivos para confirmar este hallazgo.

#### XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477-90.
2. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119-32.
3. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2012;23(7):vii65–vii71.
4. Ljungberg B, Campbell SC, Yong-Cho H, Jacqmin D, Eun-Lee J, Weikert S et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615-621.
5. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, 2011.
6. Navai NN, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2012;30(2):220–224.
7. Bracarda S. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Pathogenesis and the Current Medical Landscape. *Eur Urol Sup* 2009;S8:787–792.
8. Rosner I, Bratslavsky G, Pinto PA, Linehan WN. The Clinical Implications of the Genetics of Renal Cell Carcinoma. *Urol Oncol* 2009;27(2):131–136.
9. Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(7):658-64.

10. Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, et al, eds. Campbell's Urology, 9<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
11. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance? J Urol 2008;179(1):20-7.
12. Edge S, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup> edn. Springer Science and Business Media LLC (SBM), 2010.
13. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530-40.
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289-96.
15. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, 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;27(34):5794-9.
16. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. © European Association of Urology, 2013.
17. Kidney Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), version 1.2013.
18. Uzzo R, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166: (1):6-18.

19. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, et al. Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-46.
20. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van-Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-76.
21. Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996-1003.
22. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
24. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.
25. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
26. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, 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(1):16-24.
27. Oudard S, Beuselinck B, Decoene J, Albers P. Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2011;37(3):178–84.
  28. Castellano D, Ravaud A, Schmidinger M, De Velasco G, Vazquez F. Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Key concepts and the impact of clinical biomarkers. *Cancer Treat Rev* 2013;39(3):230-40.
  29. Ravaud A. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Ann Oncol* 2009;20(1):i7-12.
  30. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):763-73.
  31. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.
  32. Alasker A, Meskawi M, Sun M, Ismail S, Hanna N, Hansen J, et al. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2013;39:388-401.

33. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):81-3.
34. Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, et al. The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011;104(2):241-7.
35. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer*. 2008;99(3):448-54.
36. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011;117(3):534-44.
37. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, NIH Publication No. 09-5410, June 2010.
38. van Persijn-van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 2010;20:1456-1467

## XV. ANEXOS

### 1. Formulario electrónico para recolección de datos

Hoja de Recolección de Datos					
Id	<input type="text"/>	Tiempo de la Qx	<input type="text"/> meses	SG*	<input type="text"/> meses
Nombre	<input type="text"/>	Leucocitos	<input type="text"/>	Fecha de última consulta	<input type="text"/>
Afiliación	<input type="text"/>	Neutrófilos	<input type="text"/>	Estado del Paciente	<input type="text"/>
Agregado	<input type="text"/>	Plaquetas	<input type="text"/>	Hipertensión	<input type="text"/>
Edad	<input type="text"/>	Hipertensión Previa	<input type="text"/>	Respuesta Máxima	<input type="text"/>
60 años o más	<input type="text"/>	Hipotiroidismo Previo	<input type="text"/>	Mucositis	<input type="text"/>
Sexo	<input type="text"/>	Fecha TSH Basal	<input type="text"/>	Sx mano-pie	<input type="text"/>
EC Inicial	<input type="text"/>	TSH Basal	<input type="text"/>	RT Paliativa	<input type="text"/>
Fecha Dx	<input type="text"/>	Fecha TSH Alt	<input type="text"/>	Qx Rescate	<input type="text"/>
Fecha Rec	<input type="text"/>	TSH Alt	<input type="text"/>	Toxicidad Limitante 1	<input type="text"/>
Retraso entre Dx y	<input type="text"/> meses	Tiempo Hipotiroidismo	<input type="text"/> semanas	Dosis Ajustada 1	<input type="text"/>
Fecha Inicio Sunitinib	<input type="text"/>	No Metástasis	<input type="text"/>	Toxicidad Limitante 2	<input type="text"/>
Otros Tx	<input type="text"/>	Sitios de Metástasis	<input type="text"/>	Dosis ajustada 2	<input type="text"/>
Riesgo	<input type="text"/>	Metástasis Osea	<input type="text"/>	Tiempo con Dosis Optima	<input type="text"/> meses
Fecha Labs	<input type="text"/>	Metástasis SNC	<input type="text"/>	Tiempo con Dosis Ajustac	<input type="text"/> meses
HB	<input type="text"/>	Dosis Inicial	<input type="text"/>		
Calcio	<input type="text"/>	Dosis Final	<input type="text"/>		
DHL	<input type="text"/>	No Ciclos	<input type="text"/>		
Karnofski	<input type="text"/>	SLP1	<input type="text"/> meses		
		Fecha termino Sunitinib	<input type="text"/>		

