

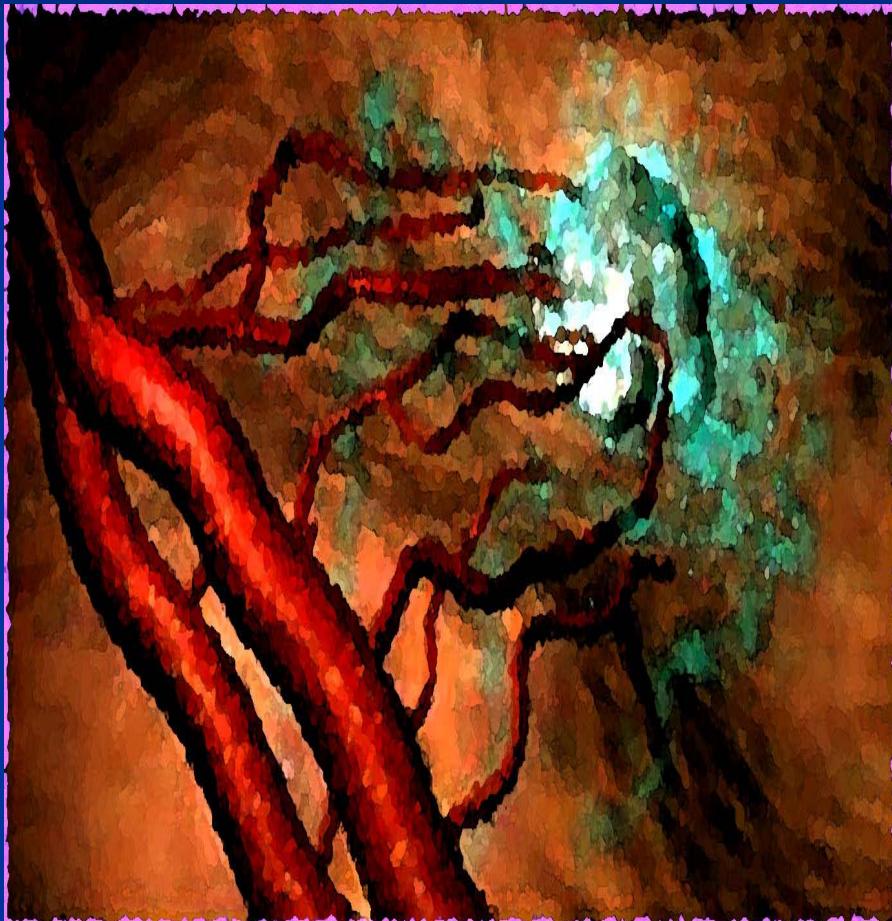
Actualizaciones en cáncer

2006

Terapias dirigidas

DRA. SILVIA AGUSTO

El crecimiento tumoral y las metástasis son angiogénesis-dependiente.



- 1971 - Dr. Judah Folkman:
hipótesis: el crecimiento tumoral
es dependiente de la
angiogenesis
- 1999 - Dr. Richard Klausner,
Director del U.S. National
Cancer Institute designó el
desarrollo de terapias
antiangiogénicas para el cáncer
como prioridad nacional

- Biología de la célula tumoral
- Identificación de genes, proteínas y vías de señalización involucrados en el crecimiento celular tumoral y en la “cascada metastática”
- Señales de transducción: “mensajes” químicos por los cuales las células se comunican

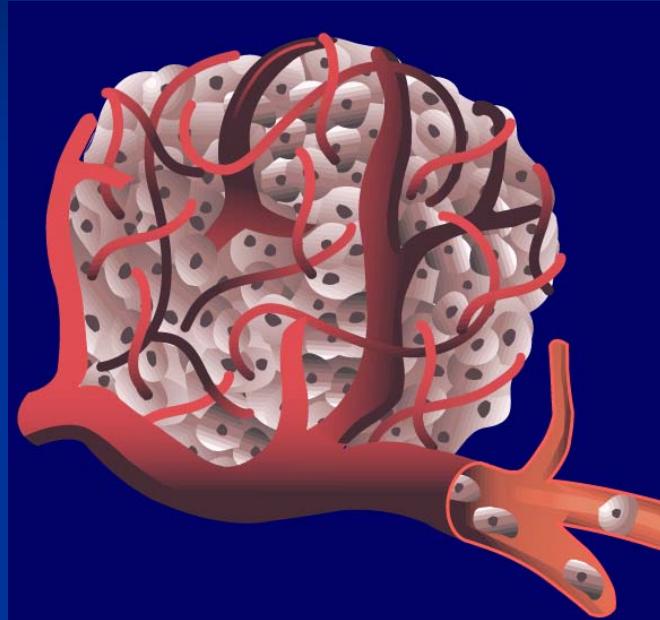


Expresión de receptores amplificados

The Angiogenic Switch



Angiogenic
↔
Switch



Small tumor

- Nonvascular
- “Dormant”

Larger tumor

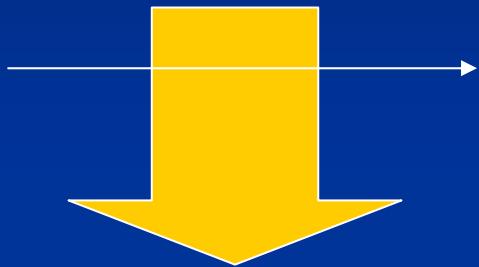
- Vascular
- *Metastatic potential*

ANGIOGENESIS

Mecanismo que contribuye al crecimiento tumoral

Indispensable

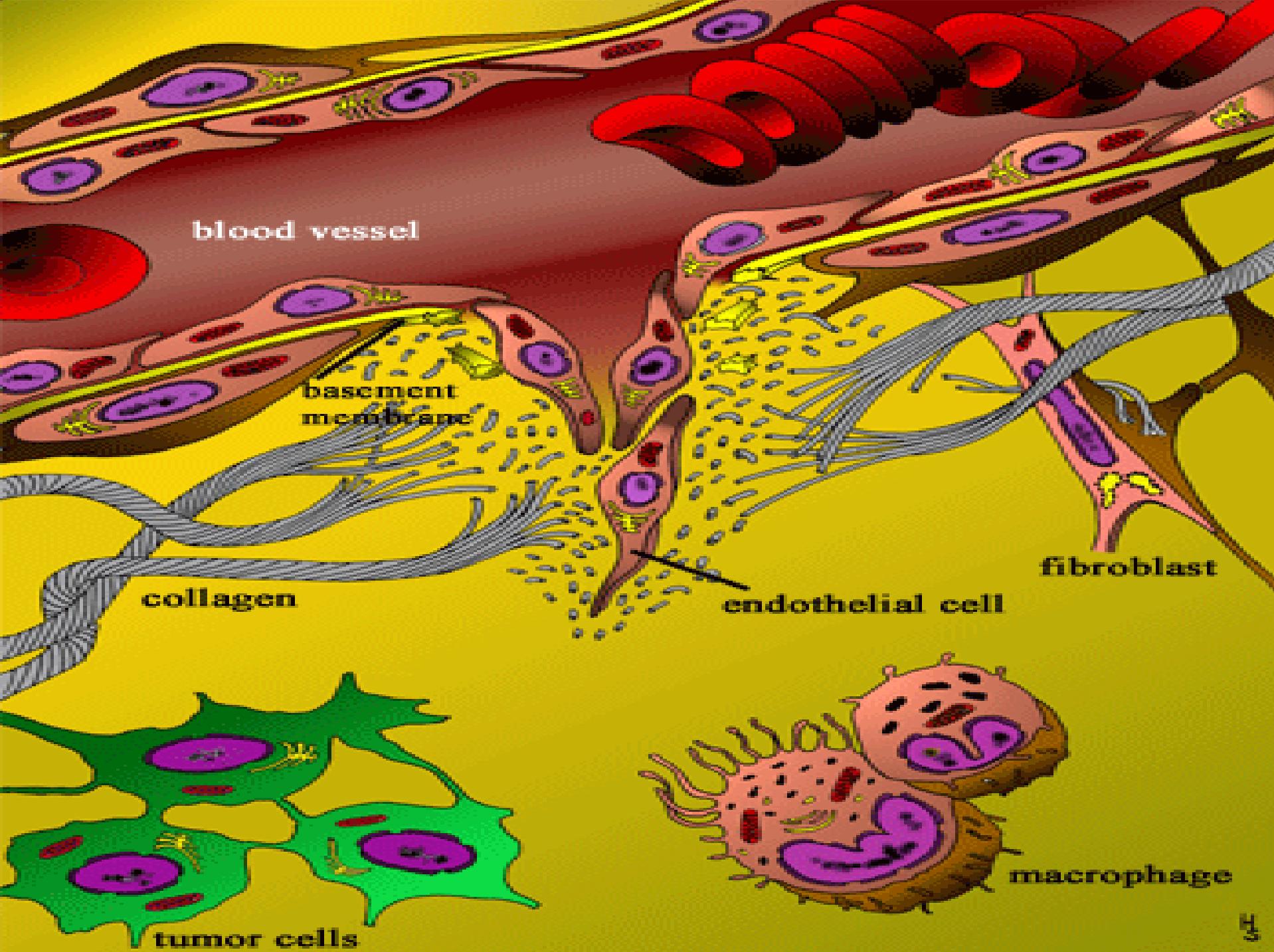
$\geq 1-2\text{mm}$



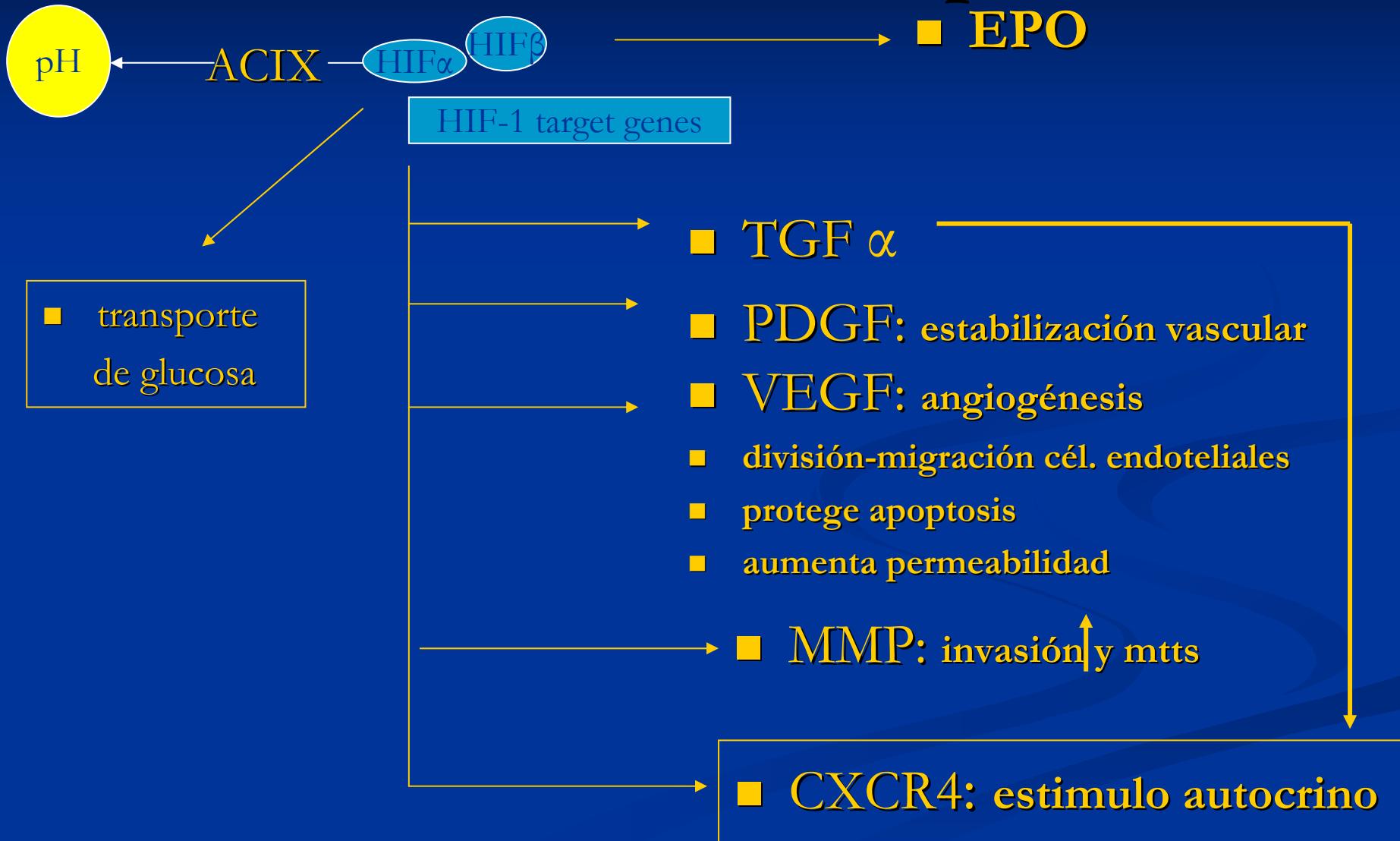
Análisis bioquímico y genético de los tumores

