

EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB EN EL MANEJO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO SEGÚN SOBREVIDA GLOBAL

EFFICACY AND SAFETY OF SUNITINIB IN THE MANAGEMENT OF METASTATIC KIDNEY CANCER ACCORDING TO OVERALL SURVIVAL

Paredes Barzola, Unda Vernelle, Barragán Camacho, Rivas Manrique, Martínez Castillo, Estrada Guevara, Espinoza Hidalgo, Almira Gonzales, Lozano Rodríguez, Lóor Galarza, León Rodríguez.

Revista Ciencia y Avance

Periodicidad: Semestral

vol. 1, núm. Esp.1, 2022

tic.htmcc@iess.gob.ec

Recepción: 26 Febrero 2022

Aprobación: 1 Abril 2022

Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra sus sitios web personales o en depósito institucionales, después de su publicación en esta revista, siempre y cuando proporcione información bibliográfica que acredite su publicación en esta revista. Licencia Creative Commons. Las obras están bajo una <https://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/4.0/deed.es>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No-Comercial-Sin-Derivar 4.0 Internacional.

Como citar: Paredes Barzola C. et al. (1)

(1) Paredes Barzola C, Unda Vernelle L, Barragán Camacho E, Rivas Manrique C, Martínez Castillo L, Estrada Guevara L, Espinoza Hidalgo F, Almira Gonzales F, Lozano Rodríguez C; Lóor Galarza A; León Rodríguez G. Eficacia y seguridad de sunitinib en el manejo del cáncer renal metastásico según supervivencia global. Unidad Técnica de Oncología del Hospital de Especialidades del IESS de Guayaquil.

RESUMEN

El Sunitinib, un inhibidor de la tirosin quinasa se encuentra entre las recomendaciones en primera línea para el tratamiento del cáncer renal en etapa metastásica. El objetivo del presente estudio fue describir el beneficio de Sunitinib

en la supervivencia y los principales efectos adversos en los pacientes atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Palabras clave: Cáncer Renal, Sunitinib, metástasis.

Abstract

Sunitinib, a tyrosin kinase inhibitor, is among the first-line recommendations for the treatment of metastatic kidney cancer. The objective of the present study was to describe the benefit of sunitinib on survival and the main adverse effects in patients treated at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital.

Keywords: Kidney Cancer, Sunitinib, metastasis.

Introducción

El carcinoma de células renales es el tumor renal más frecuente según su localización originado en la corteza renal. Los factores de riesgo incluyen el tabaquismo y la obesidad, en muchos casos es asintomático, pero cuando están presentes los síntomas incluyen dolor lumbar, hematuria o una protuberancia palpable en el abdomen. Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer renal son diagnosticados cuando se encuentran cursando una etapa avanzada de la enfermedad, esto influye en la expectativa de vida disminuyendo la tasa de supervivencia global en 5 años a un 12 % si la enfermedad se acompaña de metástasis a distancia. (*American Cancer Society 2020*).

El maleato de Sunitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa multisectorial oral, que ha mostrado actividad en un estudio inicial de pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico (CCRm) refractario a las citocinas. (Robert J et al 2016) La mayoría de los pacientes con CCRm previo a la terapia de primera línea se clasifican en grupos de riesgo pronóstico según la puntuación del International Metastatic Renal Cell carcinoma Database Consortium (IMDC) o el nomograma pronóstico del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center (MSKCC, esto debido a que el estratificar a los pacientes permitirán adaptar mejor el tratamiento ya que según el grupo de riesgo tendrán resultados clínicos distintos bajo el tratamiento.

Materiales y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal; en los pacientes que acudieron a consulta la Unidad Técnica de Oncología desde 01 julio 2015 al 30 junio 2020 con diagnóstico de cáncer renal metastásico (CCRm) que recibieron terapia con Sunitinib. Utilizando la puntuación IMDC para las tablas, test estadísticos para estimar el beneficio según subgrupo de riesgo del paciente.

Diseño y Tipo de la Investigación

Es un estudio descriptivo, correlacional, no experimental, transversal, retrospectivo.

