



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE**

“ Estudio retrolectivo en pacientes con cáncer renal metastásico tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para determinar la eficacia de Sunitinib como primera línea de tratamiento. Análisis de dosis – eficacia.”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dra. Elizabeth Hernández Merchand

ASESOR DE TESIS:

Dra. Perla Pérez Pérez

CMN 20 de Noviembre

México D.F. Diciembre 2014



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.

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
Subdirección de enseñanza del
"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
Profesor Titular De La Especialidad De Oncología Médica Del
Centro Médico Nacional 20 De Noviembre

DRA. PERLA PÉREZ PEREZ
Asesora de tesis

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ MERCHAND
Autora

INDICE

| | |
|---------------------------------------|----|
| Resumen | 1 |
| Antecedentes | 2 |
| Pacientes y métodos | 4 |
| Resultados | 4 |
| Discusión | 8 |
| Conclusiones | 9 |
| Bibliografía | 9 |
| | |
| Anexo 1: Definición de términos | 10 |

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer renal representa del 2% al 3% de los cánceres en adultos. Al diagnóstico el 20 % se presenta con enfermedad metastásica. El tratamiento en etapas avanzadas ó metastásicas se dirige inicialmente a realizar nefrectomía y posteriormente tratamiento sistémico con inmunoterapia o terapia blanco.

En el CMN 20 de noviembre ISSSTE, el tratamiento de primera línea es con fármacos que inhiben el receptor del VEGF y PDGF como Sunitinib y Pazopanib. Los efectos adversos limitantes de dosis de dichos fármacos son hipertensión, síndrome mano pie, fatiga, diarrea. etc.

En el servicio de oncología médica del CMN 20 de noviembre, se indica Sunitinib a dosis de 50mg con potencial reducción de dosis; o también se inicia con dosis de 37.5 mg si las condiciones del paciente no permiten la dosis plena.

Este estudio tiene como objetivo conocer la utilidad determinada por la supervivencia libre de progresión del Sunitinib a dosis de 37.5 mg y 25 mg versus 50 mg en pacientes con cáncer renal metastásico.

Pacientes y métodos: Se llevo a cabo el presente estudio retrolectivo tomando como base de datos los expedientes de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib a dosis de 50mg, 37.5mg y 25 mg en el servicio de oncología médica desde 2006 hasta 2013.

Se incluyeron pacientes con cáncer renal de células claras tratados con Sunitib de primera línea para cáncer renal metastásico, se excluyeron pacientes con diagnóstico de segunda neoplasia y con histología diferente a células claras. El objetivo primario es conocer la supervivencia libre de progresión con Sunitinib a dosis de 37.5 mg versus 50 mg en pacientes con cáncer renal metastásico.

El objetivo secundario es determinar los principales factores que obligan a la reducción de dosis desde 50mg y 37.5 mg y la toxicidad presentada con cada dosis.

Resultados. La supervivencia libre de progresión global media fue de 6.5 meses en los pacientes tratados con Sunitinib para cáncer renal metastásico en primera línea.

En el análisis por grupo de tratamiento Sunitinib a 37.5mg y Sunitinib a 50 mg, otorgan una sobrevida libre de progresión de 6 meses contra 7 meses respectivamente sin diferencia significativa con un valor de $p= 0.2$. Los pacientes que tuvieron reducción del 25% (de 50mg a 37.5 mg) fueron 13 (59%); presentada en 2.5 meses. Solo 2 pacientes (14%) tuvieron reducción de 37.5 mg a 25 mg. Los eventos adversos por grupo de tratamiento según la dosis se presentaron con mayor frecuencia en 50 mg, siendo mucositis y diarrea significativamente mayores en el grupo de 50mg.

Conclusiones: La media de sobrevida libre de progresión para el grupo de 37.5mg fue de 6 meses contra 7 meses en el grupo de 50mg sin diferencia significativa con un valor de p de 0.2. Sin embargo el número de paciente es pequeño por lo que los resultados apoyan la necesidad de hacer un estudio prospectivo más grande para dar validez a estos resultados.