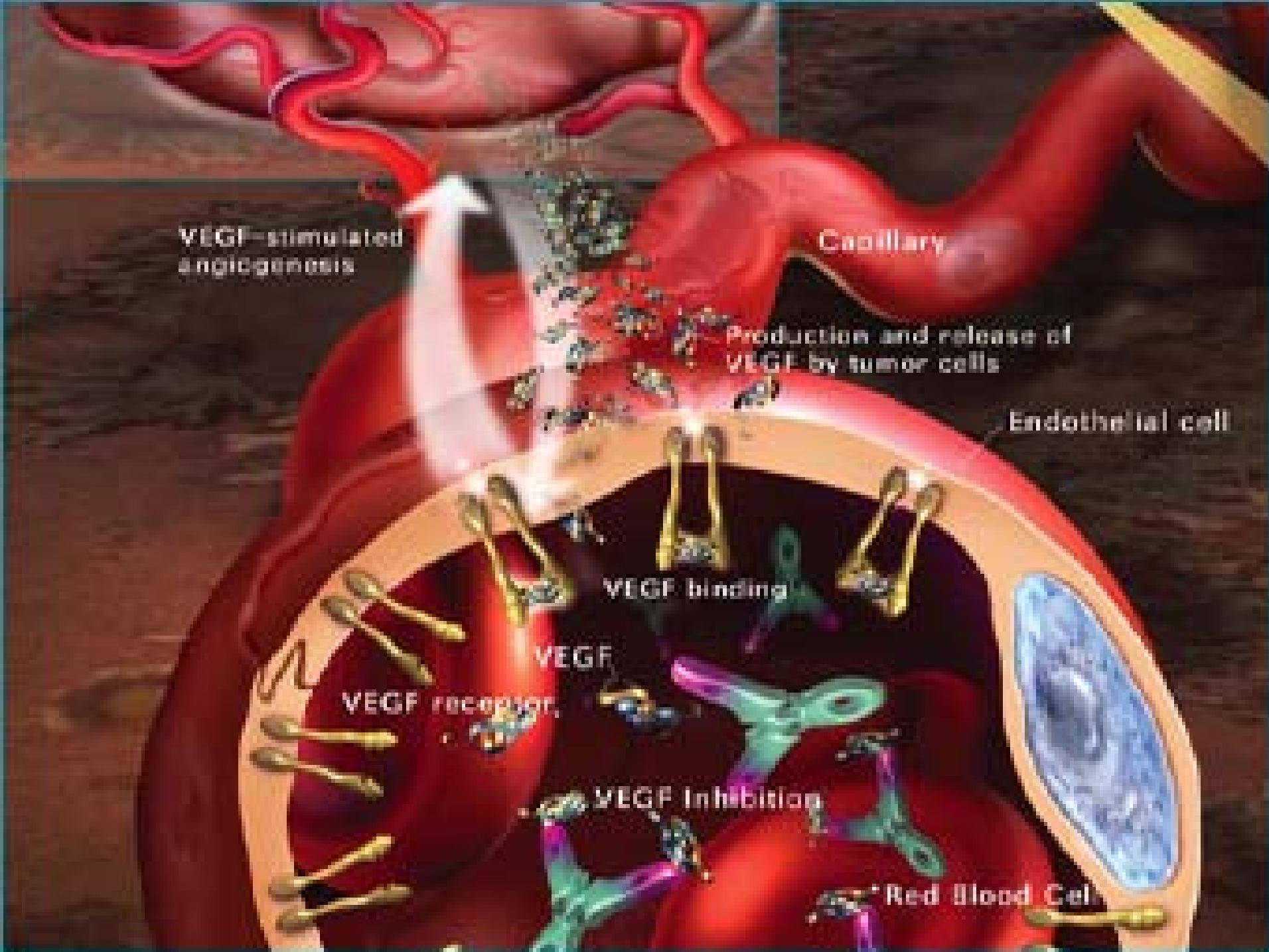
Expresión de receptores modificados

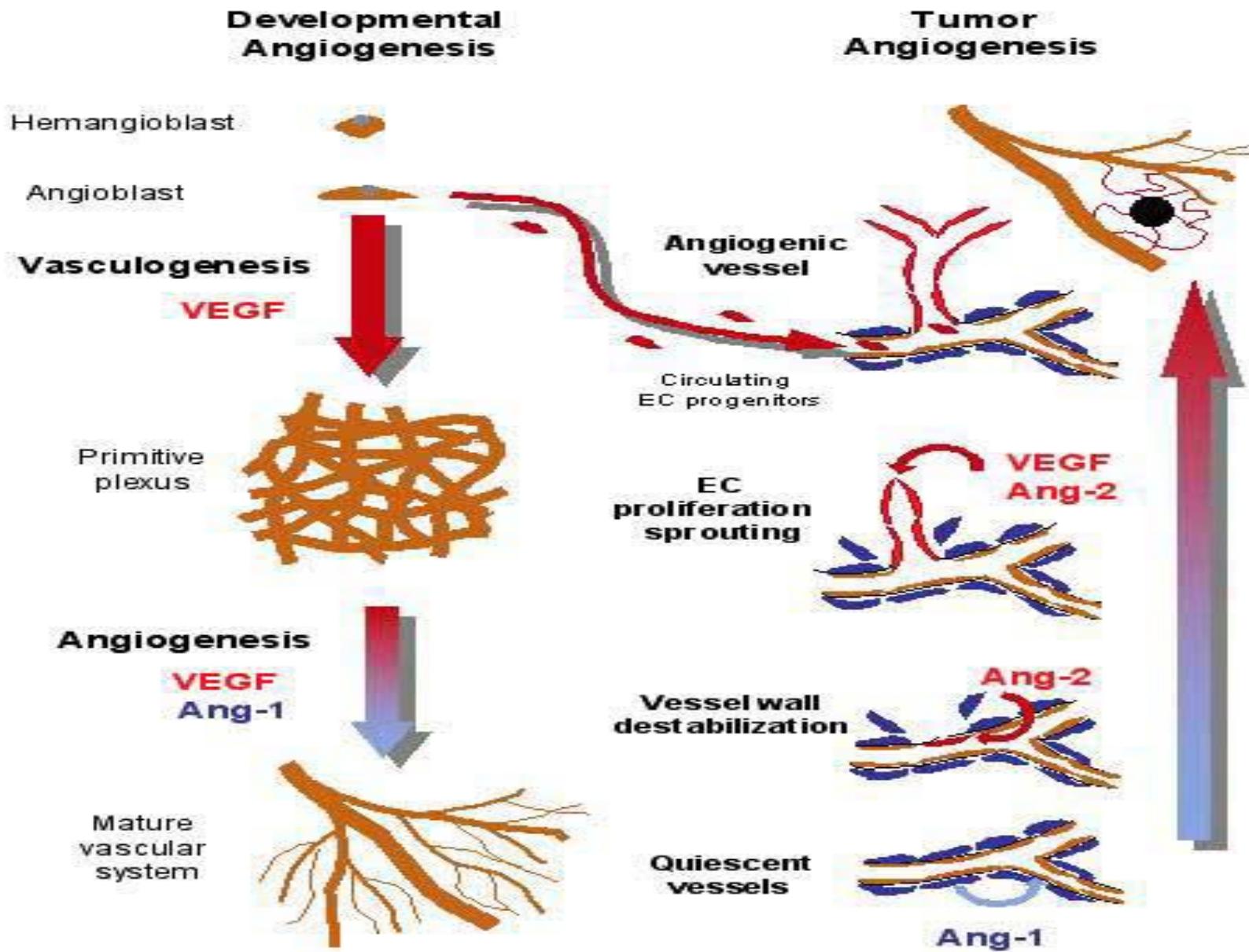




HIF: Elementos de respuesta







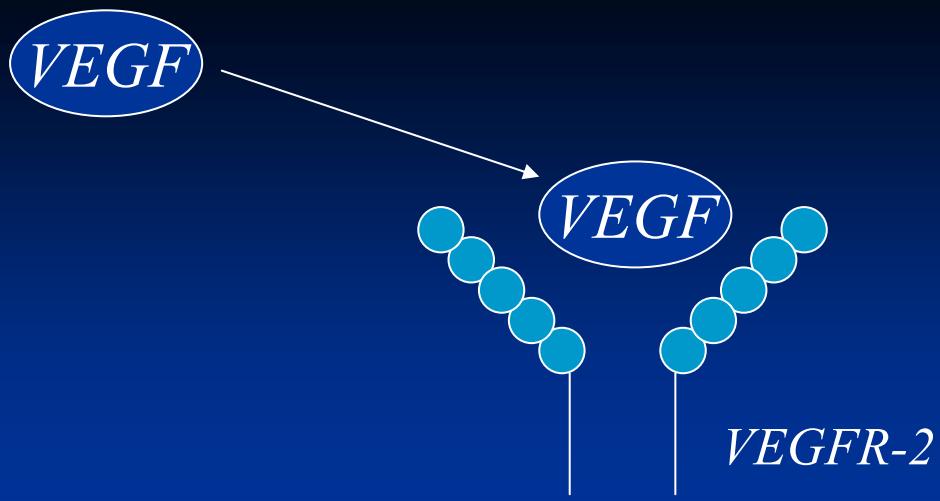
Crecimiento celular descontrolado

Comportamiento antiapoptótico

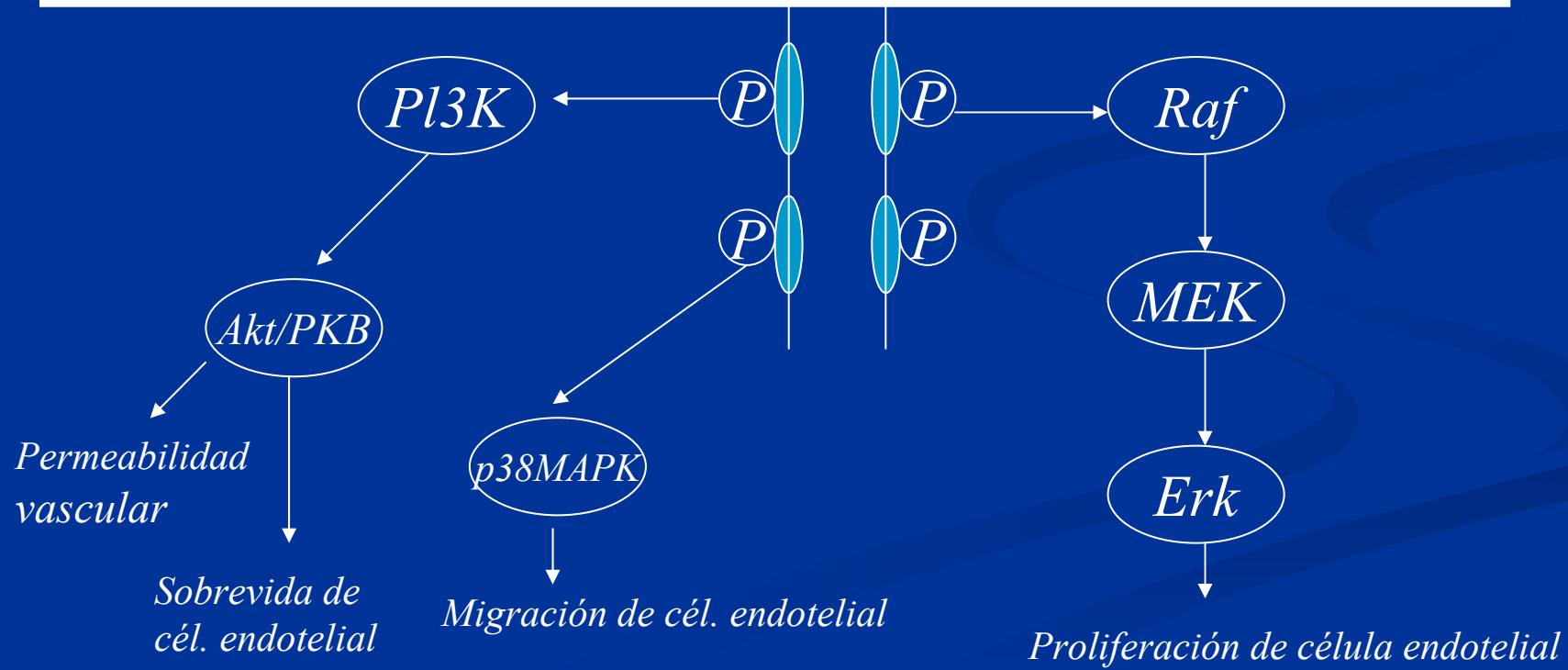
Producción de nuevos vasos (neoangiogénesis)

■ receptores Estímulo autocrino ■ factores

Invasión de tejidos vecinos



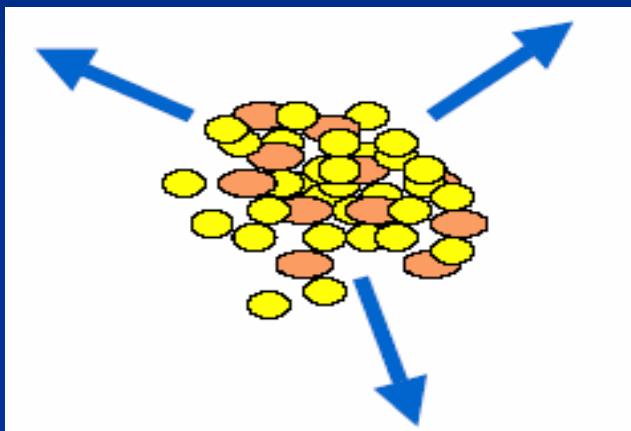
*MEMBRANA PLASMÁTICA DE LA
CÉLULA ENDOTELIAL*



La búsqueda del “switch” crítico en cáncer



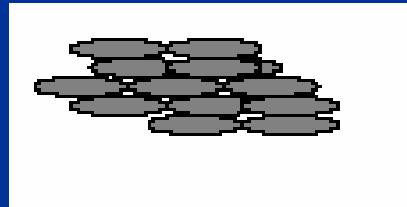
ON



Sobrevida y crecimiento de células tumorales

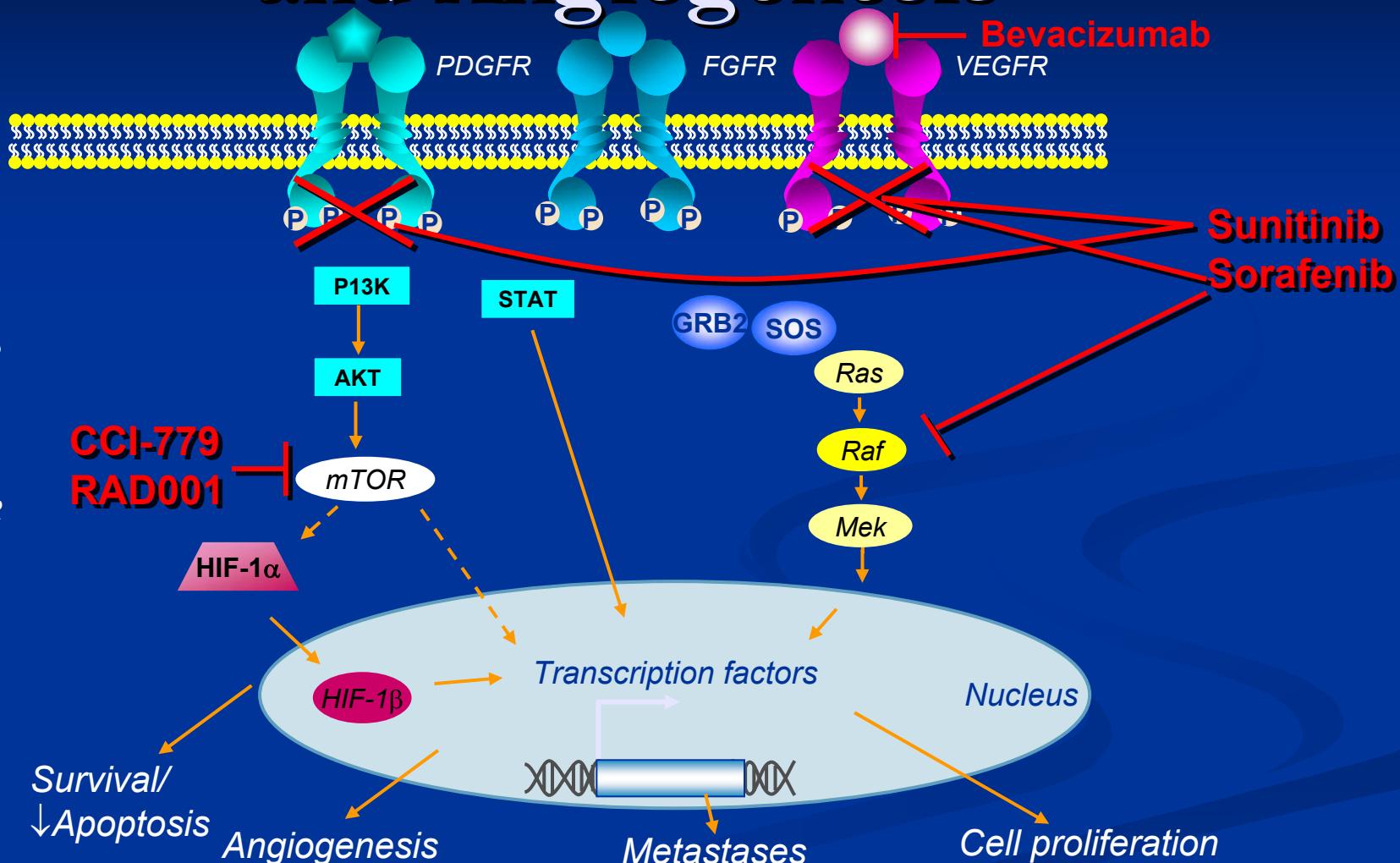


OFF



Freno del crecimiento celular y regresión

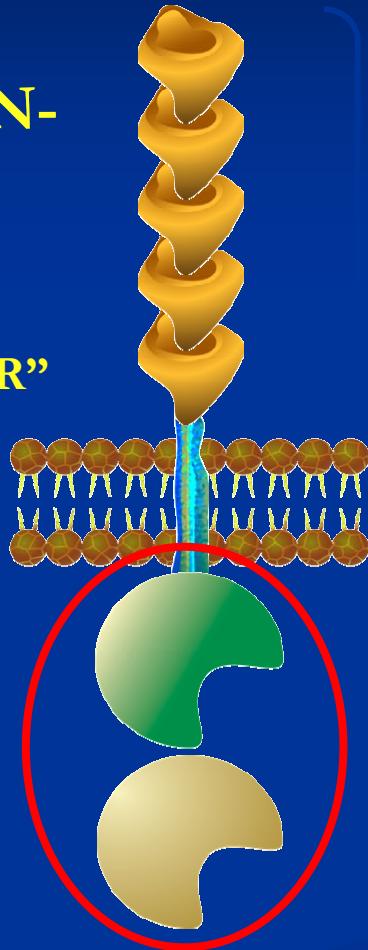
Targets in Cellular Proliferation and Angiogenesis



Estructura del receptor c-Kit

♦RECEPTOR TIROSIN-
QUINASA

“INHIBE EL INTERRUPTOR”



- Dominio.Extracelular
- Lugar de unión al SCF
- 5 dominios IgG

Membrana
celular

Dominios
tirosinquinasa

sítios de
autofosforilación

↑ ♦proliferativas
♦diferenciación
♦apoptosis

A través de una inhibición competitiva del sitio de unión ATP, sunitinib inhibe la actividad de la TK impidiendo la transferencia del fosfato desde ATP a los residuos de tirosina en las proteínas diana, evitando el inicio de una cascada de señales descendente:

Taylor and Metcalfe. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14:517.