Participantes

Pacientes diagnosticados de cáncer de células renales que recibieron tratamiento con Sunitinib atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IEISS, en el periodo comprendido desde 01 julio 2015 al 30 junio 2020.

Análisis de la información Y Métodos estadísticos

Con la información encontrada en el sistema informático AS400 se identificaron los datos sociodemográficos, inicio, duración y estatus actual de tratamiento y toxicidad asociadas con Sunitinib. Se estratificó a los pacientes

según el modelo del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásicas (IMDC) se identificó la supervivencia y se correlacionó los resultados por subgrupos. A través del análisis estadístico de variables mediante tablas de contingencias, con prueba de asociación de dos variables, utilizando la prueba de Chi Cuadrado y proyección del análisis de la supervivencia mediante el programa SPSS statics 25.

Resultados

Características de la Población

La mediana de edad fue de 60 años (rango 49-70). El antecedente de nefrectomía previa se identificó en el 80.36%, histológicamente predominó el carcinoma de células claras (99.18%). A través del nomograma IMDC se identificó que el factor pronóstico más común fue el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento con Sunitinib (menor 1 año) en el 60.36%. La puntuación de riesgo según IMDC para CCRm estratificó a la población de estudio en los grupos de riesgo favorable 42.86% grupo de riesgo intermedio 24.11% y riesgo pobre el 33.04%. La mortalidad para el grupo de pronóstico pobre fue de 94.6%, del intermedio 74.1% a diferencia del favorable con un 29.2% de pacientes que fallecieron. La supervivencia media estimada fue de 40, 12,5 y 6 meses para los grupos pronóstico favorable, intermedio y pobre respectivamente. El 38,3% de los pacientes en etapa metastásica que recibieron tratamiento con Sunitinib siguen con vida.

Conclusiones

El grupo de riesgo favorable tuvo mayor beneficio en supervivencia en comparación con los otros subgrupos de riesgo por IMDC. La principal toxicidad hematológica grave fue la neutropenia en 14.3%. Las toxicidades gastrointestinales más frecuentes fueron mucositis y diarrea en un 3,6%.

Desde mayo a noviembre 2021 se realizó la extracción de datos, obteniéndose información completa de 112 pacientes los mismos que recibieron tratamiento de primera línea para CCRm. Predominó la población masculina

en un 69,64%, la edad media fue 60 años, aunque el 44% de los diagnósticos se realizaron en edades más tempranas. El consumo de alcohol se identificó en el 33.93% y el hábito tabáquico en el 25.89%. El antecedente de nefrectomía estuvo presente en el 80,36%. En el 90,18% se identificó histología de células claras.

Según el nomograma IMDC se estratificó a los pacientes según los seis factores pronóstico obteniéndose dentro del grupo favorable el 42.86% comparados con el Intermedio y Pobre con 24.11% y 33.045 respectivamente.

La **Tabla 1** presenta los factores pronósticos según nomograma IMDC; el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento (Menor 1 año) fue el principal factor de riesgo encontrado en el 60.36%; seguido del Índice Karnofsky <80% presente en el 50.89%; el valor de la hemoglobina menor a 12 g/dl presente en el 33.64%; la hipercalemia 26.84%; el valor de neutrófilos $>7.0 \times 10^9 / L$ se encontró en el 17.27%, el valor de Plaquetas > 400 mil se identificó en el 12.61%.

De acuerdo al estatus del tratamiento al momento del estudio se concluyó que el 30.36%, presentó deterioro clínico lo cual conllevó a ser derivado para manejo paliativo, el 25,89% realizó progresión a esta línea de tratamiento presentando la necesidad de una segunda línea terapéutica, mientras que el 23.21% continúa hasta el presente bajo tratamiento con Sunitinib, entre otros estatus de tratamiento. Además, se identificó que 61.61% de los pacientes fallecieron mientras que el 38,3% de los pacientes en etapa metastásica que recibieron tratamiento con Sunitinib siguen con vida.

En la **Tabla 2**, se observan a los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib según el grupo de riesgo estratificado por IMDC que proyecta la mediana de supervivencia de acuerdo a la condición del paciente. La mortalidad para el grupo de pronóstico pobre la mortalidad con 94.6% y del IMDC intermedio con 74.1% a diferencia del IMDC Favorable del 29.2% de fallecimiento.

