



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

PROTOCOLO DE TESIS

**Supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de células renales
avanzado en tratamiento de primera línea con pazopanib**

Presenta:

Dra. Ana Cristina Rosales Dueñas
Residente de último año de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22818 crisoncomeds21@gmail.com

Asesor Clínico:

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.
Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22818 ana_em@hotmail.com

Asesores Metodológicos:

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22530 maryoperez@aol.com

Dr. Gabriel González Ávila

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

Ciudad de México,

Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Ana Cristina Rosales Dueñas
Residente de último año de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.
Médico Adscrito a Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN S XXI

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI

Dr. Juan Alejandro Silva
Profesor Titular del curso de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **16/12/2016**

DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR

P R E S E N T E

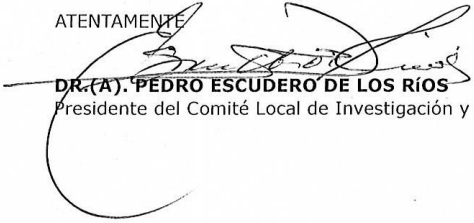
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de células renales avanzado en tratamiento de primera línea con pazopanib

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-2016-3602-46

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 SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Parte	Página
Título	1
Índice	4
Resumen	5
Antecedentes (Marco teórico)	6
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivos	16
Diseño Metodológico	17
Recursos y financiamiento	24
Resultados	25
Discusión	34
Conclusiones	37
Bibliografía	38
Anexos	42

Resumen

El cáncer de células renales representa el 3.8% de los nuevos casos de cáncer urológicos, se asocia principalmente a factores como el tabaquismo, la obesidad e historia familiar; afecta principalmente a mayores de 64 años; y en más del 80 % de los casos la variedad histológica es de células claras ^{1,2,3}.

La probabilidad de cura depende del estadio clínico al diagnóstico, un 20 a 30% de los pacientes presentan metástasis desde el inicio o la desarrollan posterior a la cirugía ^{1,8}. El tratamiento inicial es quirúrgico, con opciones de tratamiento sistémico limitadas, ya que es considerado quimio-radio resistente. Reportándose una supervivencia media sin tratamiento de 6 a 12 meses, y global hasta del 30% a 2 años ^{12, 14}.

La terapia basada en citocinas era el tratamiento estándar para la enfermedad avanzada, con tasas de respuesta del 15 al 25%, con significativa toxicidad ²⁰. El conocimiento de la biología tumoral del cáncer de células renales, ha permitido el desarrollo de nuevas terapias como los agentes antiangiogénicos que han mejorado las tasas de supervivencia libre de progresión y global, aumento de las tasas de respuesta bajo un perfil de toxicidad manejable. Actualmente, la terapia blanco con inhibidores de tirosina kinasa como pazopanib, constituye una de las primeras líneas de tratamiento en los pacientes con cáncer de células renales avanzado ^{23, 24,25}.

Debido a lo anterior, y a que se desconocen los datos en los pacientes tratados con pazopanib como primera línea en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se considera de suma importancia la evaluación de la efectividad del tratamiento reportando supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta y toxicidad del medicamento en este grupo de pacientes.

ANTECEDENTES

Epidemiología

Se estima que 61,560 americanos fueron diagnosticados con cáncer renal en 2015 y 14,080 de estos fallecieron en Estados Unidos. El Carcinoma de Células Renales (CCR) representa aproximadamente el 3.8% de todos los casos nuevos de cáncer, con una media de edad al diagnóstico de 64 años ¹. Factores de riesgo para CCR incluyen tabaquismo, obesidad, hipertensión, enfermedad poliquística, exposición a altos niveles de solventes industriales; aproximadamente 2% de los casos son asociados a síndromes hereditarios ^{2,3}.