SUNITINIB (SU11248)

SUTENT

NUEVA TECNOLOGÍA
PRODUCTO INNOVADOR

SUNITINIB

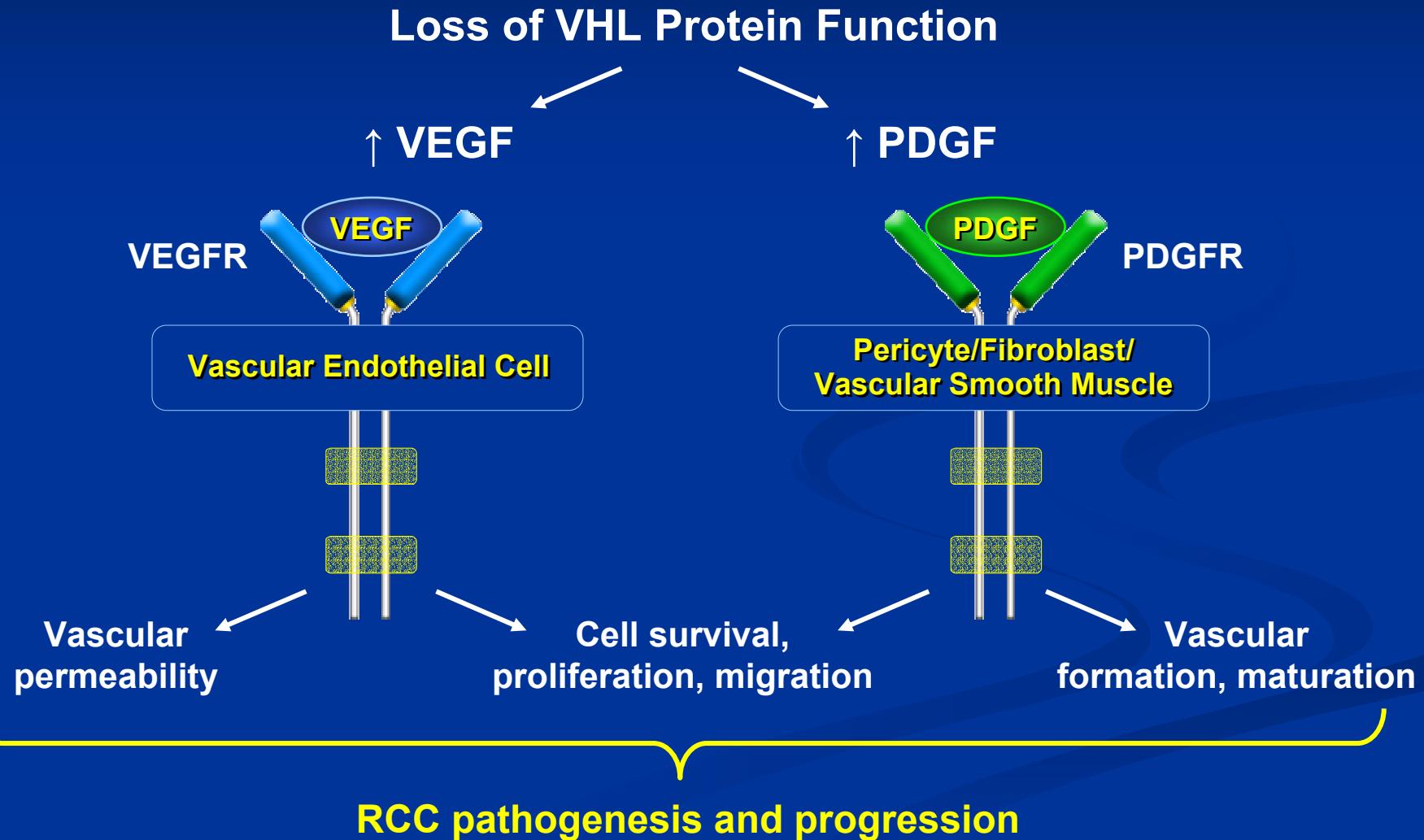
- Dirigido a múltiples blancos
- Amplio potencial de actividad, en tumores resistentes a terapéuticas hasta aquí conocidas
- Con actividad potencial para múltiples patologías
- Eficacia como agente simple.
- Toxicidad clínicamente manejable y aceptable.
- Vía de administración oral.

Mecanismo de acción

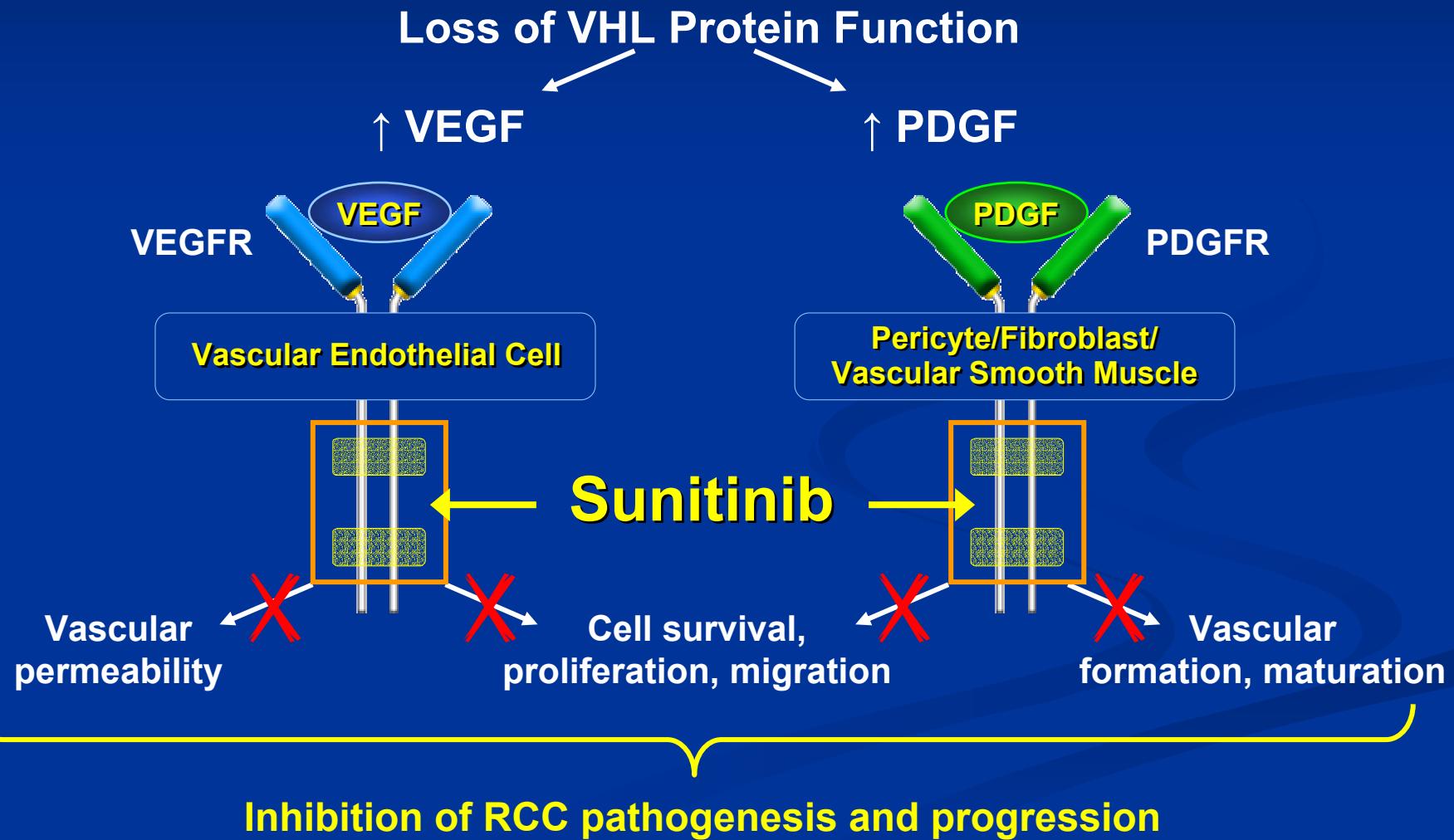
MULTI-TARGETED INHIBIDOR TYROSINE KINASE AGONISTA SELECTIVO

- VEGFR (cél. linfáticas y endoteliales)
 - 1: organización de canales vasculares, SEÑUELO
 - 2: CRUCIAL, prol. y diferenciación de cél. Hemato. y endot.
 - 3: endotelio linfático
- PDGFR a y b (soporte de los pericitos)
- Blanco RTK Tumorales
 - cKIT
 - CSF-1R,
 - FLT-3 y RET

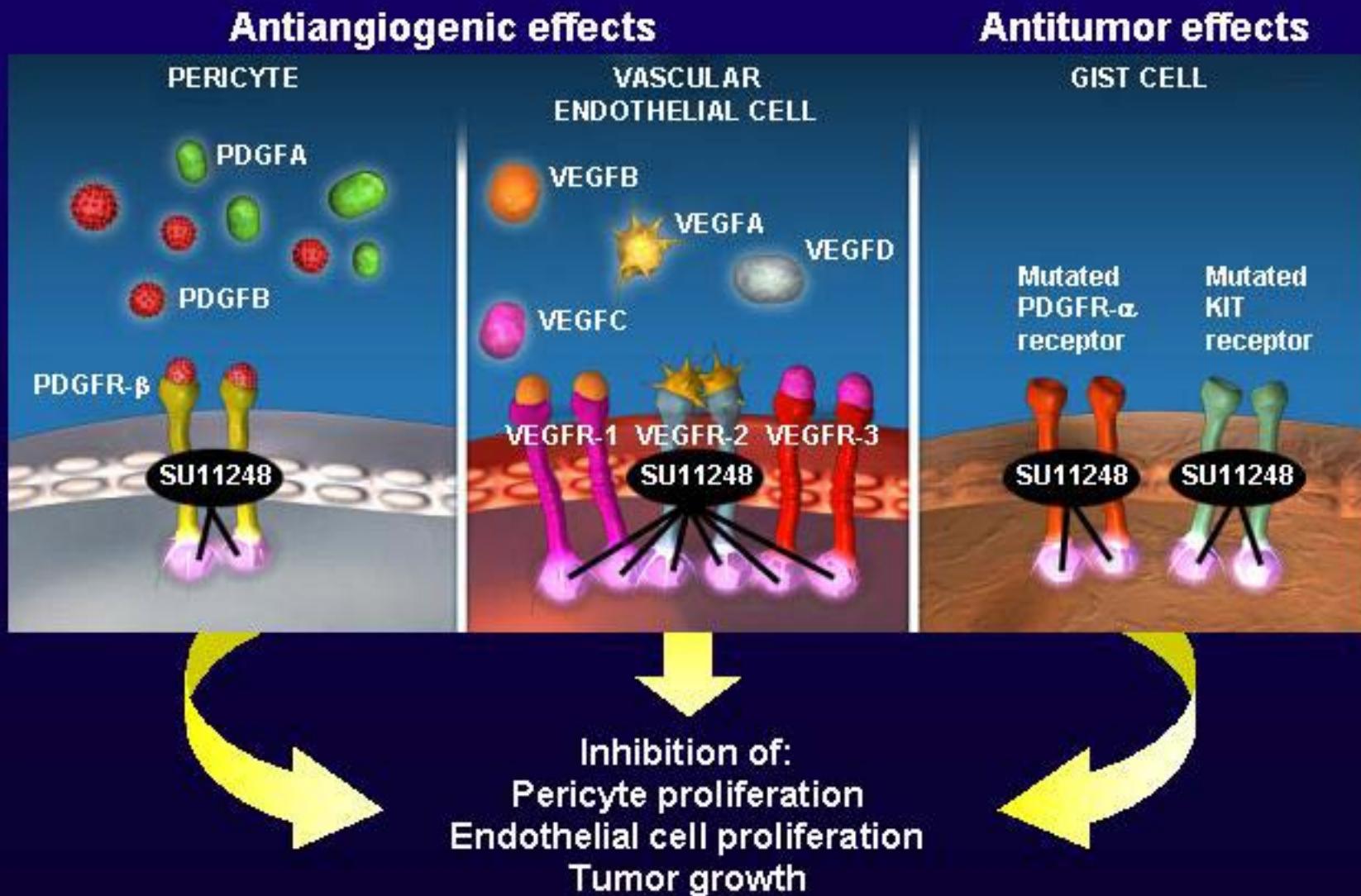
Sunitinib: Mecanismo de Acción en RCC



Sunitinib: Mecanismo de Acción en RCC



SU11248 Blocks Key RTK Targets in GIST



Sunitinib

■ (-)ANGIOGÉNESIS

- Induce a la apoptosis
- Inhibe el crecimiento tumoral

■ (-)PERMEABILIDAD

Disminuye presión intersticial e intratumoral

- Disminuye probabilidades de metástasis
- Aumenta la actividad de la quimioterapia
- Disminuye el escape de anticuerpos antitumorales

■ Regresión vascular: aumento de necesidad de oxígeno
mayor sensibilidad radiante

■ (-)CÉLULA ENDOTELIAL LINFÁTICA

- Disminuye probabilidades de metástasis

■ AUMENTA LA RESPUESTA INMUNE

- Vegf inhibe la maduración de células dendríticas

Sunitinib: Indicaciones en Desarrollo

- Mama,
 - sarcoma no GIST
 - NSCLC
 - cáncer colon-rectal
 - tumores endocrinos
 - melanomas
 - cáncer prostático
 - cáncer de tiroides
- COMBINACIÓN: mayores efectos aditivos.

Futuros estudios

Docetaxel, Folfiri, Folfox, Capecitabine, Doxorubicin/Epirubicin Cisplatino

Futuras investigaciones:

Herceptin, Paclitaxel, Exemestane, Irinotecan, CDDP/Gemcitabine,
Tarceba, Alimta, Carbo/Paclitaxel.

Sunitinib

DOSIS: 50 MG DÍA

ESQUEMA 4/2: Por 4 semana con 2 de descanso

“Proporcionó el mayor período de exposición al fármaco en el rango terapéutico >50 ng/ml definido en las fases preclínicas, con un perfil de seguridad aceptable”

PRESENTACIÓN:

cápsula contiene maleato de sunitinib

12.5 mg- 25 mg- 50 mg

CONTROLES

- Test bioquímico completo.
 - Hemograma (Cada 15 días)
 - Hepatograma
 - Lipasa, amilasa
 - Ionograma c/ fosfato, acido úrico
 - Función tiroidea
 - Función renal
- FEV, Ecocardiograma, ECG.(cada 2 ciclos en pacientes sin antecedentes patológicos)

CUIDADOS

COMBINACIÓN CON DROGAS

- INDUCTORES CYP3A4: (disminuyen las concentraciones)
 - DEXAMETASONA
 - FENOBARBITAL
 - CARBAMACEPINAS
 - RIFAMPICINA
- INHIBIDORES CYP3A4: (aumentan las concentraciones)
 - KETOCONAZOL
 - VARICONAZOL
 - CLARITROMICINA

Sunitinib: Efectos Adversos

■ GENERALES

- FATIGA
- LETARGIA, ASTENIA
- ARTRALGIAS Y MIALGIAS
- EDEMA, GLOSODINIA
- DOLOR DE CABEZA
- FIEBRE
- EPISTAXIS Y HEM. SUBUNGUEALES.

■ FANERAS

- SEQUEDAD Y PIGMENTACIÓN DE PIEL
- CALLOSIDADES Y GRIETAS
- DESPIGMENTACIÓN DE CABELLO
- SÍND. PIE-MANO (RASH Y AMPOLLAS)
- ERITRODISTESIAS.

Sunitinib: Efectos Adversos

■ GASTROINTESTINALES:

- DIARREA, CONSTIPACIÓN
- NAUSEAS, VÓMITOS
- DISPEPSIA
- MUCOSITIS
- ↑AMILASA Y LIPASA
(pancreatitis <1%, frente a síntomas discontinuar)
- TRANSAMINASAS, FAL, BIL

■ ENDOCRINOLÓGICOS

- HIPOTIROIDISMO
- ALTERACIONES EN EL TEST CORTISOL SIN MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Sunitinib: Efectos Adversos

■ CARDIOLÓGICOS

- HTA (Monitoreo: $\geq 200 - 110$: discontinuar e iniciar tto. Antihipertensivo standart)
- ↓ FEV (Monitoreo al inicio e intermedio)
 - Discontinuar frente a manifestaciones clínicas de ICC
 - Discontinuar ó reducir dosis
 - FEV: $< 50\%$ y $> 20\%$ del valor inicial
- PROLONGACIÓN DE QT.
- EDEMAS PERIFÉRICOS

■ HEMATOLÓGICOS:

Monitoreo

- PLAQUETOPENIA
- LEUCOPENIA
- NEUTROPENIA.