## 2. Estadificación TNM para el Cáncer Renal

### American Joint Committee on Cancer (AJCC)

#### TNM Staging System for Kidney Cancer (7th ed., 2010)

##### Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumor 4 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
T1b	Tumor more than 4 cm but not more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2	Tumor more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumor more than 7 cm but less than or equal to 10 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2b	Tumor more than 10 cm, limited to the kidney
T3	Tumor extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia
T3a	Tumor grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle containing) branches, or tumor invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota's fascia
T3b	Tumor grossly extends into the vena cava below the diaphragm
T3c	Tumor grossly extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumor invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)

##### Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)

##### Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

##### Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1 or T2	N1	M0
	T3	N0 or N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

*Tomado de:* Kidney Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), version 1.2013. *De acuerdo a como se cita en:* Edge S, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edn. Springer Science and Business Media LLC (SBM), 2010.

### 3. Criterios de Motzer

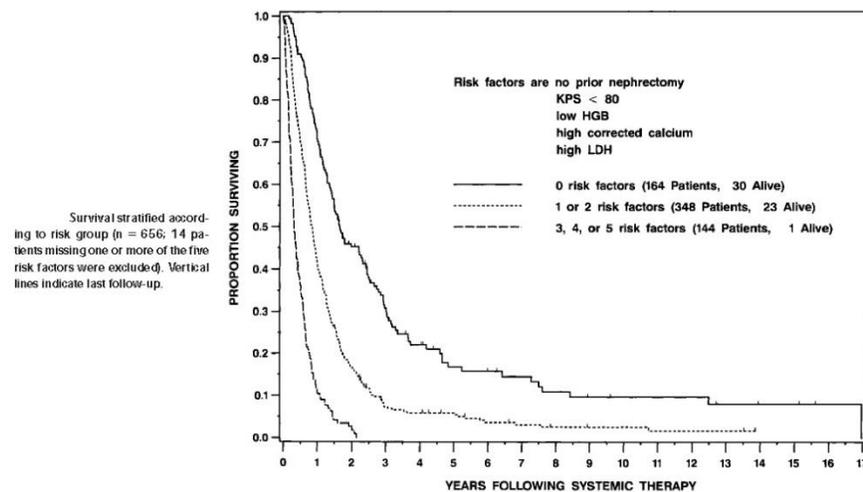
Resultados del estudio de validación donde se formula el nomograma pronóstico:

Results of Multivariate Analysis						
	Parameter Estimate	SE	$\chi^2$	P	Risk Ratio	95% CI
Lactate dehydrogenase	0.9019	0.1230	53.74	.0001	2.46	1.94-3.14
Hemoglobin	0.5439	0.0897	36.75	.0001	1.72	1.45-2.05
Corrected calcium	0.5268	0.1147	21.11	.0001	1.69	1.35-2.12
Karnofsky performance status	0.4050	0.0967	17.56	.0001	1.50	1.24-1.81
Prior nephrectomy	0.2992	0.0908	10.87	.001	1.35	1.13-1.61

No. of Risk Factors	% of Patients	% of Patients Alive	Median Survival (months)	95% CI	1-Year Survival (%)	3-Year Survival (%)
0	25	18	19.9	17.1-27.9	71	31
1 or 2	53	7	10.3	8.9-11.4	42	7
3, 4, or 5	22	0.7	3.9	3.4-5.0	12	0

Results of Parameter Estimation Step of Bootstrap Validation			
	Risk Ratio	SE	95% CI
Lactate dehydrogenase	2.52	0.3879	1.76-3.28
Hemoglobin	1.76	0.1690	1.43-2.09
Corrected calcium	1.70	0.1989	1.32-2.09
Karnofsky performance status	1.53	0.1656	1.20-1.85
Prior nephrectomy	1.35	0.1375	1.08-1.62



Tomado de: Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-40.