En México el GLOBOCAN 2012 reporta una incidencia de 2,395 casos (3.7%) y una mortalidad 1,304 casos (3.4%) ⁴. De acuerdo al Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, datos obtenidos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHPNM), los registros del aparato urinario no rebasan el 4% del total nacional. En 2004 sumaron 4,357 registros, el 3.78% del total nacional de ese año; en 2005 4,327 siendo el 3.84% del nacional; y en el 2006 integraron el 4% del total nacional con 4,247 registros ⁵.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMN SXXI) en un análisis de los datos de morbilidad por tipo de cáncer obtenidos de diciembre 2005 a diciembre de 2012 se documentó que el hospital ha tenido aumento en su demanda, con incremento paulatino en el número de casos nuevos hasta alcanzar un aumento del 38% , se reporta una frecuencia de casos nuevos de cáncer de riñón de 1272 que representan el 1.7 % del total de los tipos de cáncer atendidos en el hospital en estos años. La mediana de edad de estos pacientes fue de 60 años. Las defunciones por neoplasias urológicas suman el 5.5% de todas las defunciones hospitalarias ⁶.

Patología.

La clasificación patológica del CCR se basa en la morfología, histología y alteraciones genéticas. Aproximadamente 90% de los tumores renales son CCR y aproximadamente 80% de estos son tumores de células claras. Otras variedades histológicas menos comunes incluyen el papilar 10-15% de los casos, el cromóforo representa el 5% y el 1% el tumor de los ductos de Bellini; son las estirpes más agresivas, además de la diferenciación sarcomatoide, y reportándose hasta un 4 a 6% como no clasificables ^{1,3}.

Las formas hereditarias más comunes están relacionadas con el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) donde con frecuencia hay pérdida de un alelo del cromosoma 3p por una mutación del gen VHL, el cual codifica proteínas para el factor alfa inducible de hipoxia (HIF-alfa) involucrado en la angiogénesis y sus reguladores el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor beta de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-B) ^{3,7}.

Presentación

Menos del 10 % de los casos se presentan con la triada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable ⁸.

El método de elección para estadificación y diagnóstico es la tomografía computada (TC) con medio de contraste. La resonancia magnética (RM) es preferida cuando la función renal es pobre, o bien para evaluar la invasión local o la presencia de trombo de la vena renal o vena cava inferior. De acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) para la estadificación en el CCR se considera enfermedad localizada a los estadios clínicos I y II con tumores T1 y T2 con N0 M0 (anexo 1) ⁹.

La historia natural de los pacientes con CCR puede ser variable e impredecible. Aproximadamente 45 % se presentan como enfermedad localizada, 25 % localmente avanzado y un 20-30% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico o

las desarrollan posterior a la cirugía (aproximadamente 50% de aquellos sometidos a nefrectomía). Generalmente los principales sitios de metástasis a distancia son pulmón, hígado, hueso, teniendo pobre pronóstico, con una supervivencia a dos años < 50 %¹⁰. En los pacientes con CCR, la incidencia de metástasis cerebral es del 10% a 20%^{3,11}.

Pronóstico

El estadio clínico es el factor más importante, reportándose tasas de supervivencia a 5 años del 81-100% en EC I, 74-96% EC II, 59-70% EC III y 16-32% EC IV¹².

Otros factores pronósticos importantes, son el tamaño tumoral, índice de proliferación, grado nuclear, y el componente sarcomatoide¹.

El desarrollo de modelos de pronósticos es esencial para diseñar e interpretar los ensayos clínicos, individualizar el plan de tratamiento, seleccionar los pacientes para un régimen de tratamiento específico, y predecir la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

Uno de los modelos de pronóstico más ampliamente utilizados es el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Este modelo de estratificación de pronóstico se basa en el resultado y los factores pronósticos de supervivencia de 463 pacientes sin tratamiento previos que fueron tratados con interferon-alfa. Los pacientes con CCR avanzado se clasificaron en tres categorías de riesgo (anexo 2) (favorable, intermedio y pobre) en función del número de los factores predictivos de supervivencia (un Karnofsky < 80% (anexo 3), Deshidrogenasa láctica elevada, hemoglobina sérica baja, niveles altos de calcio sérico corregido, y el tiempo inicial al diagnóstico al inicio de la terapia sistémica menor de 1 año)¹³. Permitiendo este modelo la selección de pacientes, siendo los grupos de pronóstico favorable e intermedio en los que se ha proporcionado un beneficio en supervivencia libre de progresión con el uso de los tratamientos sistémicos.