OTROS

- EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS (2%)
- CONVULSIONES (<1%)
- HIPOFOSFATEMIA, HIPERURICEMIA, HIPOKALEMIA, HIPERNATREMIA

Sunitinib: Indicaciones

APROBACIONES FDA Y ANMAT

(estudios fase 2 y 3)

- CÁNCER DE RIÑON AVANZADO (vs. Interferón)
 - 1^a LÍNEA
 - 2^a LÍNEA: Resistentes, intolerancia ó progresados a citoquinas
- GIST (vs. Placebo)
 - 2^a LÍNEA: Resistentes, intolerancia ó progresados a 400 mg de imatinib

Sunitinib en GIST

- SU11248 puede revertir la resistencia a imatinib en GIST
- Estructuras mutadas de kinasas o vías de “señalización” celular alternativas pueden ser sensibles a SUTENT
- Inhibición simultanea de varias vías de “señalización” por SUTENT pueden
 - Conducir a remisiones objetivas
 - Postergar la recaída

Sunitinib en GIST

Fase I/II

- Diseño del estudio
 - 2da-línea en pts. resistentes a imatinib
 - 97 pts. Enrolados
- Tres esquemas de administración diaria
 - 4 semanas on, 2 semanas off (n = 57)
 - 2 semanas on, 2 semanas (n = 33)
 - 25 mg (6), 50 mg (23), 75 mg (4)
 - 2 semanas on, 1 semana off (n = 7)

Objetivos del estudio

- Primarios: seguridad y tolerancia:
Tolerabilidad 10-12% de los pacientes, reportaron eventos adversos grado 3-4 Fatiga y Dolor abdominal
- Secundarios: RR, EE > 6 meses

Sunitinib en GIST: (fase I/II)

■ Respuesta Objectiva y Beneficio Clínico:

- TAC: 97 Pts Evaluables para Respuesta

Respuesta parcial

7 (8%)

Enfermedad estable

53 (58%)

→ SD > 6 months: 37%

Global
60 (65%)

TTP

34 sem.

- ¹⁸FDG-PET: 39/92 Pts evaluables para respuesta (disminución de avidez tumoral por ¹⁸FDG-PET) reducción del metabolismo de la glucosa en Rta.

Respuesta 28 (72%)

No Respuesta 11 (28%)

Sunitinib en GIST

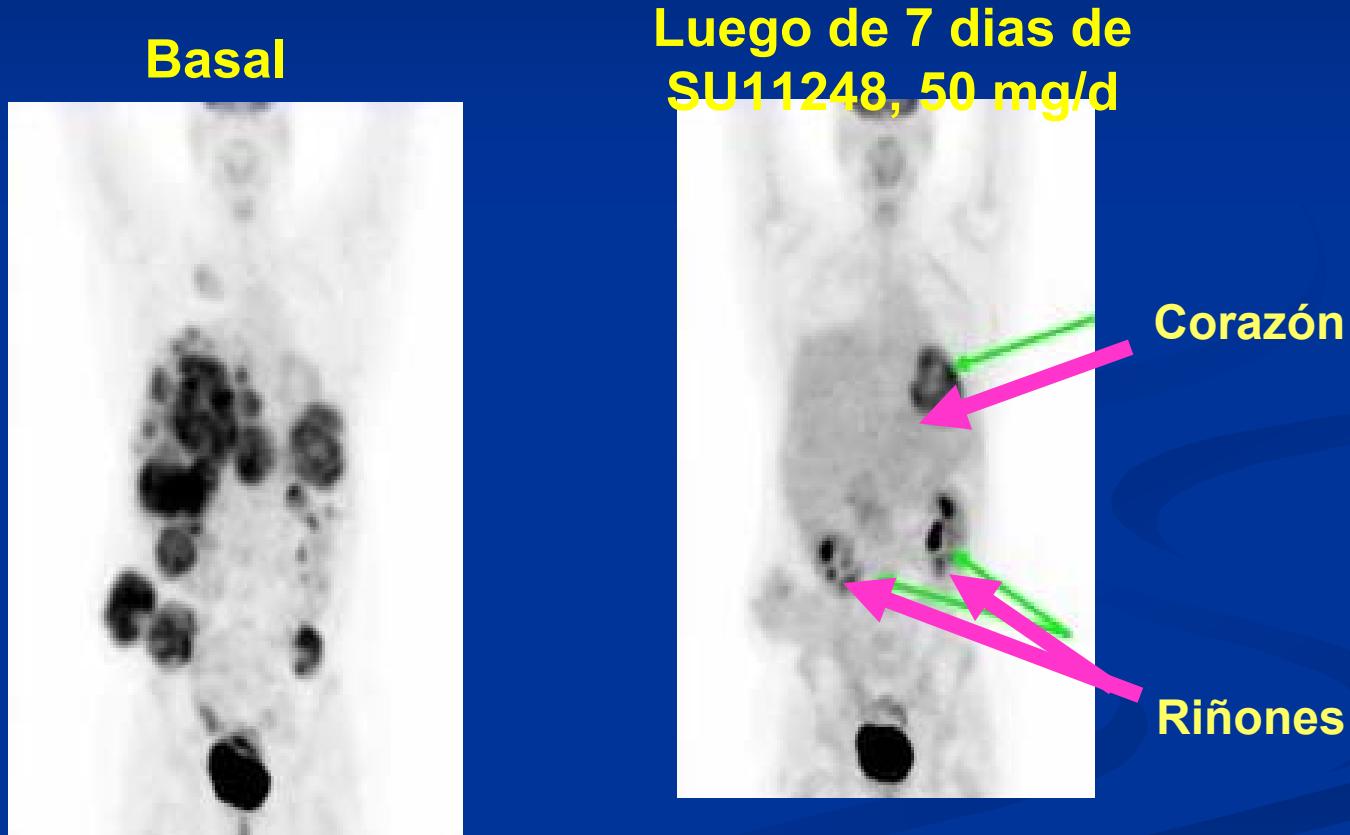
Estudio de continuación

- 32 pts. con RP o EE>6 meses fueron enrolados en un estudio de continuación
 - 15 pts. siguen en el estudio sin Prog. luego de una mediana de seguimiento de >1.5 años
- Las mutaciones de pts que continúan en el estudio

Mutación	Pts
Salvaje*	3
Exon 9*	5
Exon 11-13	2
Desconocido	5
Exon 16-17	R

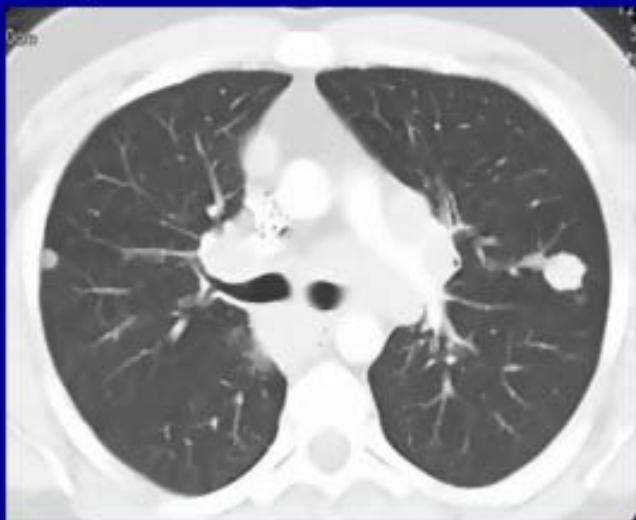
- La tolerancia no ha variado desde la fase I/II del estudio

Sunitinib y respuesta a ^{18}FDG -PET en GIST con Resistencia Primaria a Imatinib (nunca respondió)

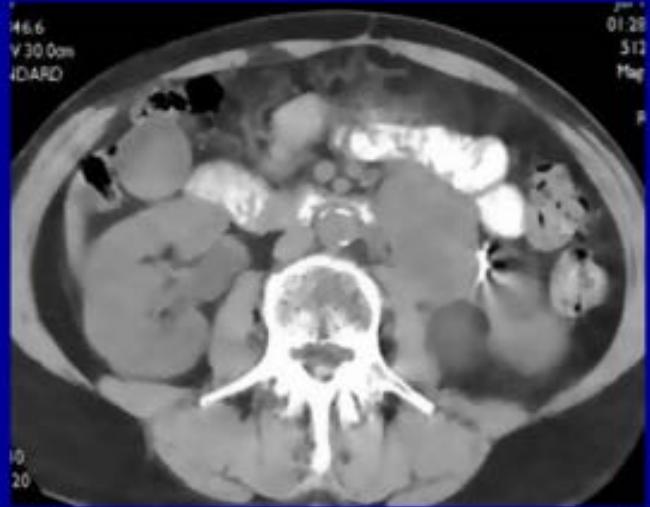


Two Types of Response Observed

1-Shrinkage



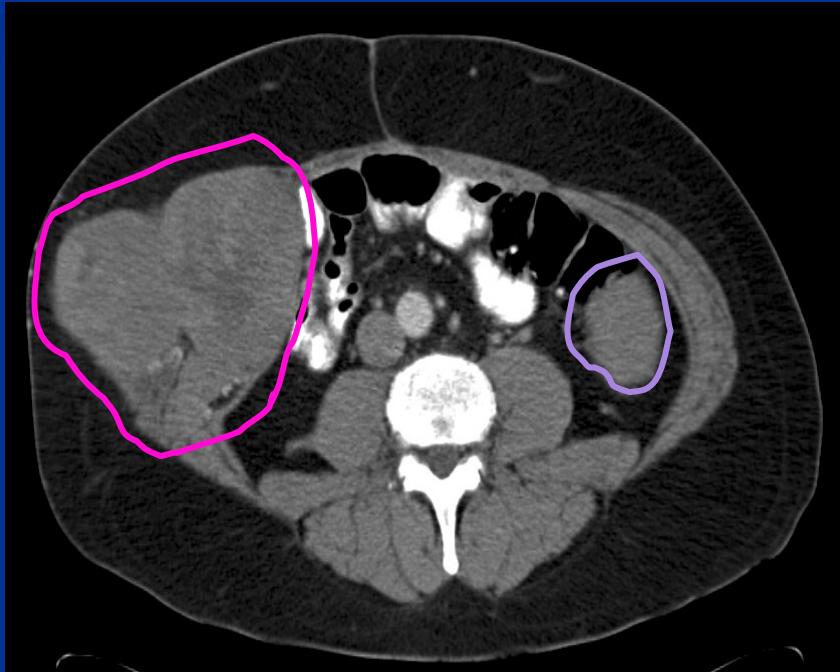
2-Central Necrosis



GIST metastásico: Respuesta Temprana al Sunitinib

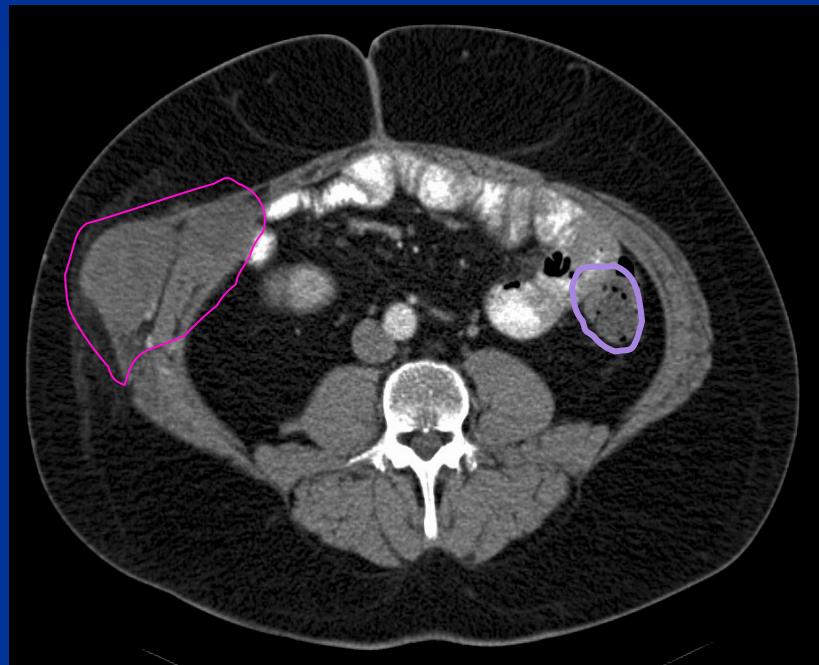
Paciente con RESISTENCIA PRIMARIA
a Imatinib

Basal



2 Abril 2002

Luego de > 1 año de SU11248



21 Abril 2003

Sunitinib en GIST: Fase III Study Design

Randomized, multicenter trial conducted at 56 sites in US, Australia, Europe, and Asia (Singapore)

■ Randomized 2:1 vs placebo

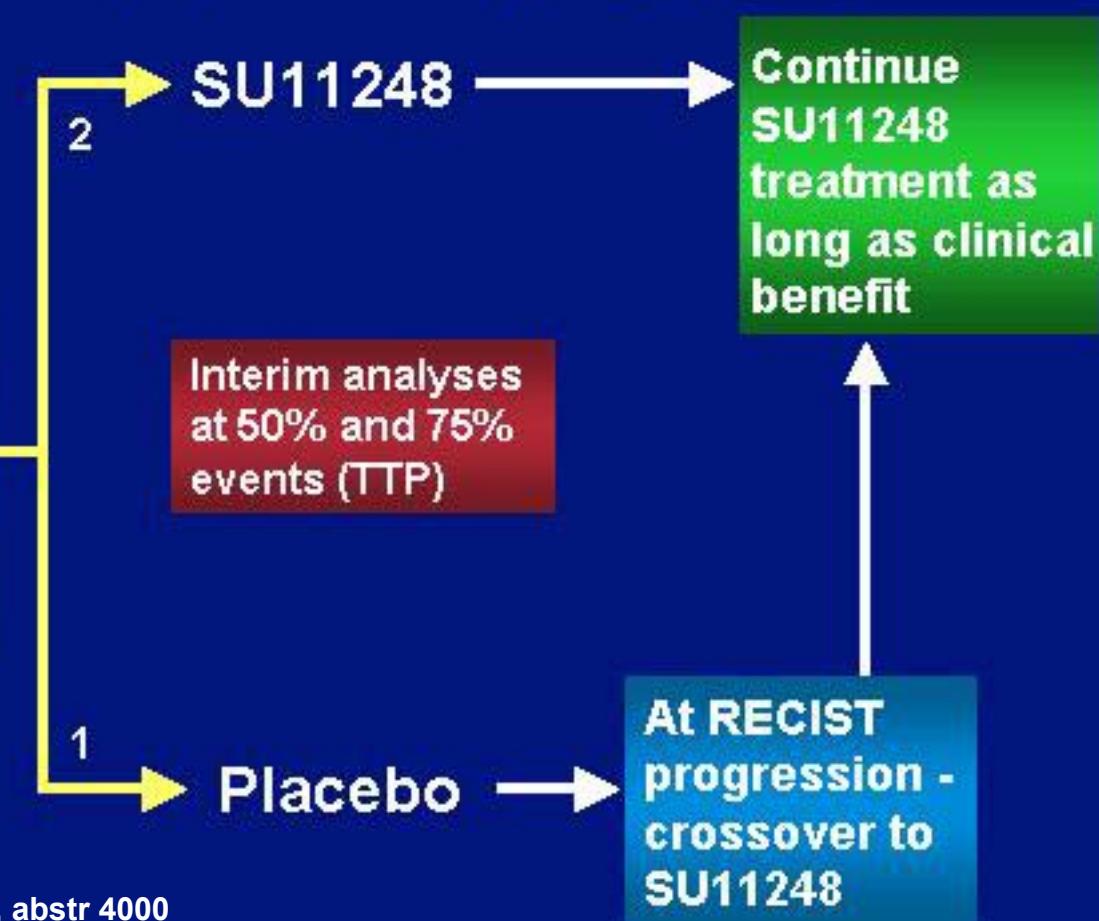
■ n = 357

■ Primary endpoint is TTP

Randomization

Stratified by:

- Primary or secondary resistance ($>/<6$ mo) or intolerance to imatinib
- Baseline pain score (McGill 0 vs. 1)⁺



Sunitinib en GIST

Fase III: Crossover

- Pts. que rompieron el ciego al momento de definirse la progresión por criterios RECIST

- Se les ofreció SUNITINIB a los que recibían placebo
 - 59 pts. fueron cruzados a SU11248
 - 10% tuvieron RP según la evaluación de los investigadores

El crossover fue incluido
en el análisis de sobrevida

- Los pts. en SU11248 continuaron en tratamiento si tenían beneficio clínico
- 20 pts. han continuado hasta progresión

Sunitinib en GIST

Respuesta objetiva (%)

	SU11248 (N=207)	Placebo (N=105)
Respuesta parcial	8	0
Enfermedad estable	58	50
Progresión	20	39
No evaluable (tempranos o faltantes)	14	11

Sunitinib en GIST

Conclusiones

■ Mayor TTP y sobrevida estadísticamente significativas

TTP incrementó en 4 veces

Sunitinib vs. control ($p < 0.00001$) 6.3 vs 1.5 meses

*El beneficio de SU11248 puede ser subestimado por el crossover

SU11248 es activo en pts con GIST resistente
ó intolerancia a imatinib

Reduce riesgo de progresión: 67% ($p < .0001$)

Sunitinib en GIST

*Solo el 50% de los pacientes quienes progresan a 400 mg de Glivec serán candidatos a la escalación de dosis con 800 mg por previa intolerancia a 400 mg.