ANTECEDENTES:

El cáncer renal es el tumor urológico más frecuente; se presenta con una incidencia mundial de 337,860 y la mortalidad por cáncer de riñón asciende a 143,369 a nivel mundial en ambos sexos (1). Es aproximadamente 50% más común en hombres que en mujeres y ocurre predominantemente en la década de los 60-80 con promedio a los 64 años. (2)

El RHNM mexicano del 2003 informa que hasta 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y del 20 y 30% desarrollará metástasis posteriormente. (3)

En México el cáncer renal ocupa el lugar 14 en incidencia con 3,851 casos nuevos y una mortalidad de 2,115. (1).

La sobrevida a 5 años según etapa clínica es: EC I (81%), EC II (74%), EC III (53%), y EC IV (8%). Y la sobrevida a 2 años para EC IV es de (19%). (4)

La principal histología es células claras (75%-85%), papilar (10-15%) cromóforo (5%), medular, conductos colectores (raro) y existe una variedad con componente sarcomatoide de mal pronóstico y baja respuesta al tratamiento. (5)

Factores de riesgo ambientales identificados como tabaquismo, hipertensión, obesidad, enfermedad renal poliquística, analgésicos, exposición ocupacional al cadmio, asbesto, productos derivados del petróleo, y algunas alteraciones genéticas como mutaciones en el gen von Hippel Lindau; un gen supresor tumoral, son las principales alteraciones relacionada a la génesis del cáncer renal.

Los factores pronósticos en etapas IV son evaluados por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) y son: Karnofsky >80, DHL >1.5 veces lo normal, calcio corregido >10 mg/dl, hemoglobina menor al límite normal, ausencia de nefrectomía (6)

Estos factores marcan un pronóstico de sobrevida al implementar inmunoterapia.

Otros factores pronósticos evaluados con terapias blanco (Sunitinib, Sorafenib o Bevacizumab) incluyen también neutrofilia y trombocitosis. (7)

El tratamiento para las etapas tempranas localizadas es quirúrgico mediante nefrectomía, y se ha demostrado que el tratamiento adyuvante no otorga beneficio en sobrevida. (8)

El tratamiento para las etapas avanzadas o metastásicas inicialmente es nefrectomía siempre que sea técnicamente posible y continuar con terapia sistémica.

Los tratamientos aprobados de primera línea para el cáncer renal metastásico están directamente relacionados a la fisiopatología y patogénesis del cáncer renal; en donde la pérdida de heterocigosidad del gen von Hippel Lindau (VHL), resulta en sobreproducción del VEGF siendo este el principal factor de angiogénesis tumoral.

En condiciones de normoxemia, la proteína de von Hippel Lindau reconoce un complejo de ubiquitininas unidas al factor inducible de hipoxia (HIF) desencadenando la proteólisis del mismo.

En estado de hipoxia y VHL inactivo (mutado) el complejo HIF-ubiquitina permanece activo acumulando la transcripción del HIF y el consecuente incremento del VEGF, PDGF y con estos la angiogénesis tumoral. (9)

Sunitinib, Sorafenib y Pazopanib son moléculas inhibidoras de Tirosin cinasa que bloquean el receptor de VEGF y el receptor de PDGF.

Las guías oncológicas internacionales aprueban fármacos considerados como inmunoterapia y terapia blanco empleados para CRM.

En pacientes seleccionados con excelente función orgánica y en centros especializados con experiencia, el tratamiento de inmunoterapia con IL-2 en diferentes esquemas como dosis altas, dosis intermedias o bajas en infusión continua ó aplicación subcutáneo, es considerado de primera línea, ya que ha demostrado alta tasa de respuesta (hasta 30%) y una mayor duración de la misma. (10,11). En el estudio CALGB 90206 que reunió a 732 pacientes, comparó Interferón α 2b a dosis de 3 MU subcutánea 3 veces a la semana + Bevacizumab 10mg/kg, demostrando mejoría en SLP de 8.5 meses vs 5.2 meses, y una tasa de respuesta global de 25% vs 13%. (12).