Tratamiento

La cirugía radical (Nefrectomía) es la única opción curativa, otras modalidades incluyen la cirugía preservadora de nefronas para tumores pequeños y la cirugía citoreductiva puede considerarse como un tratamiento inicial para paliación en pacientes con enfermedad metastásica ¹⁴. Aproximadamente 1.5% a 3.5% de los pacientes con CCR se presentan con metástasis sincrónica solitaria, siendo de elección la resección quirúrgica en pacientes seleccionados ¹.

Actualmente la adyuvancia con terapia sistémica en pacientes con resección tumoral completa, no está bien establecido, y sigue siendo el estándar de cuidado la observación ^{1, 15}.

En estudios recientes, la terapia adyuvante con agentes antiangiogénicos ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad. En el ensayo S-TRAC, se incluyeron 615 pacientes con alto riesgo de CCR de células claras loco-regional (Tumor estadio 3, con o sin metástasis ganglionar regional, Fuhrman grado ≥ 2 y ECOG ≥ 1) se asignaron aleatoriamente a sunitinib (50 mg / día durante cuatro semanas cada seis semanas) vs placebo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad, con un mediana de seguimiento de 5,4 años, fue significativamente mayor para el grupo que recibió sunitinib (mediana de 6,8 vs 5,6 años, HR 0,76, IC del 95%: 0,59 -0,95). La toxicidad fue mayor significativamente con sunitinib en comparación con placebo (grado 3 48.4% vs 15.8% y para grado 4 12.1% vs 3.6%), siendo los efectos secundarios más comunes eritrodisestesia palmar-plantar e hipertensión ¹⁶.

No hay papel establecido para la Radioterapia en el terreno adyuvante; teniendo utilidad principalmente para el tratamiento de metástasis, con indicación para la paliación de síntomas especialmente dolor óseo o bien para metástasis cerebrales ^{1, 15}.

Ante el escenario de pacientes con cáncer avanzado, el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas y el control de la enfermedad. En pacientes seleccionados con opción

a resección del primario y de la metástasis solitaria con posterior terapia sistémica se ha evidenciado un aumento en el intervalo libre de enfermedad ¹.

La mayoría de los pacientes con CCR avanzado necesita tratamiento sistémico, pero las opciones terapéuticas son limitadas y las tasas de respuesta con terapias biológicas e inmunológicas son menores al 15-25% ¹¹, reportándose una mediana de supervivencia con enfermedad metastásica de 13 meses ^{7,17}.

La histología tumoral y la estratificación del riesgo de los pacientes es importante para la selección de la terapia blanco. De acuerdo a la OMS, las tres histologías más comunes en el cáncer de células renales son la variedad de células claras, papilar y cromóforo. Los ensayos clínicos de blancos terapéuticos se han dirigido predominantemente a pacientes con histología de células claras, en parte debido a su alta prevalencia. Sin embargo, el rol de los agentes blancos en histologías no células claras, no está bien establecido, en ensayos fase II y series retrospectivas, la actividad de estas drogas ha sido baja en comparación con el beneficio y efectividad reportado en los pacientes con histología de células claras. De acuerdo a las guías internacionales americanas (NCCN) se da una recomendación categoría 2A para el uso de inhibidores tirosina cinasa en las variantes que son de no células claras, debiendo preferir para el abordaje de estos pacientes la inclusión a ensayos clínicos ^{1,3}.