Se indica la relación de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib entre IMDC y condición del paciente (Vivo/fallecido), donde la hipótesis planteada entre las variables, es que no existe relación entre IMDC y condición del paciente fallecido, que al aplicar la prueba del chi cuadrado se obtuvo el valor de 37.3 con el 95% de confianza y nivel de significancia del 5%, siendo este valor superior al valor teórico de 3.84; por lo que se determinó que existe diferencia significativa entre grupo de riesgo favorable medido por IMDC y la condición fallecido frente al IMDC pobre e intermedio y la condición fallecido; corroborándose con la prueba de significancia estadística de valor de p menor a 0.05.

En la **Tabla 3**, se indican los principales efectos adversos identificados en pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib, según sistemas; encontrándose mayormente en los trastornos de la sangre y del sistema linfático presentando como toxicidad grave (grado 3-4) más frecuente la neutropenia 14,3% trombocitopenia con 5,4% y anemia con 3,6%.

En los trastornos Gastrointestinales la toxicidad más frecuente de tipo moderado (grado 2) fue la diarrea y la mucositis estomatitis con 20.5% y 17.9% respectivamente, mientras que en la toxicidad leve se encontró al dolor abdominal (8.9%, Nausea (7.1%) y Dispepsia (10.7%) como frecuentes.

En los Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo se obtuvo que la eritrodisestesia palmo plantar registró una frecuencia de (27.7%) con toxicidad moderada (grado 2) y trastornos de la pigmentación de la piel (14.3%). En cuanto a los trastornos endócrinos con toxicidad leve (grado 1) se identificó hipotiroidismo en el (23.2%); entre otros trastornos.

Dentro de los trastornos generales la toxicidad leve (grado 1) más frecuente fue el edema periférico (16.1%), le siguió fatiga (13.4%), entre otros. En los trastornos vasculares la toxicidad más común de tipo leve y moderada (grado 1-2) fue la hipertensión (9.8%).

Tabla 1. Identificación de los grupos de riesgo pronóstico según nomograma IMDC en los pacientes con cáncer renal metastásico en tratamiento con Sunitinib

Variable	Descripción	No.	%
	Total	112	100.00%
Factores de Riesgo	Karnofsky <80% y	57	50.89%
	Tiempo del Dg. al TTO. (≤ 1 año)	67	60.36%
	Hb < 12 g / dL	37	33.64%
	Hipercalcemia	29	26.85%
	Neutrófilos $>7.0 \times 10^9 / L$	19	17.27%
	Plaquetas > 400mil	14	12.61%
IDMC_P	Favorable	48	42.86%
	Intermedio	27	24.11%
	Pobre	37	33.04%
Estatus del tratamiento	Progresión	29	25.8%
	Abandono	13	11.61%
	Suspende por toxicidad	10	8.93%
	Deterioro clínico. Paliativo	34	30.36%
	Continúa con Sunitinib	26	23.21%
Condición del paciente	Fallece	69	61.61%
	Vivo	43	38.39%

Fuente: Investigación propia. Matriz de análisis de datos

Tabla 2. Pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib según IDMC y mediana de supervivencia de acuerdo a la condición del paciente

IDMC	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA: EN MESES MEDIDA POR IDMC	MORTALIDAD		VIVOS		TOTAL	
		No.	%	No.	%	No.	%
Favorable	40	14	29.2%	34	70.8%	48	42.86%
Intermedio	12.5	20	74.1%	7	25.9%	27	24.11%
Pobre	6	35	94.6%	2	5.4%	37	33.04%
Total						112	100.00%