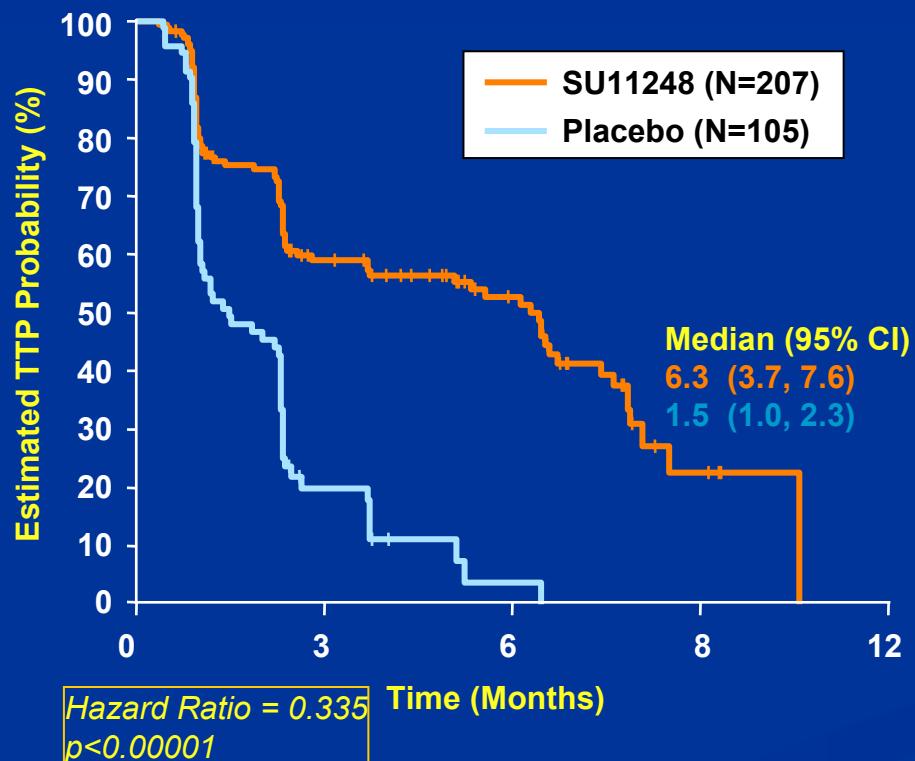
	IMATINIB 800 MG	SUNITINIB
PR :	3%	7,7 %
SD:	9,5%	17,4% (sostenida ≥ 22sem.)
PFS:	2,7 meses.	6,3 meses

Sunitinib en GIST

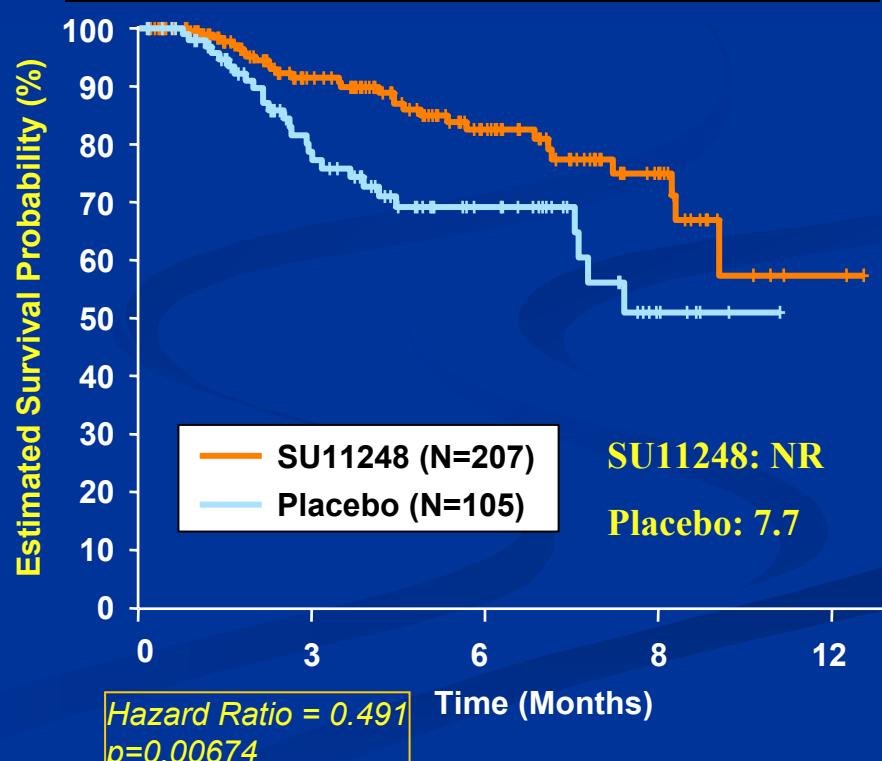
Eficacia en estudio registrado

*Multicenter Trial Conducted in 56 Sites Worldwide, Gleevec/Glivec
Refractory Patients Randomized to SU11248 or Placebo*

Time to Tumor Progression



Overall Survival



Sunitinib en GIST

Tolerabilidad* en 97 Pts. con GIST

	EA (Gr 1-2)	EA serios (Gr 3-4)
Fatiga	56%	10%
Diarrea	49%	7%
Nausea	36%	4%
Decoloración dérmica	40%	0
↑Lipasa asintomático	13%	13%
Mucositis	28%	3%
Hipertensión	12%	17%
Síndrome mano-pie	33%	7%

*Eventos adversos en > 10% of patients.

Demetri. ASCO Virtual Meeting 2005. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed June 28, 2005.

Sunitinib: Cáncer de riñón

	Referencias	N	Tasa de Rta (%)
Sunitinib segunda línea			
Trial 1	Motzer et al ¹	63	40%
Trial 2	Motzer et al ²	106	39%
Convencional segunda línea			
Citoquinas	Escudier et al ³	113	3%
Varios (dato histórico)	Motzer et al ⁴	251	4%
Convencional primera línea			
Interferon-alfa	Motzer et al ⁵	463	11%
High-dose Interleukin-2	Fyfe et al ⁶	255	14%

¹JCO 2006;24:16-24; ²ASCO 2005; Abs 4508; ³JCO 1999;17:2039-2043;

⁴JCO 2004;22:454-463; ⁵JCO 2002;20:289-296; ⁶JCO 1995;13:688-696

Sunitinib: Cáncer de riñón

fase II

DISEÑO: Brazo simple, multi- céntrico, aprobado por IRB . Endpoint primario: tasa de respuesta global.

Resultados : Mejor respuesta por RECIST	Estudio 1 (014) N (%) supportive	Estudio 2 (1006) N (%) piloto
Pacientes	63	105
Respuesta global	25(40)	41(39)
RC	0	1
RP	25(40)	40(38)
Estables ≥ 3 meses	18(28)	25(23)
Progresión	16(25)	33(31)
No evaluables	4(6)	7(7)

Sunitinib: Cáncer de riñón (fase II)

Aspectos de las respuestas

Sobrevida media: (estudio2)

16.4 meses

Duración media de la RP

12.5 meses (r 2.3-19.4 m)

Sobrevida libre de progresión

8.2 meses (r 14.8-2.1 m)

Sunitinib: Cáncer de riñón (fase II)

Aspectos de las respuestas (estudio 1 + 2)

REPUESTA	ANALISIS(168)
Respuesta global	71 (42)
Respuesta completa	1 (1)
Respuesta parcial	70 (42)
Enf. Estable (≥ 3 meses)	41 (24)
Enf. Estable (3 meses)	56 (33)
No evaluable ó prog.	

Terapia Citokinas en fase III

	Regímenes	N	% Response	SV Benefit
MRCRCC ¹	IFN	174	14%	Yes
	MPA*	176	2%	
Gordon et al ²	IFN	169	8%	No
	IFN + Thalidomide	175	3%	
Negrier et al ³	IL-2	138	7%	No
	IFN	147	8%	
	IL-2 + IFN	140	19%	
Yang et al ⁴	High dose IL-2	96	21%	No
	Low dose IL-2	92	11%	
	SQ IL-2	93	10%	

¹Lancet 1999;353:14; ²ASCO 2004, Abs 4516; ³NEJM 1998;338:1272; ⁴JCO 2003;21:3127; *Medroxyprogesterone

Fase 3 Randomizado Sunitinib malate (SU11248) versus Interferon-alfa Primera línea

RJ Motzer, TE Hutson, P Tomczak, MD
Michaelson, RM Bukowski, O Rixe, S
Oudard, ST Kim, CM Baum, RA Figlin
and the SU11248 Study Group

Sunitinib

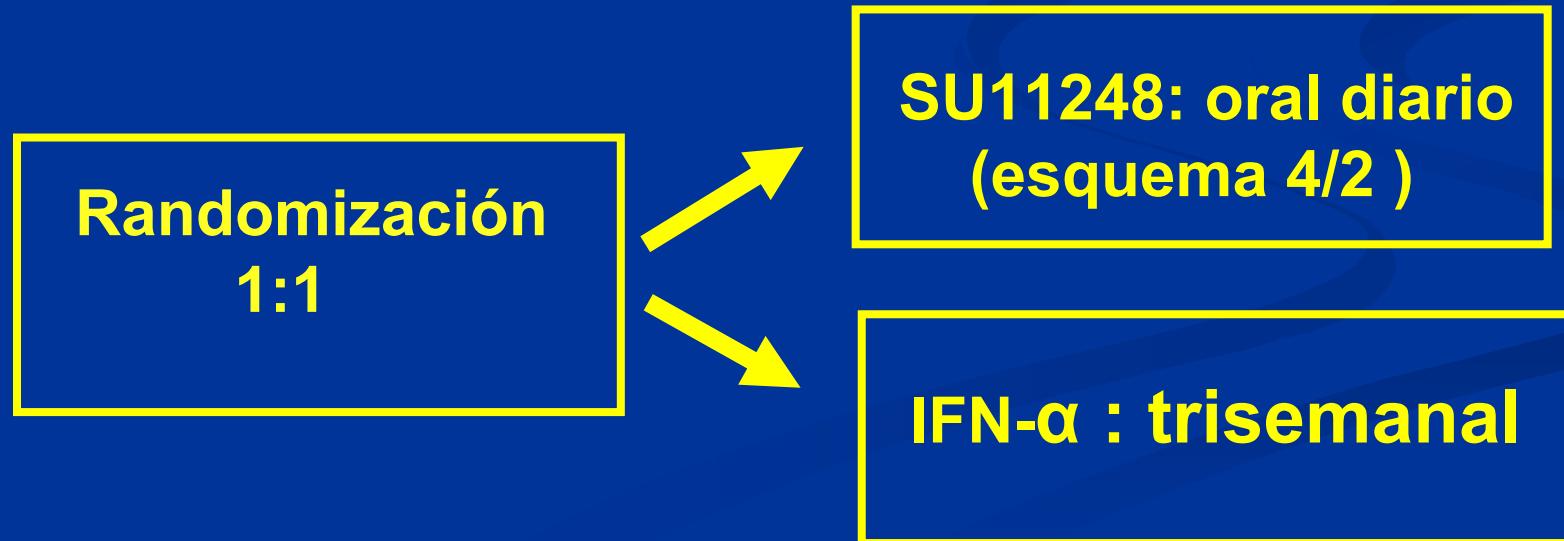
Cáncer de riñón (fase III)

- Multi-center, internacional fase 3
 - Randomizacion: sunitinib vs IFN- α
- 
- Resultados del análisis: endpoint primario
Agosto 2004 a Octubre 2005

Sunitinib: Cáncer de riñón (fase III)

Randomizado, abierto, multicéntrico

Objetivos : PFS- Sobrevida -RR



Sunitinib: Cáncer de riñón (fase III)

Esquema de randomización



Sunitinib

Cáncer de riñón (fase III)

Rama A: Sunitinib

50 mg vo día

Esquema 4/2

(4 sem. On /2 sem. off)

vs

Rama B: IFN- α

3 MU TIW 1st week →

6 MU TIW 2nd week →

9 MU TIW 3rd week →

thereafter; SC Injection

- Ciclo: 6 semanas
- Respuesta y tolerancia
- reducción de dosis por toxicidad
- Tratamiento: continua salvo progresión ó intolerancia

Sunitinib

Cáncer de riñón (fase III)

Características	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)
Edad media (rango)	62 (27-87)	59 (34-85)
ECOG PS 0/1 (%)	62/38	61/39
Nefrectomía (%)	91	89
Radioterapia (%)	14	14
Nº de sitios metastáticos (%)		
1	15	19
≥ 2	85(%)	81

Sunitinib

Cáncer de riñón (fase III)

Características

Sunitinib IFN- α
(n=375) (n=375)

Sitios comprometidos (%)

pulmón	78	80
hepático	26	24
hueso	30	30

MSKCC factors riesgo¹ (%)

0 (favorable)	38	34
1-2 (intermedio)	56	59
≥3 (pobre)	6	7

¹Motzer et al. JCO 2002;20:289-296; Excludes 17 pts from IFN- α with missing data

Sunitinib

Cáncer de riñón (fase III)

	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)
Tratamiento ongoing (n)	248	126
Duración Media de tratamiento (rango: meses)	6 (<1–15+)	4 (<1–13+)
Razón de discontinuación (%)		
Progresión	92 (25)	170 (45)
Eventos adversos	30 (8)	47 (13)
Consent withdrawn	4 (1)	31 (8)*
Violación protocolo	1 (<1)	1 (<1)

*15 pts (4%) randomized to IFN- α withdrew prior to starting treatment

Sunitinib

Cáncer de riñón (fase III)

Response	Sunitinib	IFN- α
Pts enfermedad medible (n)	374	373
Response objetivas *	137 (37%)	33 (9%)
Response completa	1	0
Response parcial	136	33
Enfermedad estable	176 (47%)	213 (57%)
Progresión /No evaluable	61 (16%)	127 (34%)