Inmunoterapia

El uso de bioterapias, está basada en Interleukina-2 (IL-2) una citoquina inmunomoduladora; aprobada en 1992 por la FDA ante la evidencia de su potencial curativo en pacientes con CCR metastásico, administrada a dosis altas vía endovenosa obteniéndose respuestas completas duraderas en 10 a 15 % de los pacientes ^{18,19}.

El interferón es un modulador de la respuesta inmune en las células con reactividad en el CCR tales como las natural killer, los macrófagos, células dendríticas y de los procesos de proliferación celular y apoptosis. Se ha demostrado un beneficio limitado pero no prolongado aproximadamente 4 meses, con tasas de respuesta, la mayoría parciales, del 10 al 20% ²⁰.

Nivolumab, es un inhibidor del punto de control de la proteína de muerte programada (PD-1) recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales avanzado. Se comparó contra everolimus en un estudio fase III, donde se incluyeron 821 pacientes, se reportó beneficio en supervivencia global con una mediana de 25 meses vs 19.6 meses a favor del nivolumab, así también la tasa de respuesta fue mayor, 25% vs 5%, OR 5.98 IC 95% 3.68-9.72 y $p < 0.001$. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.6 meses vs 4.4 meses ($p = 0.11$). Con un perfil de toxicidad aceptable reportándose toxicidades grado 3-4 en un 19 % vs 37%, para el grupo de nivolumab vs everolimus, respectivamente ²¹.

Terapia Blanco Molecular

El CCR está asociado a alteraciones en las vías de la angiogénesis reguladas por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la actividad del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) ¹⁰. La expresión del VEGF está controlada por la proteína de Von-Hippel Lindau (VHL). Las mutaciones en el gen VHL producen un incremento en la expresión de VEGF que favorece el crecimiento del tumor ^{18, 19}.

Actualmente las estrategias para bloquear estas vías de señalización, mediante el uso de inhibidores de tirosina-kinasa (TKI) entre los cuales se encuentran el sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib. El segundo método es bloquear el dominio intracelular del receptor de VEGF con el uso de bevacizumab con interferon, siendo el primero un anticuerpo monoclonal el cual neutraliza el VEGF circulante y evita la activación del receptor ^{1, 18, 19}. Así también están aprobados y en uso clínico los inhibidores del objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR), temsirolimus y everolimus.

Múltiples TKI han sido aprobados por la FDA y están disponibles para la primera línea de tratamiento del carcinoma de células renales variedad histológica de células claras avanzado. Resultados de ensayos clínicos fase III, sugieren que tanto pazopanib como sunitinib tienen eficacia similar, con ventaja de pazopanib sobre sunitinib en términos de efectos adversos y calidad de vida.

Sunitinib demostró superioridad a interferón alfa en un ensayo clínico fase III siendo aprobado como primera línea de tratamiento para pacientes con CCR metastásico. Los pacientes recibieron sunitinib (n=375) vs IFN (n= 375), mostrando tasas de respuesta a favor de sunitinib del 37% vs 9 % para interferón. El 10 % de los pacientes con sunitinib progreso durante el tratamiento vs el 34% de los de IFN y el tiempo medio a la progresión fue de 11 vs 5 meses respectivamente. La supervivencia global fue de 26.4 meses en los pacientes con sunitinib y 21.8 meses en los pacientes con IFN (HR 0.82 IC 95% 0.67-1.00; p=0.05). Con un perfil de toxicidad manejable, presentando astenia, hipertensión, hipotiroidismo, síndrome de mano-pie; en algunos casos ictericia, neutropenia y trombocitopenia ^{18, 22}.