Fuente: Investigación propia. Matriz de análisis de datos

Tabla 3. Determinación de los principales efectos adversos identificados en pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib, según sistemas.**TOXICIDAD EN ÓRGANOS O SISTEMAS**

		leve		Moderado		Grave		Potencialmente mortal	
Variable		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	9	8.0%	4	3.6%	2	1.8%	2	1.8%
	Neutropenia	25	22.3%	15	13.4%	16	14.3%		
	Trombocitopenia	26	23.2%	9	8.0%	5	4.5%	1	0.9%
	Linfopenia	3	2.7%	3	2.7%	2	1.8%		
	Anemia	29	25.9%	15	13.4%	4	3.6%		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	22	19.6%	23	20.5%	4	3.6%	
	Mucositis estomatitis	18	16.1%	20	17.9%	4	3.6%	1
	Dolor abdominal	10	8.9%	5	4.5%		0.0%	
	Nausea/ vomito	8	7.1%	5	4.5%	2	1.8%	
	Dispepsia	12	10.7%	4	3.6%	1	0.9%	
Trastornos generales	Edema periférico	18	16.1%	3	2.7%		0.0%	
	Fatiga	15	13.4%	11	9.8%	6	5.4%	
	Dolor	4	3.6%	1	0.9%	1	0.9%	
Trastornos vasculares	Hipertensión	11	9.8%	11	9.8%		0.0%	
	Hemorragia SNC		0.0%	1	0.9%	1	0.9%	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano pie	14	12.5%	31	27.7%	5	4.5%	
	Uñas	1	0.9%	1	0.9%			
	Trastornos de la pigmentación de la piel	16	14.3%	7	6.3%			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	3	2.7%					
	Parestesias	1	0.9%					
Trastornos oculares	Trastornos oculares lagrimeo	2	1.8%					
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	26	23.2%	23	20.5%	1	0.9%	
hematológica	Sangrado	9	8.0%	9	8.0%	2	1.8%	

Fuente: Investigación propia. Matriz de análisis de datos

DISCUSIÓN

La identificación de los grupos de riesgo pronóstico según nomograma IMDC en los 112 pacientes con cáncer renal metastásico en tratamiento con Sunitinib; convenimos con los registros de Guida y Le Teuff (2020) en que el factor de riesgo más común presente es el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento (Menor 1 año) el 60.36%, Índice Karnofsky <80% como factor de riesgo relacionado obtuvo el 50.89%; el tiempo; el valor de la hemoglobina menor a 12 g/dL el 33.64%; hipercalcemia 26.84%; Neutrófilos $>7.0 \times 10^9 / L$ el 17.27%, Plaquetas > 400 mil con 12.61%.

Puntuación de riesgo de IMDC para CCR identificó subgrupos de riesgo Favorable con 42.86% comparados con el Intermedio y Pobre con 24.11% y 33.045 de los pacientes respectivamente. El beneficio en sobrevida según el grupo pronóstico de riesgo según IMDC fue para el grupo favorable al identificarse una mortalidad de 29,2% en comparación con los grupos pobre e intermedio con el 94.6%, y 74.1%. Hallazgos similares a los publicados por Rini BI y colaboradores en 2018 en el que los más beneficiados con Sunitinib fueron los grupos de riesgo favorable.

La data de la Base de datos SEER y la Sociedad Americana Contra El Cáncer indican que solo el 12 % de los pacientes con cáncer renal en etapa metastásica sobrevivirán a 5 años. En el presente estudio el 38,3 % de los pacientes en etapa metastásica que recibieron tratamiento con Sunitinib siguen con vida.

La toxicidad hematológica grave (grado 3-4) fue la neutropenia en 14,3% seguido de trombocitopenia con 5,4%, y anemia con 3,6%. La

toxicidad gastrointestinal moderada (grado 2) caracterizada por diarrea y mucositis, estomatitis en un 20.5% y 17.9% respectivamente. Toxicidad leve (grado 1) dolor abdominal 8.9%, Nausea 7.1% y Dispepsia 10.7%. Otros trastornos como el edema periférico (16.1%), fatiga (13.4%), fueron leves. La hipertensión (9.8%) se presentó como un trastorno moderado. En los trastornos de la piel se obtuvo que la eritrodiseptesia palmo-plantar se presentó como una toxicidad moderada en (27.7%) y trastornos como el tinte amarillo en piel en el (14.3%). Nuestros hallazgos son similares a los del estudio publicado en el año 2016 por Rafael Corrêa y colaboradores en el que identificaron que los efectos adversos grado 3 y 4 fueron infrecuentes, pero predominó la hipertensión (12%), trombocitopenia (7%), neutropenia (5%), eritrodiseptesia palmo plantar (síndrome mano-pie 5%).