#### 4. Common Terminology Criteria for Adverse Events, (CTCAE) version 4.0

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN - 75.0 x 10e9 /L	<75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0 - 50.0 x 10e9 /L	<50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0 - 25.0 x 10e9 /L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen.					
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm <sup>3</sup> ; <LLN - 1.5 x 10e9 /L	<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> ; <1.5 - 1.0 x 10e9 /L	<1000 - 500/mm <sup>3</sup> ; <1.0 - 0.5 x 10e9 /L	<500/mm <sup>3</sup> ; <0.5 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of neutrophils in a blood specimen.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm <sup>3</sup> with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm <sup>3</sup> and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					
Hypothyroidism	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid replacement indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a decrease in production of thyroid hormone by the thyroid gland.					
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Hypercalcemia	Corrected serum calcium of >ULN - 11.5 mg/dL; >ULN - 2.9 mmol/L; Ionized calcium >ULN - 1.5 mmol/L	Corrected serum calcium of >11.5 - 12.5 mg/dL; >2.9 - 3.1 mmol/L; Ionized calcium >1.5 - 1.8 mmol/L; symptomatic	Corrected serum calcium of >12.5 - 13.5 mg/dL; >3.1 - 3.4 mmol/L; Ionized calcium >1.6 - 1.8 mmol/L; hospitalization indicated	Corrected serum calcium of >13.5 mg/dL; >3.4 mmol/L; Ionized calcium >1.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an elevation in the concentration of calcium (corrected for albumin) in blood.					
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by redness, marked discomfort, swelling, and tingling in the palms of the hands or the soles of the feet.					
Hypertension	Prehypertension (systolic BP 120 - 139 mm Hg or diastolic BP 80 - 89 mm Hg)	Stage 1 hypertension (systolic BP 140 - 159 mm Hg or diastolic BP 90 - 99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (>=24 hrs); symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to >140/90 mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated Pediatric: recurrent or persistent (>=24 hrs) BP >ULN; monotherapy indicated	Stage 2 hypertension (systolic BP >=160 mm Hg or diastolic BP >=100 mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated Pediatric: Same as adult	Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated Pediatric: Same as adult	Death
Definition: A disorder characterized by a pathological increase in blood pressure; a repeatedly elevation in the blood pressure exceeding 140 over 90 mm Hg.					

*Adaptado de:* U.S. Department Of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, NIH Publication No. 09-5410, June 2010.

## 5. Criterios de RECIST 1.1

Summary of the major changes between RECIST 1.0 and 1.1, relevant to radiologists (modified from Appendix I [4]) (*LN* lymph node, *CR* complete response, *SLD* sum of longest diameter, *PD* progressive disease, *PET* positron emission tomography)

Criteria	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Assessment of overall tumour burden	Measuring maximum of ten lesions (5 per organ)	Measuring maximum of five lesions (two per organ)
Minimum size of measurable lesions	CT: 10 mm (spiral) or 20 mm (non-spiral)	CT: 10 mm (when slice thickness is $\leq 5$ mm); or $2 \times$ slice thickness (when slice thickness is $> 5$ mm)
Specifications on LNs	Not mentioned	CT: $\geq 15$ mm short axis for target, $\geq 10$ - $< 15$ mm for non-target, $< 10$ mm is non-pathological
Specifications on measurability	No specifications	Special notes on bone lesions and cysts
CR of target lymph nodes	Not specified	LN $< 10$ mm short axis is CR (also implying SLD may $\neq 0$ in CR)
PD of target lesions	PD: $\geq 20\%$ increase over smallest SLD	PD: $\geq 20\%$ increase over smallest SLD AND $\geq 5$ mm increase of target lesions together
PD of non-target lesions	Increase in size of one or a few non-target lesions is considered PD, even when target lesions are stable or responding	Specification: increase of non-target lesions is only PD, if the increase is representative of change in overall tumour burden
New lesion	Not specified	Detailed description when lesion is considered new
Overall response	No special notes	Notes on residual tissue, including LNs
Imaging appendix	Appendix I: contains some specifications for imaging	Appendix II: updated with detailed guidance on use of MRI, FDG-PET(/CT) and other practical issues

*Tomado de:* van Persijn-van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 2010;20:1456-1467