Pazopanib es un potente inhibidor oral de la angiogénesis con actividad en diferentes receptores tirosina kinasa, incluidos el VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRa, PDGFRb y KIT. La seguridad y eficacia fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo controlado que incluyó 435 pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado y/o metastásico quienes habían recibido o no terapia sistémica previa (inmunoterapia), con características homogéneas, el 39% de los pacientes con riesgo favorable y el 50% con riesgo intermedio de acuerdo al riesgo pronóstico MSKCC. Se aleatorizaron 2:1 a recibir pazopanib (n 290) versus placebo (n 145). Mostrando mejoría significativa en términos de supervivencia libre de progresión 9.2 meses vs 4.2 meses a favor de pazopanib (p= 0.0001), además con Tasas de respuesta global: Respuesta completa (RC) y Respuesta parcial (RP) del 30% vs 3%, Supervivencia global 22.9 meses vs 20.5 meses, con efectos adversos comunes a los inhibidores de las vías del VEGF, tales como diarrea (52%), fatiga (40%), síndrome mano-pie (< 10%) e hipertensión (40%) ²³. Siendo aprobado por la FDA en Octubre del 2009.

Resultados del estudio COMPARZ ensayo fase III de pazopanib (n 554) versus sunitinib (n 548) como primera línea del tratamiento, demostraron no inferioridad; alcanzando una mediana de supervivencia libre de progresión de 8.4 meses vs 9.5 meses HR 1.047 (IC 95% 0.890-1.220), Tasa de respuesta global (RC y RP) del 33% vs 29%, Supervivencia

global 28.4 meses vs 29.3 meses, con efectos adversos de todos los grados, fatiga 55 %, síndrome mano-pie 29%, rash 18% y mucositis 11% en el grupo de pazopanib, siendo mayor la proporción de estos en el grupo de sunitinib (fatiga 63%, Síndrome mano-pie 50%, rash 23% y mucositis 26%) ²⁴.

Pazopanib ha demostrado mayor aceptación por los pacientes comparado con sunitinib, en un ensayo de entrecruzamiento donde los pacientes fueron expuestos a ambos agentes, posterior a un periodo de “lavado” (dos semanas) entre cada agente, favoreciendo la preferencia del paciente al grupo de pazopanib, siendo del 70% vs sunitinib 22%. Pazopanib fue superior a sunitinib en escalas de salud relacionada a calidad de vida donde se evaluó fatiga, dolor en manos, pies y boca ²⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Carcinoma de células claras representa la neoplasia renal más frecuente, reportándose a nivel mundial un aumento en su incidencia en los últimos años. La enfermedad metastásica o recurrente ocurre en el 30% de los pacientes, contribuyendo al incremento en las tasas de mortalidad. Actualmente los agentes inhibidores multicitinas constituyen la primera línea de tratamiento en el cáncer renal avanzado, favoreciendo a grupos de pronóstico de riesgo favorable e intermedio de MSKCC, que al compararlos con otras terapias, que se utilizaron anteriormente para el tratamiento sistémico, si han proporcionado un beneficio en la supervivencia libre de progresión. Pazopanib es uno de los agentes utilizados en este terreno, basado en los resultados de ensayos clínicos donde se ha demostrado su eficacia y seguridad.

Debido a que en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI el acceso a este es mediante el programa de Catálogo II (torre de control), y hasta el momento no se han documentado los resultados de este tratamiento en los pacientes que se atienden en el hospital, es de importancia conocer la efectividad que ofrece este medicamento, ya que implica un alto costo al instituto.

Con base en lo anterior, es posible plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en pacientes con Carcinoma de Células Renales metastasico, tratados con Pazopanib en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Julio 2016?

JUSTIFICACIÓN

En estadísticas internacionales de acuerdo a reportes de GLOBOCAN; y en México de acuerdo a los datos analizados en la UMAE HOCMN SXXI, la incidencia del cáncer de células renales ha ido incrementándose en los últimos años, siendo un problema de salud pública. Los avances en las terapias dirigidas han permitido mejorar la supervivencia en estos pacientes con un impacto alto en el gasto en salud en la práctica diaria en el instituto, específicamente para la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI ya que esta brinda atención a población regionalizada y es centro de referencia para la atención de pacientes con esta neoplasia.