El tratamiento con terapia blanco del tipo de inhibidores de Tirosin Cinasa, se ha demostrado en estudios con Sunitinib a dosis de 50mg/día durante 4 semanas con dos semanas de descanso en primera línea comparado con IFN a 9 millones de unidades; Un estudio Fase III de 750 pacientes con cáncer renal de células claras, con una respuesta global de 47% vs 12%, un incremento en sobrevida libre de progresión (SLP) de 11 meses vs 5 meses y un incremento en sobrevida global (SG) 26 meses vs 21.8 meses. (13).

En otro estudio fase III que comparo el esquema de Sunitinib de 50mg durante 4 semana y 2 semanas de descanso contra un esquema continuo a dosis de 37.5 mg durante 6 semanas, resulto en una disminución de tiempo a la progresión 7.7 meses vs 9.9 meses, HR 0.77; no hubo diferencias en SG de 23.1 meses vs 23.5 meses. (14)

Otra terapia recientemente aprobada es Pazopanib a dosis de 800mg/día evaluado en un estudio fase III con más de 400 pacientes aleatorizados, asignados a recibir pazopanib vs placebo, resulta en incremento de SLP de 9 meses vs 4 meses, HR 0.46, y SG de 23 meses vs 21 meses, HR 0.91. (15)

Un estudio que comparó Pazopanib contra Sunitinib, resulto en eficacia medida en sobrevida similar entre ambos tratamientos. (16)

Los efectos adversos relacionados a la terapia blanco con inhibidores de Tirosin Cinasa varían en grados descritos y los principales son: hipertensión, proteinuria, mucositis, síndrome mano pie, fatiga, neutropenia, alteraciones dermatológicas.

Las reducciones de dosis de Sunitinib desde 37.5 mg fueron estrategias planteadas en cada uno de los estudios, basadas en la presencia de eventos adversos consecutivos grado 2, o incluso un evento adverso grado 3 ó 4 fueron medidos por la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCA).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevo a cabo el presente estudio retrolectivo tomando como base de datos los expedientes de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib a dosis de 50mg, 37.5mg y 25 mg en el servicio de oncología médica desde enero 2006 hasta diciembre de 2013.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres, con diagnóstico histopatológico confirmatorio de cáncer renal de células claras, que utilizaron Sunitib de primera línea para cáncer renal metastásico y que contaran con los datos necesarios en expediente físico.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de segunda neoplasia y con histología diferente a células claras. Se eliminaron pacientes con expediente clínico incompleto.

El objetivo primario es conocer la supervivencia libre de progresión brindada por el Sunitinib a dosis de 50 mg versus 37.5 mg en pacientes con cáncer renal metastásico.

El objetivo secundario determinar los principales factores que obligan a la reducción de dosis desde 50mg y 37.5 mg y la toxicidad presentada en cada grupo.

Considerando que en nuestro medio no existe antecedente de la eficacia sobre el periodo libre de enfermedad del Sunitinib con dosis menores de 50 mg. Y considerando que nuestro estudio es piloto; y la baja casuística de estos pacientes en el servicio de oncología médica. No se requirió un cálculo de muestra.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS v20 para Windows y el programa Stata 11.0.

RESULTADOS:

Se incluyeron 36 pacientes con cáncer renal metastásico de células claras tratados con Sunitinib de primera línea desde enero 2006 hasta diciembre de 2013. La edad media de presentación fue 57 años, principalmente hombres en el grupo de Sunitinib a 37.5 mg y mujeres en el grupo de 50mg, el 61% de la población recibió Sunitinib a 50mg y el 38% recibieron Sunitinib a 37.5mg a

decisión del médico tratante en la mayor parte de los casos por estado funcional o comorbidos, 30 pacientes de los 36 analizados se les practico nefrectomía previa a recibir el tratamiento.

En la tabla 1 se muestran las características de la población.