CONCLUSIONES

Predominó en porcentaje los pacientes estratificados en el grupo de pronóstico favorable, este grupo tuvo mayor beneficio en sobrevida con el uso de Sunitinib en comparación con los otros subgrupos de riesgo por IMDC. Se identificó que el principal factor pronóstico presente en el grupo estudiado fue el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento (Menor 1 año) seguido del Índice Karnofsky <80% los dos presentes en más de la mitad de los pacientes.

De acuerdo a la toxicidad hematológica hubo afectación en las tres líneas celulares en diferente grado teniendo preeminencia la neutropenia. Las toxicidades gastrointestinales más frecuentes fueron mucositis y diarrea.

Laurent Guy, MD, Ph.D., Gwenaëlle Gravis, MD, et al. Sunitinib solo o después de nefrectomía en carcinoma metastásico de células renales August 2, 2018 N Engl J Med 2018; 379:417-427 DOI: 10.1056/NEJMoa180367

2. Robert J. Motzer, MD; Brian I. Rini, MD; Ronald M. Bukowski, MD; et al

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnaud Méjean, MD, Ph.D., Alain Ravaud, MD, Ph.D., Simon Thezenas, Ph.D., Sandra Colas, MD, Jean-Baptiste Beauval, MD, Karim Bensalah, MD, Ph.D., Lionnel Geoffrois, médico, Antoine Thierry-Vuillemin, MD, Ph.D., Luc Cormier, MD, Ph.D., Hervé Lang, MD, Ph.D.,

- JAMA.2016; 295 (21): 2516-2524.doi: 10.1001 / jama.295.21.2516
3. D.L.B.Souza M.M.Bernal. Incidence, Prevalence and Mortality of Kidney Cancer in Spain:nEstimates and Projections for the 1998-2022 Period <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2011.09.003>
 4. Rafael A. Medina López, José M. Conde Sánchez, Carmen B. Congregado Ruiz, Raquel González Resina, Salvador Mármol Navarro, Francisco J. Torrubia Romero Factores pronósticos del carcinoma de células renales. ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS 2009;33(5):575-583
 5. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso, Bielska-Lasota M, Coebergh JW et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-1999: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773-783.
 6. Casciato, D. (2013). *Manual de Oncología Clínica*. Barcelona, España: Wolters Kluwer. p.5.
 7. Diccionario de cáncer [NciAppModulePage]. (2011, febrero 2). Recuperado 4 de diciembre de 2019, de National Cancer Institute website: bit.ly/3x83o30
 8. Bedke, J., Gaurer, T., Grünwald, V., Hegerle, A., Herrmann, E., Hinz, S., ... Miller, K. (2017). Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World Journal of Urology*, 35(2), 179-188. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1868-550>
 9. Calvo, E., Schmidinger, M., Heng, D. Y. C., Grünwald, V., & Escudier, B. (2016). Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 50, 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.002>
 10. Chung, D. Y., Kang, D. H., Kim, J. W., Kim, D. K., Lee, J. Y., Hong, C. H., & Cho, K. S. (2019). Does an Alternative Sunitinib Dosing Schedule Really Improve Survival Outcomes over a Conventional Dosing Schedule in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 11(12), 1830. <https://doi.org/10.3390/cancers11121830>
 11. Flores Aguilar, A. M., Priego Niño, A., Cárdenas Rodríguez, E., Silva Bravo, F., & Teresita Gutiérrez, C. (2016). Cáncer renal metastático, respuesta histopatológica completa posterior a sunitinib. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(3), 168-172. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.009>
 12. Ghosn, M., Eid, R., Hamada, E., Abdel Azim, H., Zekri, J., Al-Mansour, M., ... Farhat, F. (2019). OSSMAR: An Observational Study to Describe the Use of Sunitinib in Real-Life Practice for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Global Oncology*, 5. <https://doi.org/10.1200/JGO.18.00238>
 13. Guía del carcinoma de células renales. (s. f.). Recuperado 5 de diciembre de 2019, de <https://bit.ly/3NMo8Dr>
 14. Guida A., Le Teuff G., Alves C., Colomba E., Di Nunno V., Derosa L., Flippot R., Escudier B., Albiges L. subgrupos de riesgo en pacientes con carcinoma de células renales de células claras metastático. *Oncotarget*. 2020; 11: 4582-4592. Obtenido de <https://bit.ly/3NQWwx8>
 15. Krishna, V. M., Noronha, V., Prabhash, K., Joshi, A., Patil, V., Bhosale, B., ... Tangaonkar, H. B. (2013). Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: A single-center experience. *Indian Journal of Cancer*, 50(3), 268. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.118725>
 16. Loo, V., Salgia, M., Bergerot, P., Philip, E. J., & Pal, S. K. (2019). First-Line Systemic Therapy for Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Critical Appraisal of Emerging Options. *Targeted Oncology*, 14(6), 639-645. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00676-y>