*Sunitinib vs IFN- α : $P <0.000001$

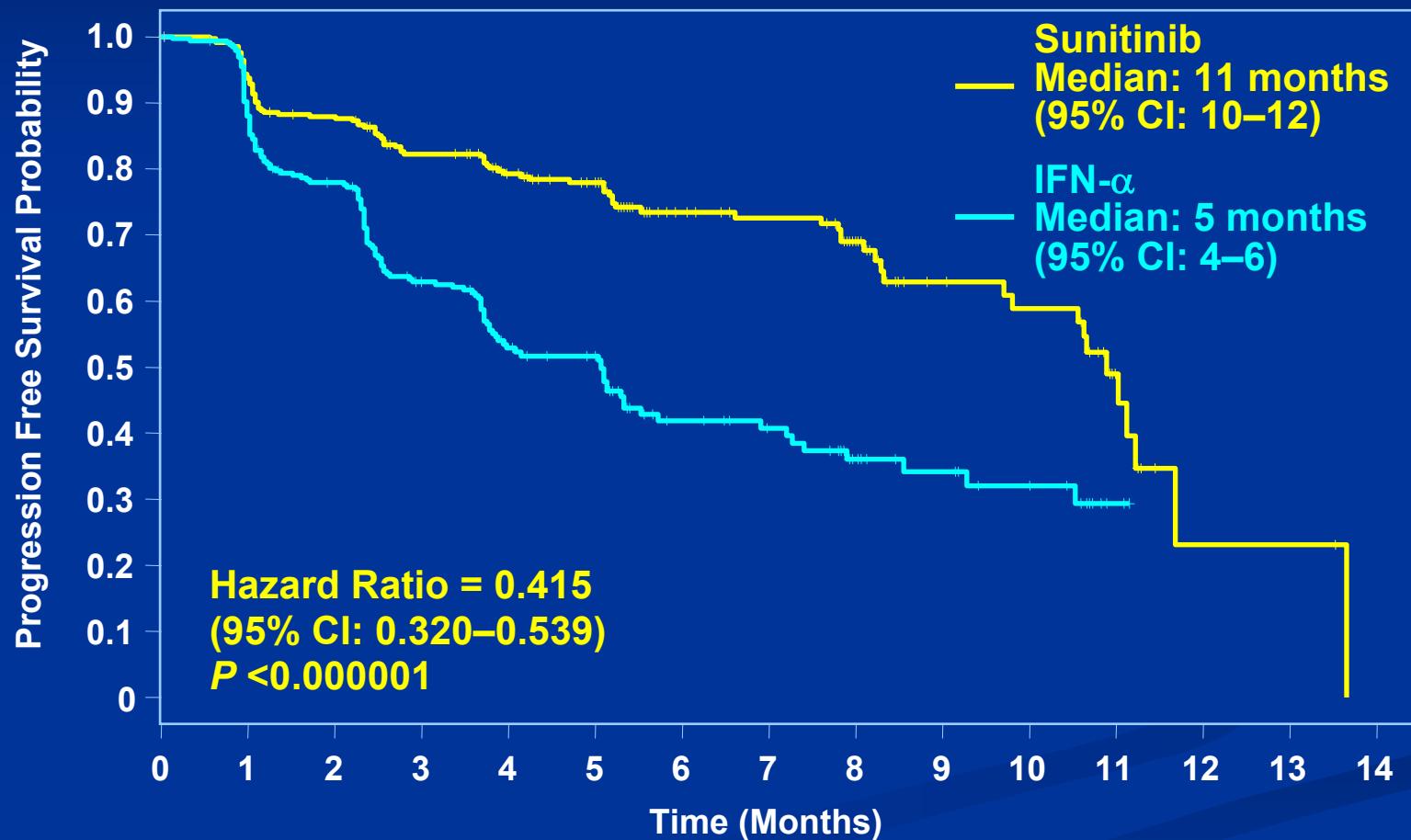
Mejor respuesta: RECIST (Independente Central Review)

Respuesta	Sunitinib	IFN- α
Pts con enfermedad medible * (n)	335	327
Respuesta Objectiva **	103 (31%)	20 (6%)
Complete	0	0
Partial	103	20
Enfermedad estable	160 (48%)	160 (49%)
Progresión /No evaluable	72 (21%)	147 (45%)

*88 patients not yet assessed by central review

**Sunitinib vs IFN- α : P <0.000001

S.V. libre de progresión (Independent Central Review)



No. at Risk Sunitinib:
No. at Risk IFN- α :

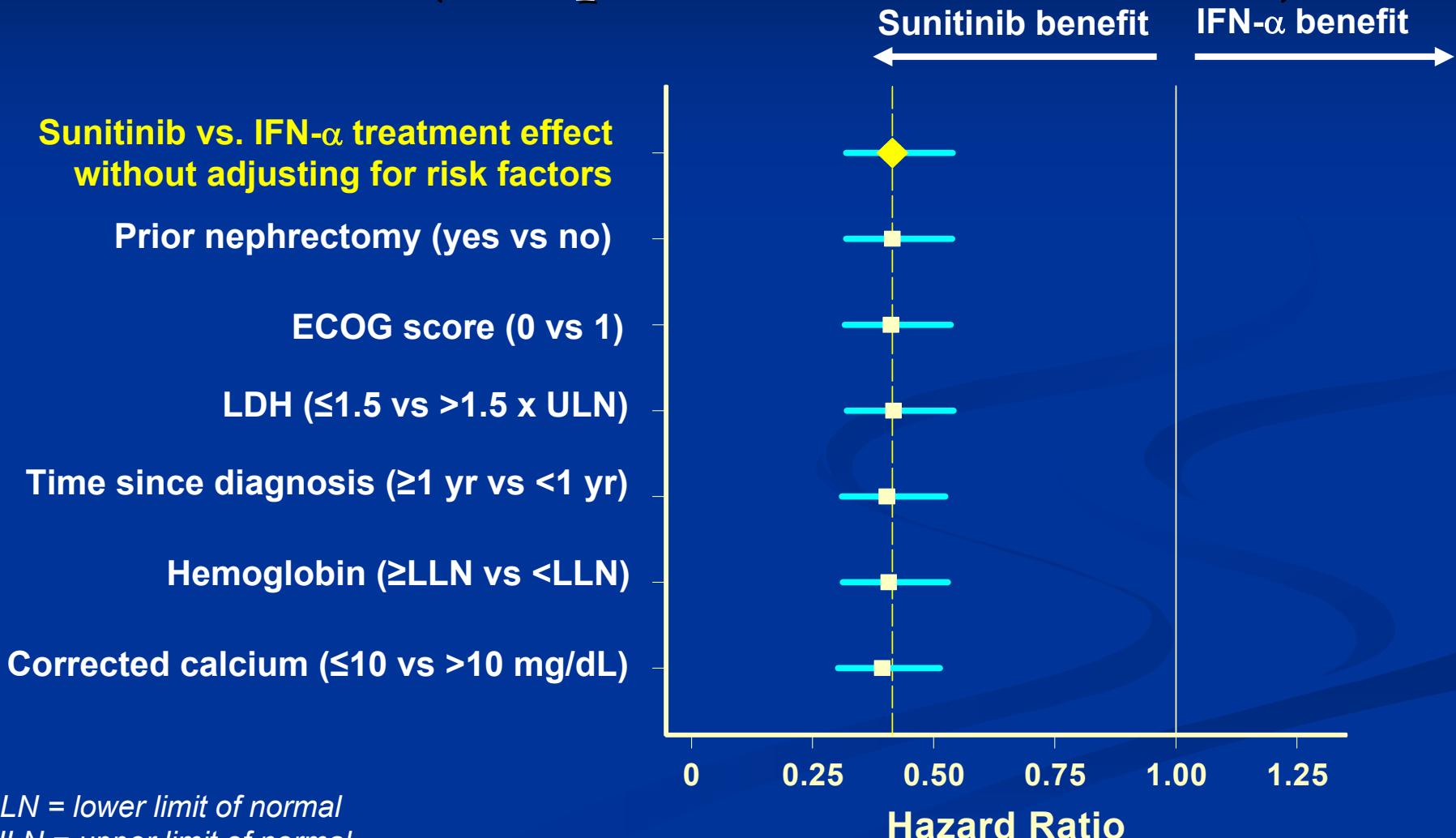
235
152

90
42

32
18

2
0

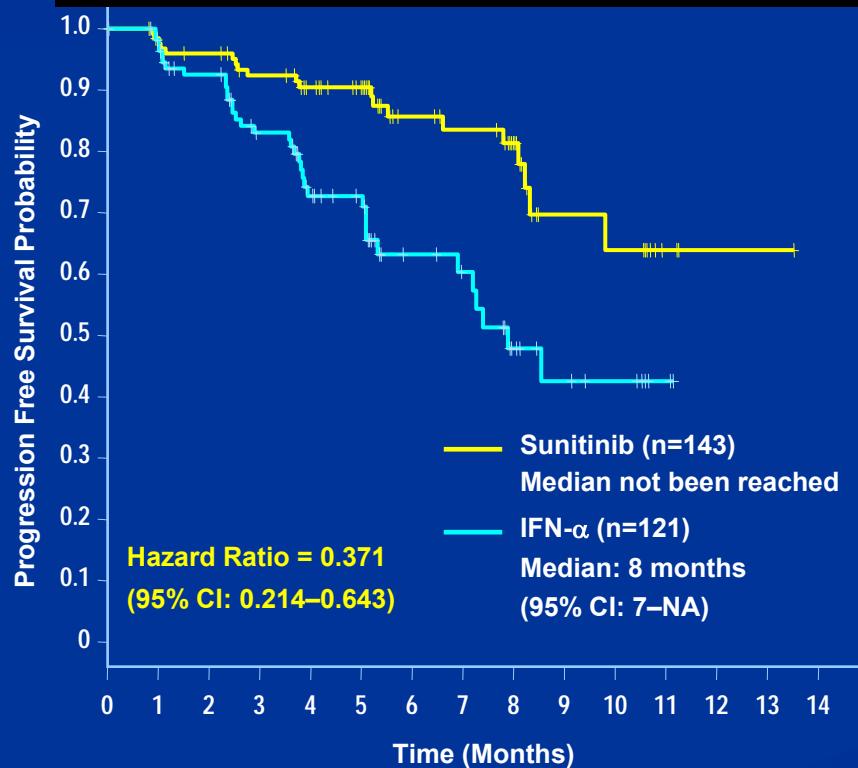
Hazard Ratios Showing Treatment Effect for Progression-free Survival Adjusted By MSKCC Risk Features* (Independent Central Review)



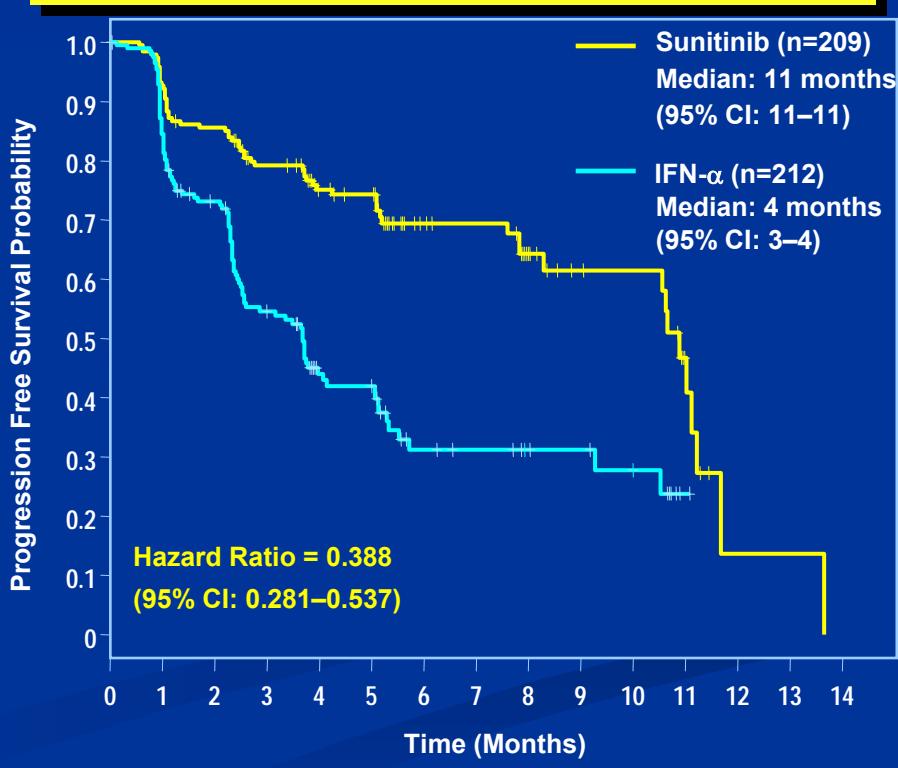
* Cox proportional hazards analysis; Motzer et al. JCO 1999;17:2530-40; Motzer et al. JCO 2002;20:289-296

S.V. libre de progresión (MSKCC) Status* (Independent Central Review)

MSKCC Risk Factors: 0 (Favorable)



MSKCC risk factors: 1-2 (Intermediate)



*Motzer et al. JCO 2002;20:289-296; Excludes 17 pts from IFN- α with missing data

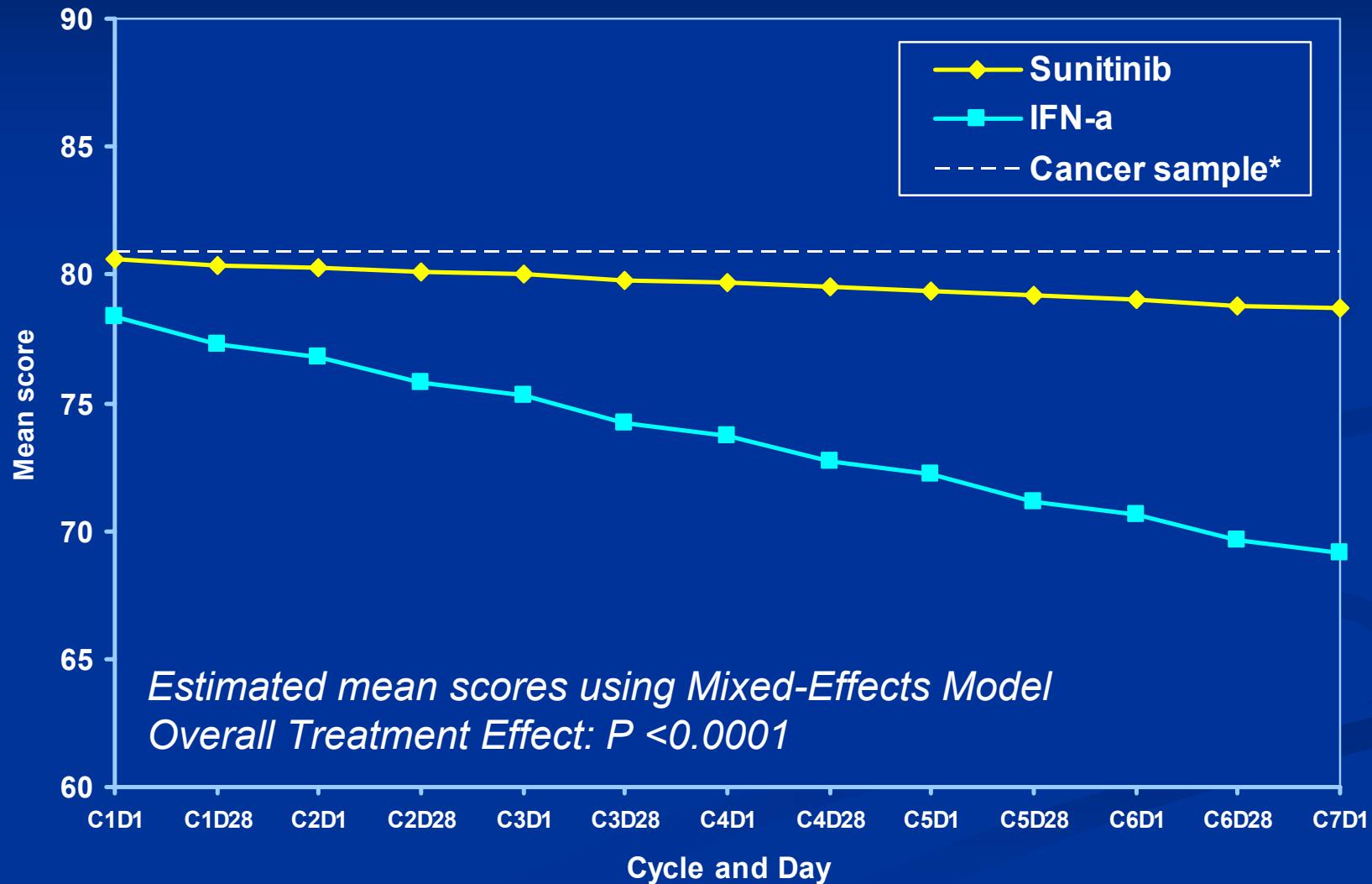
Anormalidades Laboratorio

Eventos	Sunitinib (%)		IFN- α (%)	
	grado	Grado 3/4	grado	Grado 3/4
Neutropenia	72	11/1*	46	7
Anemia	71	3/<1	64	4/<1
Trombocitopenia	65	8*	21	0
Linfopenia	59	12	63	22*
Hipofosfatemia	36	4/<1	32	6
Hiperamilasemia	31	4/1*	28	2/<1