En el tratamiento de primera línea se cuenta en el instituto con sunitinib del cual ya se evaluó su efectividad en la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI con una supervivencia libre de progresión media de 15.5 meses y con una tasa de respuesta global del 89.2 % ²⁸, y pazopanib del cual se desconocen resultados de su uso en esta unidad.

El objetivo de este estudio es determinar la supervivencia libre de progresión con este medicamento en la UMAE del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

HIPÓTESIS

Al ser un estudio observacional descriptivo y retrospectivo no requiere de hipótesis.

OBJETIVOS

Primario:

Evaluar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con Carcinoma de Células Renales metastasico o recurrente, tratados en primera línea con pazopanib en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Julio 2016.

Secundarios:

Conocer las tasas de respuesta en los pacientes con Carcinoma de Células Renales avanzado, tratados en primera línea con pazopanib en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Julio 2016.

Conocer la toxicidad en los pacientes con Carcinoma de Células Renales avanzado, tratados en primera línea con pazopanib en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Julio 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño estadístico

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo de una Cohorte histórica

Universo de estudio

Pacientes que cumplen criterios del programa de Catálogo II de medicamentos (Torre de Control) (anexo 4) con el diagnóstico de Carcinoma de Células Renales avanzado variedad histológica de células claras que tienen acceso a Pazopanib en la Consulta Externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de Agosto 2015 a Julio 2016.

Tipo de muestreo

No probabilístico casos consecutivos

Criterios de selección

Inclusión

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. Diagnóstico de Carcinoma de Células Renales corroborado histológicamente, con variedad de células claras.
- c. Estadios clínicos IV o recurrente.
- d. Pacientes que hayan recibido por lo menos un ciclo completo con pazopanib para valorar toxicidades y sobrevida libre de progresión.

- e. Pacientes que tengan registrado seguimiento por lo menos durante 4 meses después de iniciado el tratamiento con Pazopanib para la evaluación de la respuesta.
- f. ECOG 0-2.
- g. Pacientes con buen riesgo y riesgo intermedio de acuerdo a criterios MSKCC (anexo 2).

Exclusión

- a) Pacientes menores de 18 años de edad.
- b) Pacientes con histología diferente a células claras.
- c) Pacientes de pobre riesgo de acuerdo a criterios MSKCC (anexo 2).
- d) Pacientes con segunda neoplasia sincrónica o metacrónica, manejadas con tratamiento sistémico.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Enfermedad metastásica

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició.

Definición operacional: Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada.

Escala de medición: Cualitativa Nominal dicotómica

1. Si
2. No

Enfermedad recurrente

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad posterior a un periodo libre de enfermedad

Definición operacional: Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada.

Escala de medición: Cualitativa Nominal dicotómica

1. Si
2. No

Supervivencia libre de progresión

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el aumento de la enfermedad por clínica o imagen.

Definición operacional: Período entre la fecha de inicio de la primera dosificación y la fecha del primer registro de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

Escala de medición: meses

Tasas de respuesta RECIST 1.1 (anexo 5)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Respuesta en términos de disminución o aumento en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento.

Definición operacional: Evaluación imagenológica mediante tomografía computarizada realizada a los cuatro meses a partir del inicio de la primera

dosificación, para evaluar la respuesta tumoral de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1 (**anexo 5**).

Escala de medición:

1. Completa: Desaparición de todas las lesiones tumorales medibles.
2. Parcial: Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles.
3. Estable: Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.
4. Progresión: Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas.

Toxicidad (anexo 6).

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Grado de afección de acuerdo a la clasificación con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, producida por el uso del medicamento a partir de la primera y última dosis del medicamento.

Escala de medición: (anexo 6)

1. Grado 1
2. Grado 2
3. Grado 3
4. Grado 4

Grupo de riesgo

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Escala de evaluación en términos de la historia natural de la enfermedad y basados en características clínicas y bioquímicas que estratifica la predicción de la mortalidad específica por cáncer.