17. Oudard, S., Beuselinck, B., Decoene, J., & Albers, P. (2011). Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 37(3), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.08.005>
18. Bersanelli, M., Iacovelli, R., Buti, S., Houede, N., Laguerre, B., Procopio, G., ... Porta, C. (2019). Metastatic Renal Cell Carcinoma Rapidly Progressive to Sunitinib: ¿What to Do Next? *European Urology Oncology*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.018>
19. Riaz, I. B., Faridi, W., Husnain, M., Malik, S. U., Sipra, Q. U. A. R., Gondal, F. R., ... Kohli, M. (2019). Adjuvant Therapy in High-Risk Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(8), 1524-1534. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.045>
20. Czarnecka, A. M., Brodziak, A., Sobczuk, P., Dendek, C., Labochka, D., Korniluk, J., ... Szczylik, C. (2019). Metastatic Tumor Burden and Loci as Predictors of First Line Sunitinib Treatment Efficacy in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Scientific Reports*, 9(1), 7754. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44226-y>
21. Pilié, P. G., & Jonasch, E. (2019). Durable complete response in renal cell carcinoma clinical trials. *The Lancet*, 393(10189), 2362-2364. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30949-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30949-3)
22. Ghali, F., Patel, S. H., & Derweesh, I. H. (2019). Current Status of Immunotherapy for Localized and Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Oncology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7309205>
23. Jin, H., Zhang, J., Shen, K., Hao, J., Feng, Y., Yuan, C., ... Ma, X. (2019). Efficacy and safety of perioperative appliance of sunitinib in patients with metastatic or advanced renal cell carcinoma. *Medicine*, 98(20). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001542>
24. Martinez Chanza, N., Tripathi, A., & Harshman, L. C. (2019). Adjuvant Therapy Options in Renal Cell Carcinoma: Where Do We Stand? *Current Treatment Options in Oncology*, 20(5), 44. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0639-0>
25. Verbiest, A., Renders, I., Caruso, S., Couchy, G., Job, S., Laenen, A., ... Beuselinck, B. (2019). Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Molecular Characterization of IMDC Risk Groups and Sarcomatoid Tumors. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(5), e981-e994. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.009>
26. Vasileiadis, T., Chrisofos, M., Safioleas, M., Kontzoglou, K., Papazisis, K., & Sdrolia, A. (2019). Impact of sunitinib-induced hypothyroidism on survival of patients with metastatic renal cancer. *BMC Cancer*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5610-8>
27. Shing, F., Castro, J. (2013). Análisis de sobrevivencia de los pacientes con cáncer de células renales en tratamiento con sunitinib en la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo 2007 al primer semestre del 2012. *Revista Waxapa*, 9, 5-10. 2019, diciembre 04, De Medigraphic Base de datos.
28. Rafael, Corrêa Coelho. (2016). Tratamiento con sunitinib en pacientes con cancer de celulas renales avanzado: la experiencia del Instituto Nacional de Cáncer de Brasil (INCA), *Int BRaz J urology*. doi: 10.1590 / S1677-5538.IBJU.2015.0226