Tabla 1: Características de la población

| | Población global | Grupo Sunitinib 37.5mg (n=14) | Grupo Sunitinib 50mg (n=22) |
|---------------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Edad años | 57 | 57.1 | 57.7 |
| rango | 38-78 | 38-73 | 43-78 |
| Genero n(%) | | | |
| Hombres | 26 | 12 (86) | 14 (64) |
| Mujeres | 10 | 2 (14) | 8 (36) |
| ECOG n(%) | | | |
| 0 | 4 | 0 (0) | 4 (18) |
| 1 | 16 | 8 (57) | 18 (82) |
| 2 | 6 | 6 (43) | 0 (0) |
| Etapa Clínica n(%) | | | |
| II | 4 | 4 (29) | 0 (0) |
| III | 6 | 0 (0) | 6 (27) |
| IV | 26 | 10 (71) | 16 (73) |
| Nefrectomía n(%) | | | |
| Si | 30 | 10 (71) | 20 (91) |
| No | 6 | 4 (29) | 2 (9) |
| Grado Nuclear n(%) | | | |
| 2 | 14 | 4 (57) | 10 (46) |
| 3 | 10 | 4 (29) | 6 (27) |
| 4 | 8 | 2 (14) | 6 (27) |

Eficacia:

La sobrevida libre de progresión global media fue de 6.5 meses en los pacientes tratados con Sunitinib para cáncer renal metastásico en primera línea.

En el análisis por grupo de tratamiento Sunitinib a 37.5 y a 50mg, otorgan una sobrevida libre de progresión de 6 meses contra 7 meses respectivamente sin diferencia significativa con un valor de $p= 0.2$.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión para la población total