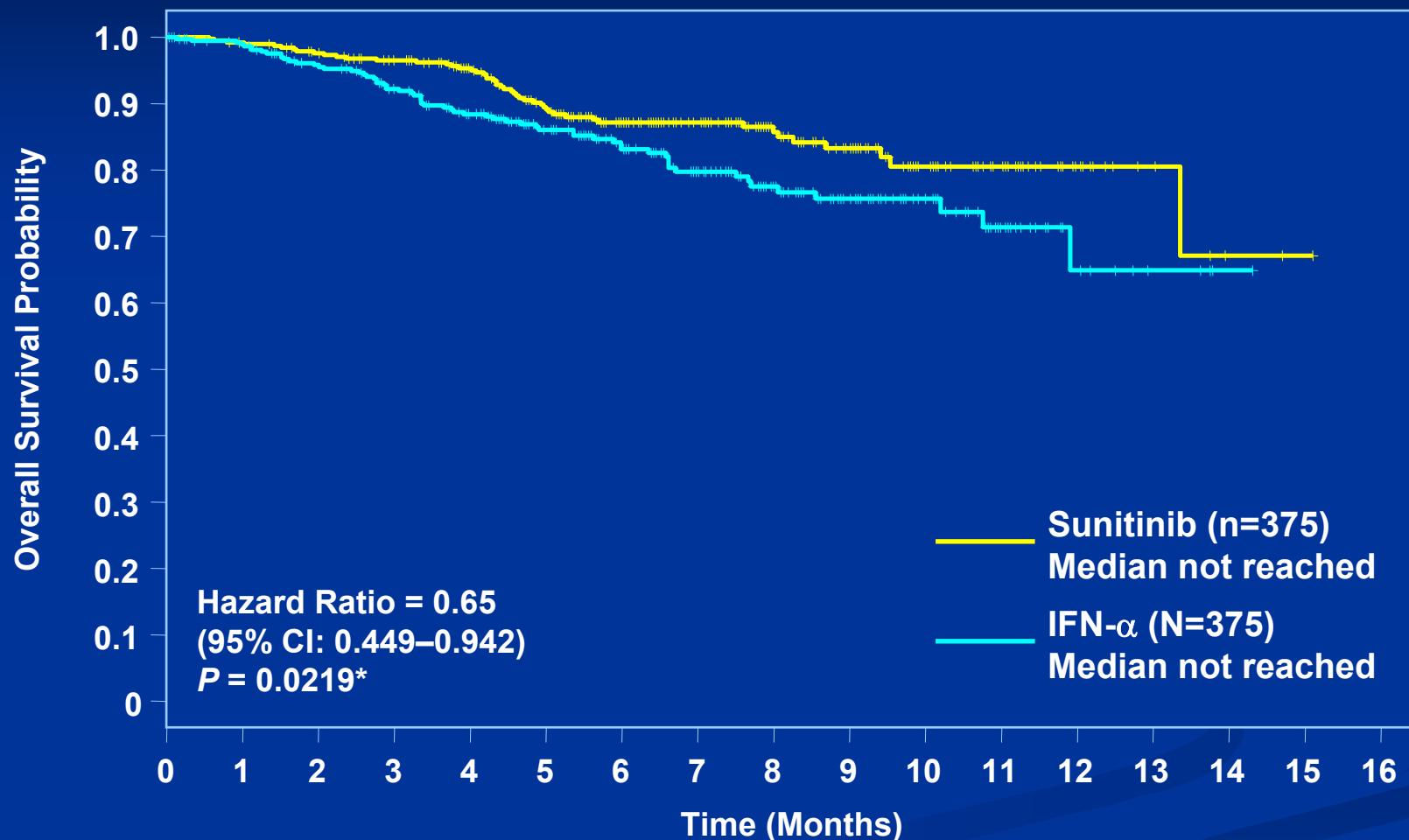
* Greater frequency, $P <0.05$

Eventos	Sunitinib (%)		IFN-α (%)	
	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4
Fatiga	51	7	51	11/<1*
Diarrea	53	5*	13	0
Nausea	44	3	33	1
Mucositis	25	1	2	<1
Hipertensión	24	8*	1	<1
Síndrome pie-mano	20	5*	1	0
Disminución FEV	10	2	3	1
Fiebre	7	1	34	0
Chills	6	1	29	0
Mialgia	5	<1	16	<1
Síntomas Flu-like	1	0	* Greater frequency, P <0.05	

Terapia-General (FACT-G): Total Score



Sobrevida global



No. at Risk Sunitinib:

341

190

84

15

1

No. at Risk IFN- α :

296

162

66

10

0

*The observed p-value did not meet the pre-specified level of significance for this interim analysis

Outcome Summary

Sunitinib

IFN- α

Median Progression-free Survival*, mos (95% CI)

Independent Review
Investigator

11 (10-12)
11 (8-14)

5 (4-6)
4 (4-5)

Objective response*, % (95% CI)

Independent Review
Investigator

31 (26-36)
37 (32-42)

6 (4-9)
9 (6-12)

Safety

Acceptable

—

Patient-reported Outcomes

Superior

—

*Sunitinib vs IFN- α ; P < 0.00001

Conclusiones

- Sunitinib es el tratamiento standart en 1º línea de mRCC,
- Respaldado por:
 - las respuestas obtenidas en estudios fase II y III
 - Su mecanismo, comprobado en relación a la biología molecular específica del tumor.
 - Marcadores biológicos: ↑VEGF, ↓VEGFR
 - Células endoteliales circulantes: ↑monocitos
- Sunitinib es la indicación en el tratamiento para los pacientes con mRCC

Targeted Therapies Show Promise in Second-Line Treatment for RCC

	No.	ORR	TTP (Mos)
SU11248			
Trial 1	63	40%	8.7
Trial 2	106	39%	NA
AG-013736 ¹	52	40%	NA
BAY 43-9006 ²	202	-	>5
Avastin+Tarceva ³ (68% 1 st line)	58	21%	-
Avastin (high dose) ⁴	39	10%	4.8

¹Rini B, et al. Proc ASCO 2005, Abstract 4509

²Randomized discontinuation trial design

³Hainsworth J, et al. Proc ASCO 2004, Abstract 4502

⁴Yang JC, et al. NEJM 2003;349:427

mRCC: Respuesta al SUTENT

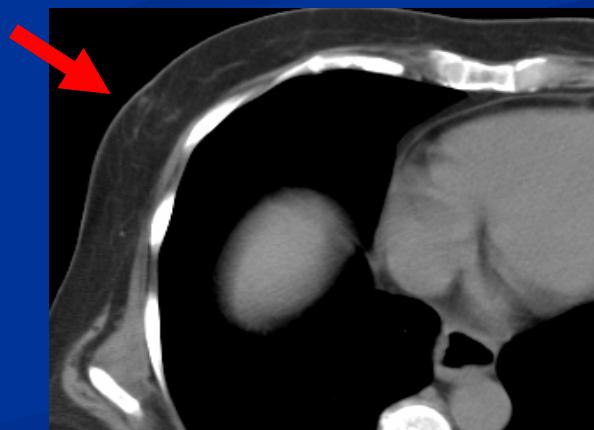
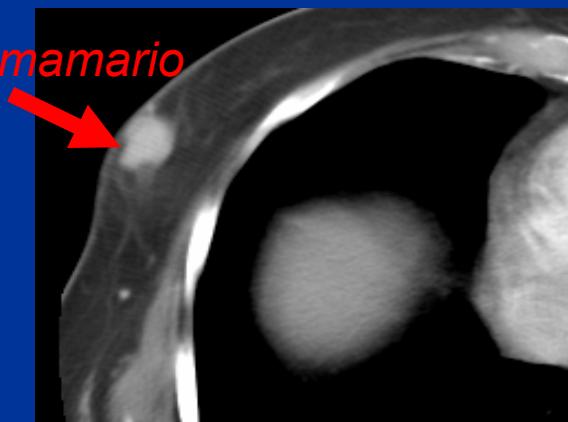
Basal



Ciclo 3, Dia 28

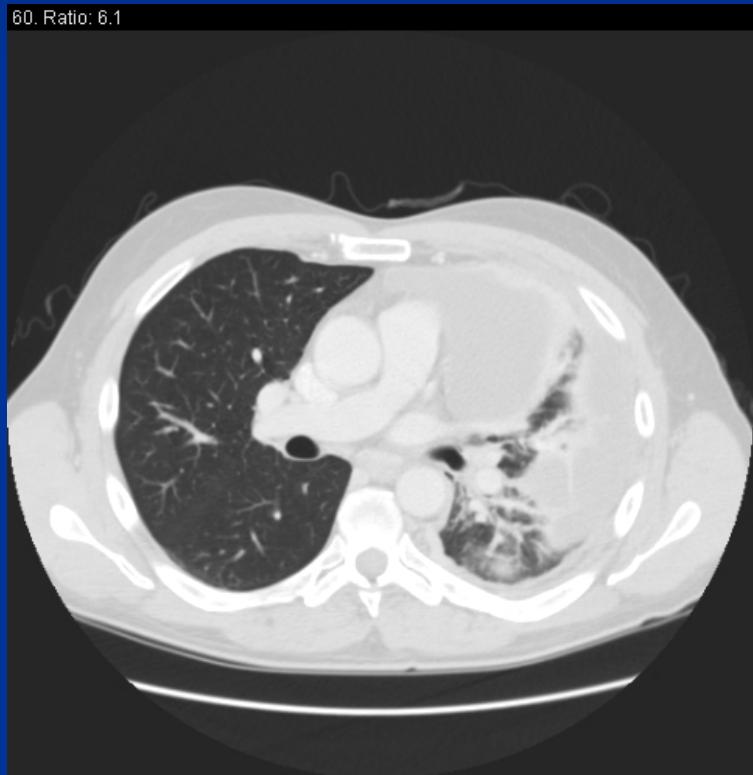


Nódulo mamario



Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma

9/14/05



10/27/05



mRCC: Respuesta al SUTENT



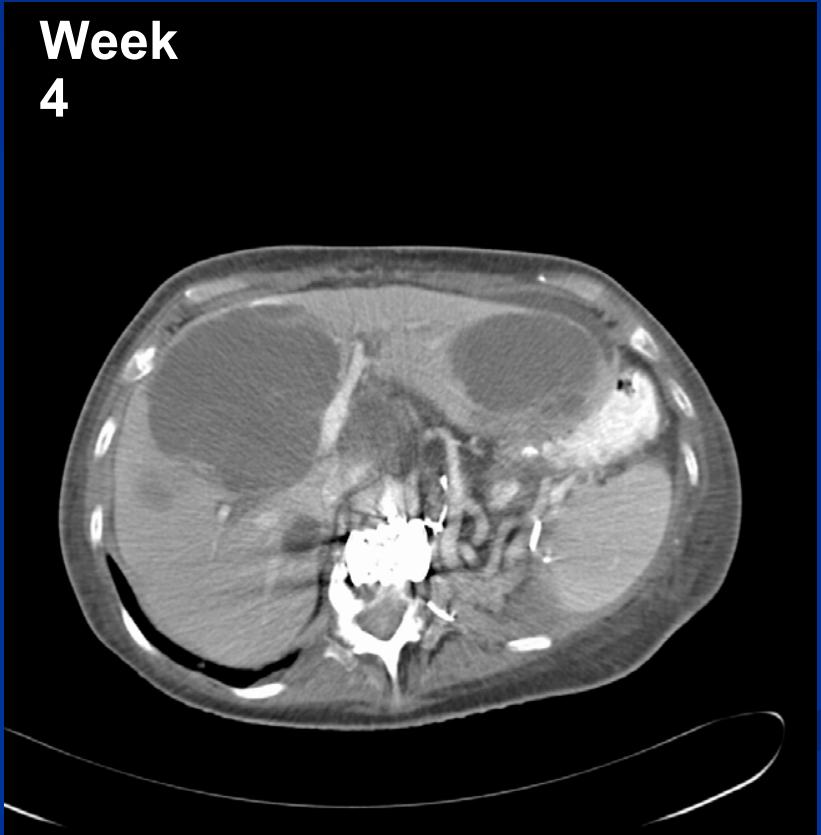
Clinical Activity: Tumor Necrosis with SU11248

63-yr female with metastatic RCC with multiple large liver mets

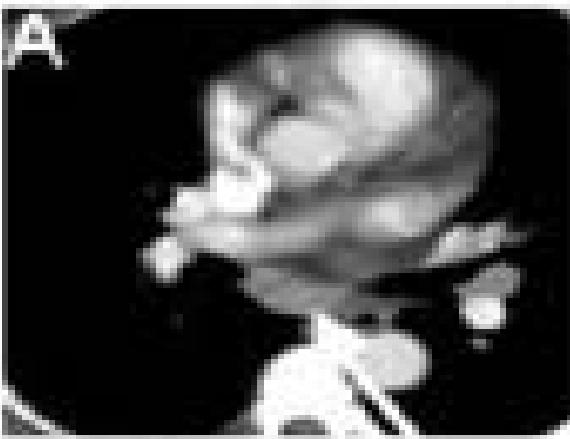
Baseline



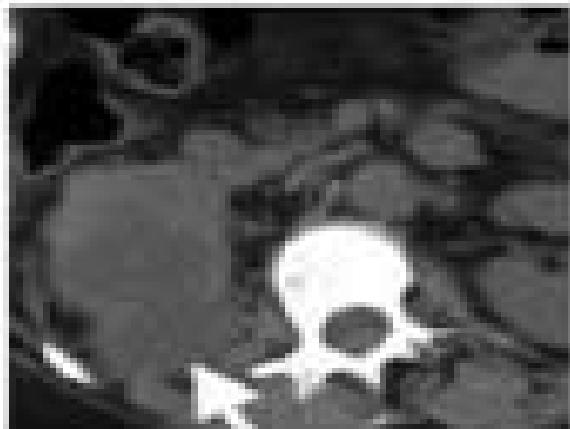
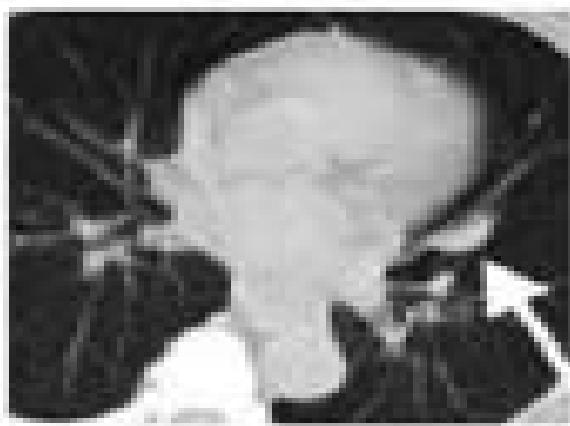
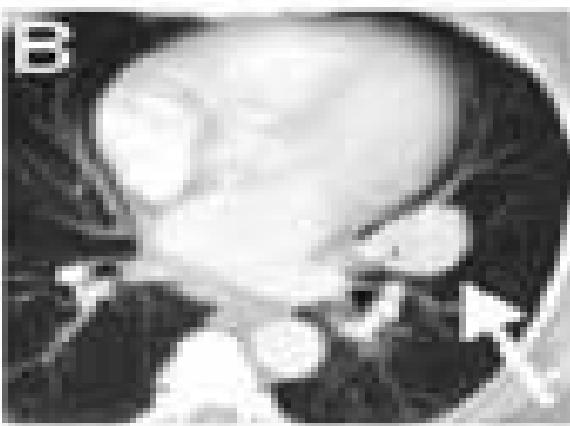
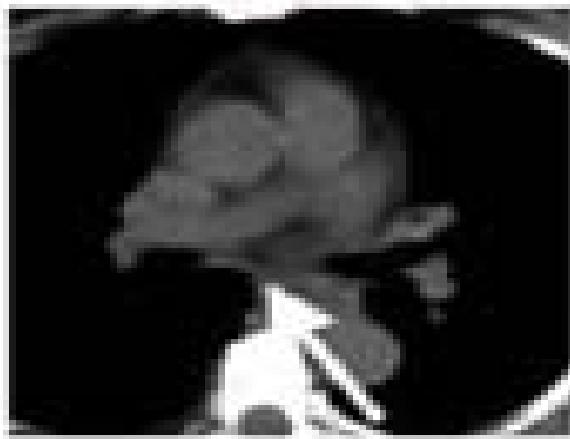
Week
4