Definición operacional: Pacientes con riesgo bajo o intermedio en la clasificación MSKCC (**anexo 2**)

Escala de medición:

1. Riesgo favorable
2. Riesgo intermedio

ECOG

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Escala de evaluación del desempeño funcional del paciente con cáncer en relación a la sintomatología por la enfermedad.

Definición operacional: Número del estado funcional del paciente de acuerdo a la escala ECOG (**anexo 3**), a la valoración inicial en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica.

Escala de medición:

1. 0
2. 1
3. 2

Edad

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.

Definición operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener a la valoración inicial en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica.

Escala de medición: Número de años

Sexo

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.

Definición operacional: Género del paciente

Escala de medición:

1. Masculino
2. Femenino

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.

Datos cuantitativos: Se presentarán en medianas, rangos, medias

Análisis estadístico: Se realizará con el programa SPSS, versión 23 para Windows

PROCEDIMIENTOS

Para llevar a cabo este estudio se obtendrá de la base de datos del servicio de oncología médica, una lista de pacientes con Carcinoma de Células Renales metastasico corroborado histológicamente, con variedad de células claras en tratamiento con Pazopanib y seguimiento en el servicio de la Consulta Externa Oncología Médica, que cumplan con los criterios de inclusión y se revisaran los expedientes clínicos/electrónicos y radiológicos. Los datos se analizaran con el programa SPSS, versión 23 para Windows y se hará un reporte con el análisis y la discusión de los datos obtenidos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se rige bajo los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México. Es un estudio sin riesgo que al ser retrospectivo, no requiere de consentimiento informado ya que no habrá contacto con el paciente o sus familiares, la información se obtendrá de fuentes secundarias (expediente físico y electrónico). En este estudio según el artículo 13 de la LGS en MIS en relación al respeto, dignidad y protección de los derechos de los pacientes; la información obtenida se maneja con confidencialidad, anonimato y los resultados se darán en manera grupal sin indicar nombre.

Se solicita su evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico: Dra. Ana Elena Martin Aguilar, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor Metodológico Dr. Mario Pérez Martínez, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dra. Ana Cristina Rosales Dueñas, Residente Oncología Médica.

Físicos

Archivo clínico y electrónico del hospital de Oncología de CMN Siglo XXI

Uso de computadora personal.

Financieros

No requiere financiamiento económico.

RESULTADOS

Se analizaron 25 pacientes con carcinoma renal de células claras avanzado, que cumplieron con los criterios de selección para este estudio. Se incluyeron en el análisis aquellos pacientes que iniciaron tratamiento a partir de agosto 2015 y hasta julio 2016 para que al menos hubieran recibido 4 ciclos de tratamiento al momento del análisis.

Características generales (Tabla 1)

Del total 60% (15) fueron hombres y 40% (10) mujeres. La media de edad fue de 66 años, siendo el 68 % mayores de 60 años (17) y 32 % menores de 60 años (8), con un rango de 40 a 84 años.

El 16% (4) de los pacientes no tenían comorbilidades, 76% (19) tenían 1 o 2 comorbilidades y 8% (2) tres; siendo estas Diabetes Mellitus tipo 2 en 16% (4), Hipertensión arterial sistémica en 60% (15), hipotiroidismo en 8% (2), dislipidemia 8% (2) y 8% (2) presentó enfermedad cardiovascular por valvulopatía y arritmia cardiaca.

En cuanto a los grupos de riesgo, 56 % (14) eran de buen riesgo y 44 % de riesgo intermedio (11).