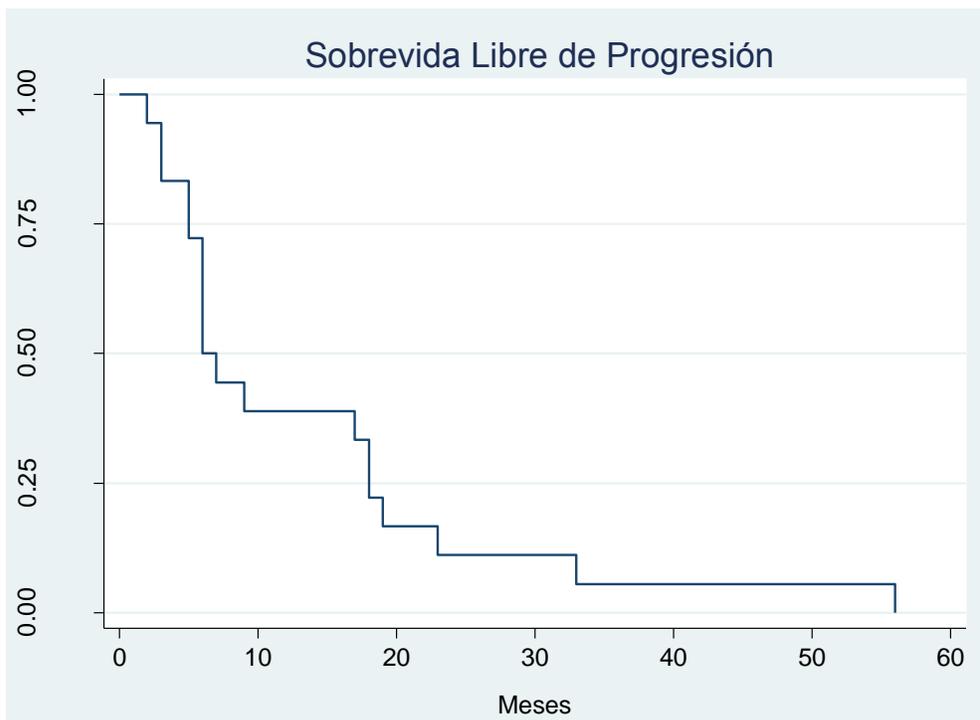
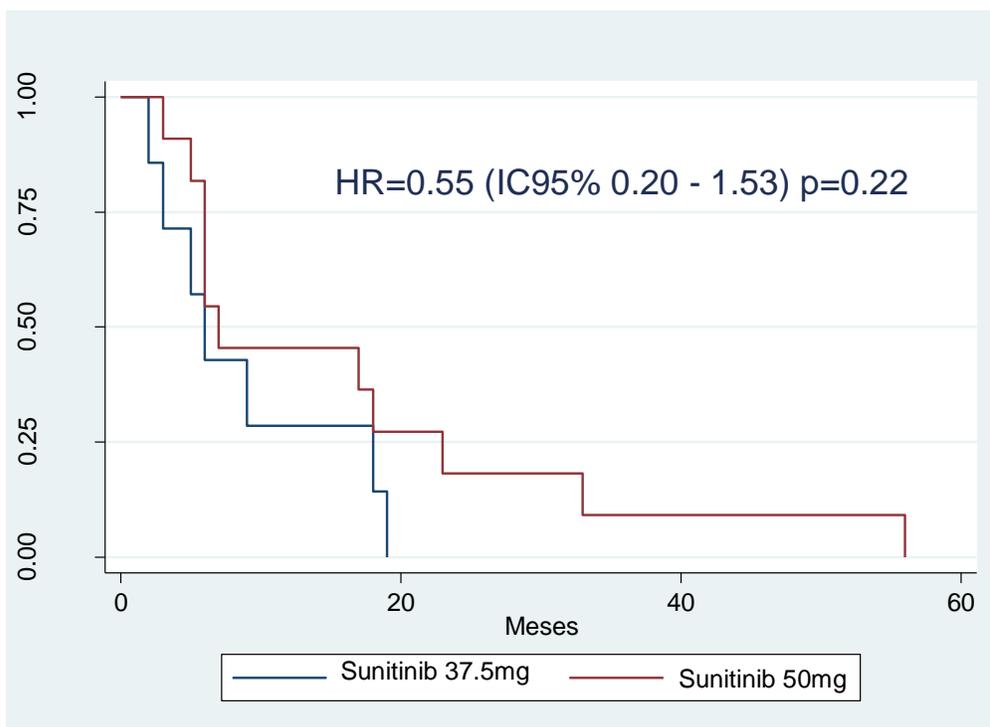


Figura 2. Supervivencia libre de progresión por cada grupo de tratamiento.



Reducciones de dosis

De los 22 pacientes que iniciaron Sunitinib a 50mg 13/22 (59%) presentaron reducción del 25% hasta 37.5 mg; esta ocurrió a 2.5 meses de tratamiento. De este mismo grupo 5/22 (22%) presentaron reducción de 50% hasta 25 mg; esta ocurrió al primer ciclo de tratamiento.

De los 14 pacientes que iniciaron Sunitinib a 37.5 mg, solo 2/14 (14%) presentaron reducción del 25% hasta 25 mg; esta ocurrió a los dos meses.

Tabla 2. Reducción de dosis del grupo Sunitinib a 50mg

| Reducción | Dosis inicial 50mg | Reducción 37.5 mg -25mg (ciclo 1) | Reducción 37.5 mg -25mg (ciclo 2) | Reducción 37.5 mg -25mg (ciclo 4) | Reducción 37.5 mg -25 mg (ciclo 5) | Reducción 37.5 mg -25mg (ciclo 8) | Reducción 37.5 mg -25mg (ciclo 11) |
|-----------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 25% n(%) | 13 (59) | 4 (30%) | 5 (38%) | 2 (15%) | 1 (7.6%) | 1 (7.6%) | |
| 50% n(%) | 5 (22) | 3 (40%) | 0 | 1 (20%) | 0 | 0 | 1 (20%) |

Tabla 3. Reducción de dosis en grupo Sunitinib a 37.5 mg

| Reducción | Dosis inicial 37.5mg | Reducción 25mg (ciclo 1) | Reducción 25mg (ciclo 2) |
|-----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 25% n(%) | 2 (14) | 0 | 2 (100) |

Toxicidad:

Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron astenia, mucositis, diarrea y síndrome mano pie. Dos pacientes presentaron mucositis, SMP y diarrea grado 3. (tabla 2). Los eventos adversos se presentaron con mayor frecuencia a la dosis de 50mg, la mucositis y diarrea fueron significativamente mayores en el grupo de 50mg.