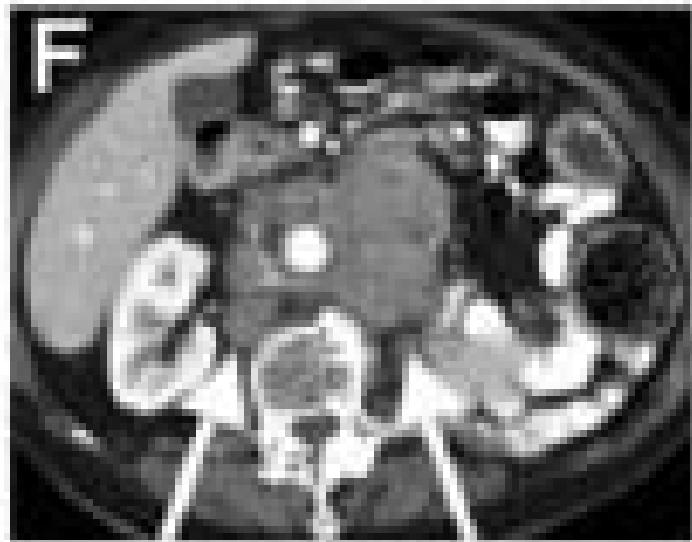
Pre-



Post-



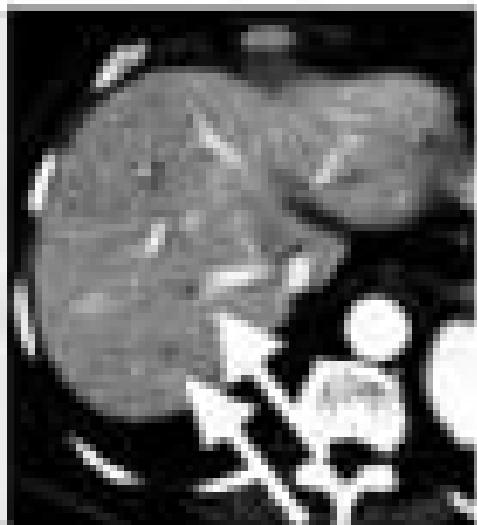
Pre-



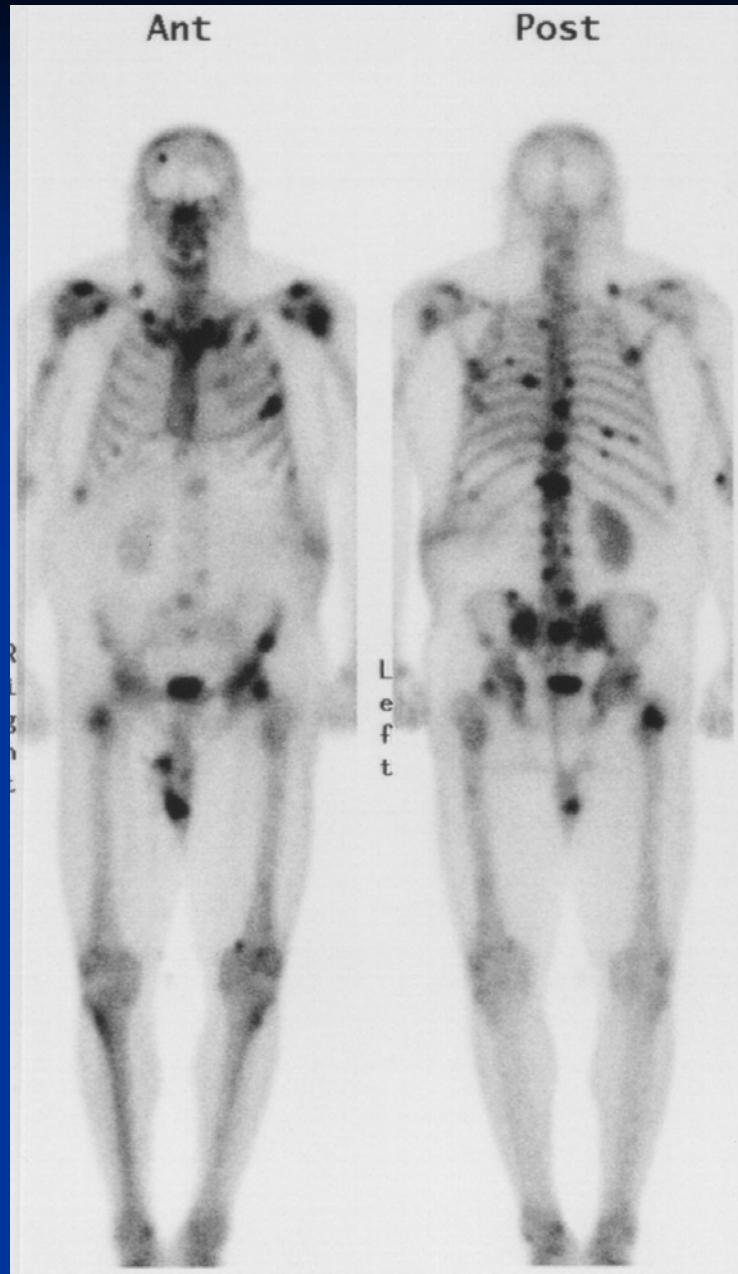
Post-



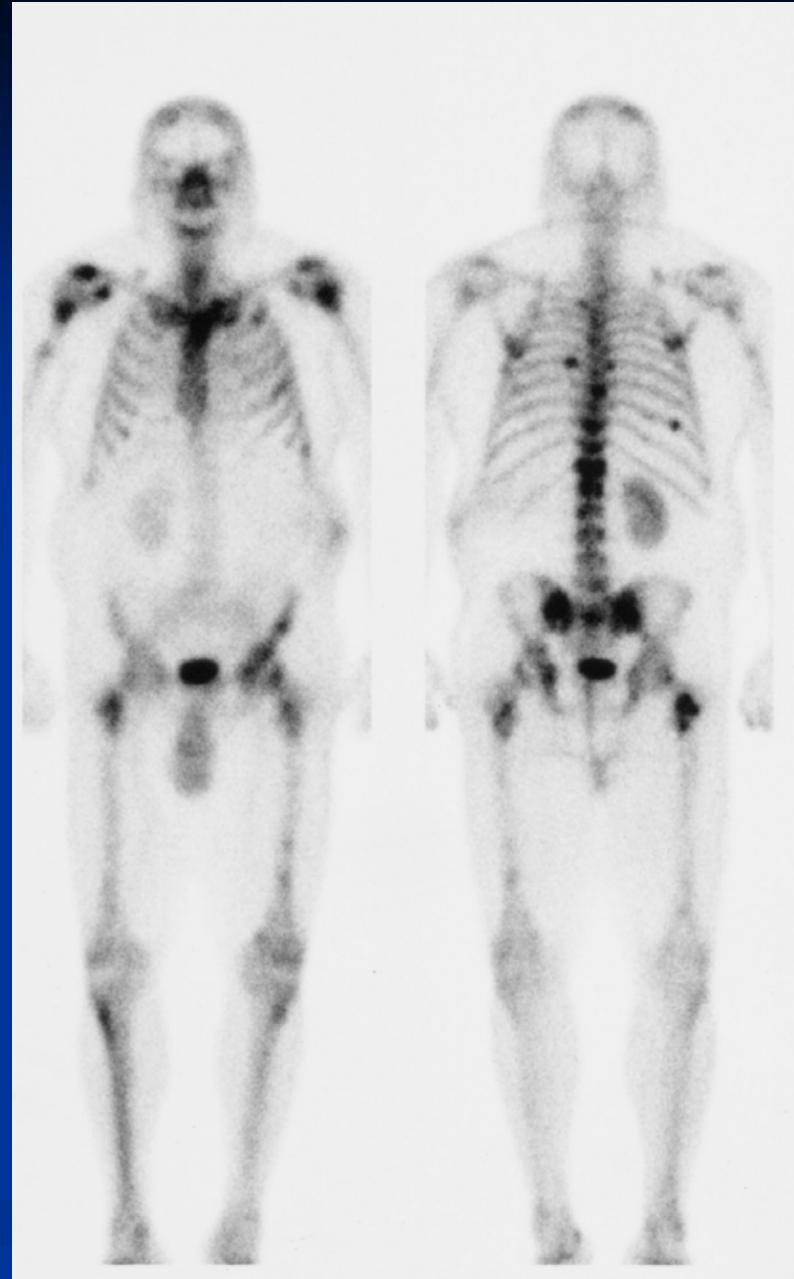
G



R
E
S
P
U
E
S
T
A
S

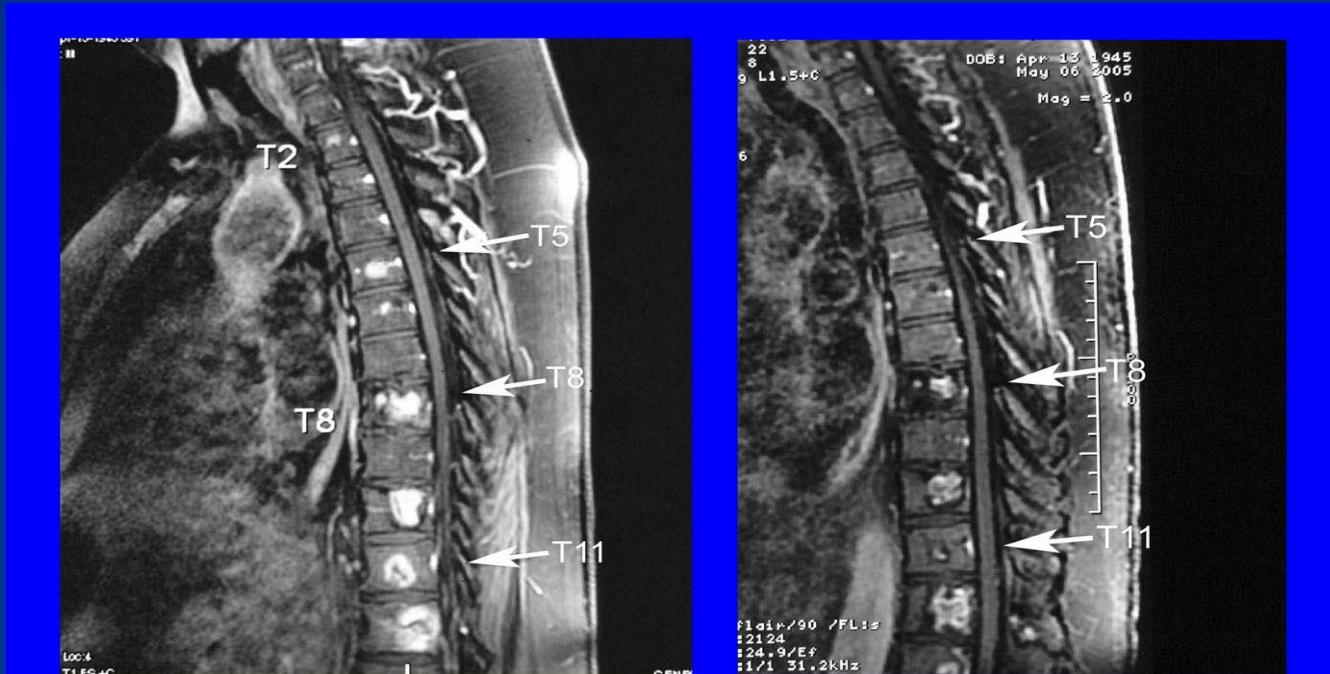


Pre-SU011248



Post-SU011248: 5 cycles

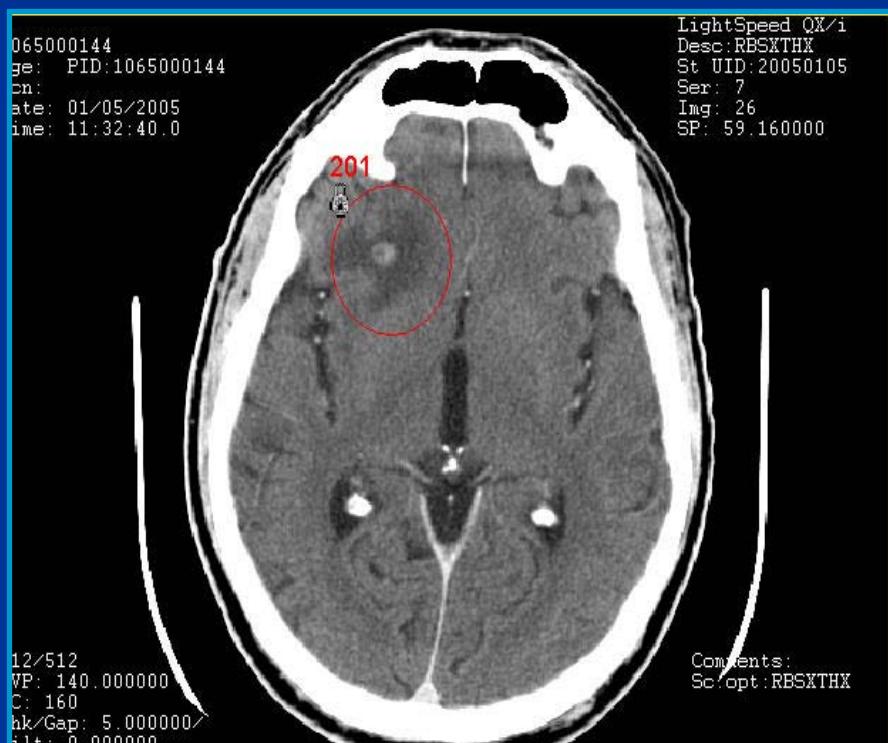
RESPUESTAS OSEAS: RMN



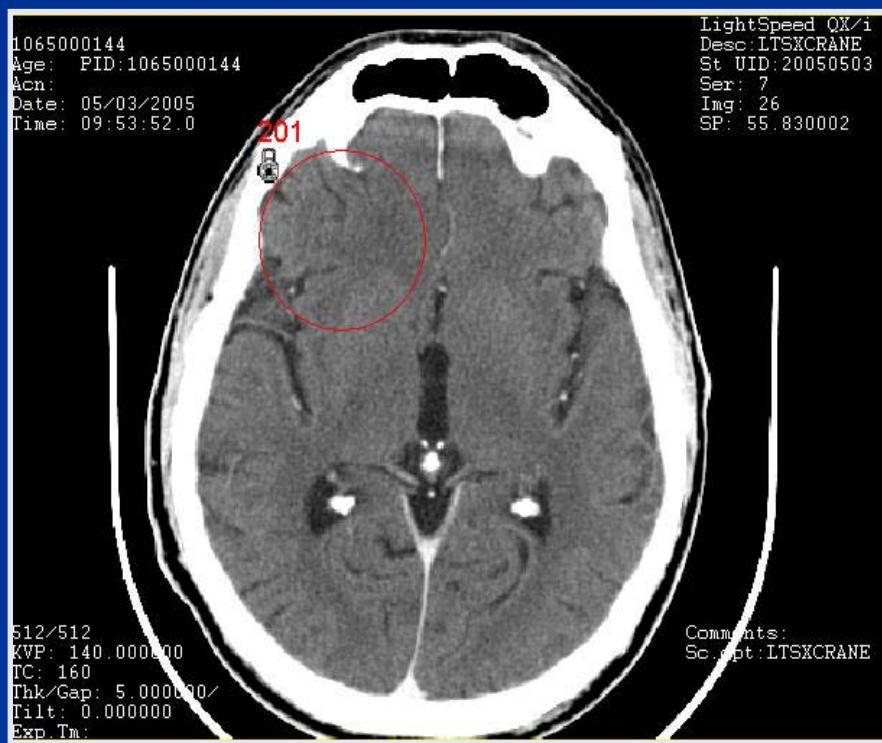
Pre-Treatment
Spinal Metastases

Post Therapy :
SU011248 &
Zometa

Respuesta Paciente con RCC



5 Jan 2005



3 May 2005

SUNITINIB

FUTURO:
37,5 MG DÍA CONTINUO SIN
DESCANSO??

ADYUVANCIA: PACIENTES CON
FACTORES DE ALTO RIESGO
POSTNEFRECTOMÍA