Tabla 2. Efectos Adversos

| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 | Total |
|-----------------------|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Evento Adverso | <i>número de pacientes (%)</i> | | | | |
| Nausea | 6 (16) | 2 (5.5) | 0 | 0 | 8 (22) |
| Vomito | 1 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| Mucositis | 8 (22) | 3 (8.3) | 1 (2.7) | 0 | 12 (33) |
| Astenia | 12 (33) | 2 (5.5) | 0 | 0 | 14 (38) |
| SMP | 3 (8.3) | 0 | 1(2.5) | 0 | 4 (11) |

| | | | | | |
|-----------------|---------|--------|---------|---|---------|
| Diarrea | 13 (36) | 7 (19) | 2 (5.5) | 0 | 22 (61) |
| Anemia | 2 (5.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (5.5) |
| trombocitopenia | 2 (5.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (5.5) |
| Neutropenia | 1 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.7) |
| Otros | 6 (16) | 0 | 0 | 0 | 6 (16) |

Tabla 3. Eventos adversos por grupo de tratamiento.

| Evento Adverso | Sunitinib 37.5mg | | | Sunitinib 50mg | | | valor de p |
|------------------|------------------|----------|----------|----------------|----------|----------|-------------|
| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | |
| Nausea | 2 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0.02 |
| Vomito | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0.38 |
| <u>Mucositis</u> | <u>2</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>6</u> | <u>3</u> | <u>1</u> | <u>0.01</u> |
| Astenia | 6 | 0 | 0 | 6 | 2 | 0 | 0.58 |
| SMP | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0.11 |
| <u>Diarrea</u> | <u>6</u> | <u>2</u> | <u>0</u> | <u>7</u> | <u>5</u> | <u>2</u> | <u>0.03</u> |
| Anemia | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0.78 |
| trombocitopenia | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0.78 |
| Neutropenia | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0.38 |

DISCUSIÓN:

Sunitinib es un fármaco inhibidor de tirocin cinasa empleado en el tratamiento del cáncer renal metastásico. La dosis óptima aprobada es de 50mg diarios durante 4 semanas y dos semanas de descanso. La supervivencia libre de progresión reportada en grandes estudios es de 10 - 11 meses.

Dado que algunos pacientes no toleran el tratamiento a las dosis de 50mg, se ha realizado descenso a 37.5 mg con mejor tolerancia.

En este reporte, la supervivencia libre de progresión media fue de 6.5 meses, considerada inferior a los grandes estudios, sin embargo tratándose de población diferente y por ser un pequeño estudio retrospectivo, nuestro análisis estadístico es escaso para omitir recomendaciones en cuenta a dosis y eficacia de Sunitinib.

En este reporte se observa que la dosis de 37.5 mg es bien tolerada, que presenta menor frecuencia y gravedad de eventos adversos y la diferencia absoluta de sobrevida libre de

progresión es de 1 mes respecto la dosis de 50mg; esto no llega a impactar significativamente la supervivencia sin progresión. El principal efecto adverso observado fue astenia, y los más graves fueron mucositis y diarrea que son significativamente menores a la dosis de 37.5 mg. No se presentaron eventos adversos grado 4 en ningún grupo. La principal reducción de dosis reportada fue por toxicidad al uso del fármaco.

No se incluyeron pacientes que cumpliera los criterios de inclusión y que recibiera dosis inicial de 25 mg. Por lo anterior no se comentan datos al respecto.

CONCLUSIONES:

La media de supervivencia libre de progresión para el grupo de 37.5mg fue de 6 meses contra 7 meses en el grupo de 50mg sin diferencia significativa con un valor de p de 0.2. Sin embargo el número de paciente es pequeño por lo que se debe tomar con cautela estos resultados, sin embargo los resultados apoyan la necesidad de hacer un estudio prospectivo más grande para dar validez a estos resultados.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Globocan. IAR 2012
- 2.- Siegel R, Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;61(4):212.
- 3.- Dirección General de Epidemiología; SSA. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2003.
- 4.- AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010).
- 5.- Thoenes W, Rumpelt. Histopathology and classification of renal cell tumor. Pathol res pract, 1986; 181-186.
- 6.- Motzer RJ, et al, Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530.
- 7.- Escudier B, Choueiri. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. J Urol. 2007;178(5):1901.
- 8.- Lamb GW, Bromwich et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy- natural history complications, and outcome. Urology 2004; 64-90.
- 9.- Guo G, Gui Y, Gao S. Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma. Nat Genet. 2012 Jan;44(1):17-9
- 10.- Yang JC, Sherry RM. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003;21(16):3127.
- 11.- McDermott DF, Regan MM. 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(1):133.
- 12.- Rini BI, Halabi S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2010; 28(13):2137.

- 13.- Motzer RJ, Hutson TE, 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 (22): 3584.
- 14.- Motzer RJ, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2012 Apr;30(12):1371-7.
- 15.- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061.
- 16.- Motzer RJ, Hutson TE. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug; 369(8):722-31.

ANEXO 1 : DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

Clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCA)

Y fueron definidos como sigue:

Grado I: evento adverso leve

Grado II: evento adverso moderado

Grado III: evento adverso severo

Grado IV: evento adverso que pone en peligro la vida

Grado V: muerte relacionada al evento adverso

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): Escala mediante la cual se mide la calidad de vida de un paciente con cáncer, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.

0-Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.

1- Limitación para actividades que requieren de grandes esfuerzos físicos

2- Se vale por sí mismo, puede estar fuera de cama o en reposo menos del 50% del día

3- No se vale por sí mismo, se encuentra encamado o en reposo más del 50% del día

4- Inválido, dependiente y encamado al 100%

Cáncer renal metastásico: De acuerdo a la AJCC séptima edición es definido como estadio clínico con cualquier tamaño tumoral, cualquier estado ganglionar, y presencia de metástasis (qT,qN,M1). Se incluyen pacientes con tumor renal resecaado que presentan recurrencia (evidencia de que la enfermedad aparece nuevamente) local o a distancia y que no se consideran candidatos a manejo quirúrgico.

Estadio clínico: Se definirá de acuerdo a la clasificación de la American Joint Committee on cancer.

Respuesta clínica: Definida de acuerdo a los siguientes criterios (RECIST versión 1.1)

1.- **Respuesta completa (RC):** Desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de tumor. (tanto diana como no diana).

Lesión diana: Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 10 lesiones representativas de todos los órganos involucrados. Estas lesiones deben ser seleccionadas basándose en su tamaño. Se calcula la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones diana.

Lesión no diana: Todas las lesiones no medibles. Todas las lesiones que aparezcan durante el estudio y las lesiones que cambian de no medibles a medibles durante el estudio.

2.- **Respuesta Parcial (RP):** disminución de por lo menos 30% en la suma de diámetros mayores de las lesiones diana tomando como referencia la suma de diámetros mayores basal.

3.- **Enfermedad estable (EE):** estado estable de la enfermedad. Ni suficiente reducción para considerarse RP ni suficiente crecimiento para considerarse PE.

4.- **Progresión de enfermedad (PE):** Incremento de por lo menos 20% en la suma de diámetros mayores de las lesiones medidas tomando como referencia la menor suma de diámetros mayores registrado desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.

Supervivencia libre de progresión: variable cuantitativa discreta, medida en meses. Tiempo entre el inicio de tratamiento experimental y la progresión de la enfermedad definida por los criterios de RECIST versión 1.1.