En cuanto al tratamiento quirúrgico, 88% (22) de los pacientes se sometieron a nefrectomía, en 12% (3) no se realizó el procedimiento quirúrgico por irresecabilidad en 2 de los casos y el 3ero por revocación del consentimiento. El 56% de los pacientes recibió tratamientos previos como metastasectomía 36% (9), radioterapia paliativa por metástasis ósea o cerebrales 13% (3) y bifosfonato para disminuir eventos óseos 4% (1). El 84% (21) no había recibido tratamiento sistémico previo, contra el 16% (4) de los pacientes que habían recibido Interferon alfa.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 25 pacientes con CCR avanzado tratados con Pazopanib en el Hospital de Oncología	
Característica	Número (%)
Sexo: Hombre/ Mujer	15 (60) / 10 (40)
Edad 66 años (± 10.63 DE)	
Estadio	
Metastásico	8 (32)
Recurrente	17 (68)
Sitio de metástasis	
1 o 2 sitios de metástasis	14 (56)
3 o más sitios de metástasis	11 (44)
Pulmón/pleura	21 (84)
Hueso	8 (32)
Local	7 (28)
Ganglionar	7 (28)
Hepática	5 (20)
Otros (Muscular, Gastrointestinal, SNC, Tejidos Blandos)	9 (36)
Grupo de Riesgo	
Bueno	14 (56)
Intermedio	11 (44)
Tratamiento previo	
Nefrectomía	22 (88)
Metastasectomía	9 (36)
Radioterapia paliativa	3 (13)
Interferon alfa	4 (16)

CCR carcinoma células renales; DE desviación estándar; SNC, sistema nervioso central

La histología aprobada para el uso de Pazopanib fue la variedad de células claras de tipo convencional en el 100 % de los pacientes, reportándose adicionalmente en un paciente componente de áreas sarcomatoides en 30 % del tumor.

Una tercera parte de los pacientes tenían metástasis al momento del diagnóstico y dos terceras partes de los pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad.

En relación a los sitios de diseminación, más de la mitad de los pacientes presento metástasis en 1 o 2 sitios, siendo pulmón y pleura los más frecuentes con 84 % (21), seguido de metástasis óseas con 32 % (8) y metástasis locorregionales y ganglionares con 28 % cada una. En el 44 % de los casos había 3 o más sitios de afección.

Tratamiento administrado (Tabla 2)

Pazopanib fue administrado como terapia blanco molecular de primera línea en tabletas de 200 mg a dosis de 400 mg vía oral de manera continua cada 12 horas. De acuerdo a la severidad de los eventos adversos presentados (toxicidad grado 3 y 4, ver Anexo 6), se suspendía temporalmente el tratamiento hasta la recuperación de los síntomas, y al reinicio del mismo con ajuste de dosis de 200 mg dependiendo de la severidad del efecto en los casos necesarios, basados en las recomendaciones de modificación de dosis de acuerdo a la literatura revisada (Anexo 8) ²⁹. La dosis mínima utilizada fue de 600 mg, ajuste que se realizó en el 52 % de los pacientes (13) y el 48 % (12) continuó con dosis de 800 mg; ningún paciente requirió reducción de dosis a 400 mg (*Tabla 2*).

En el 48% de los pacientes fue necesario suspender el tratamiento por más de una semana debido a la presentación de toxicidades grado 3 y al 50 % se les disminuyo (*Tabla 3*). Se suspendió el tratamiento en el 8 % (2) por causas no asociadas a eventos adversos siendo las causas un brote psicótico que amerito tratamiento por psiquiatría y otro paciente por no acudir a cita programada con diferimiento de un mes.

52% (13) de los pacientes completaron cuatro ciclos de tratamiento al momento del corte de este análisis. El máximo número de ciclos fueron 8 y el mínimo 4. La mediana de ciclos administrados fue de 4.4.

Se suspendió definitivamente el tratamiento en aquellos que tuvieron progresión tumoral o toxicidad inaceptable y no se reportaron muertes asociadas al tratamiento ni a eventos adversos severos.

Tabla 2. Tratamiento administrado en 25 pacientes con CCR avanzado tratados con Pazopanib en el Hospital de Oncología

	Número (%)
Dosis	
800 mg	12 (48)
600 mg	13 (52)
Diferimiento (semanas)	
Ninguno	13 (52)
1 semana	3 (12)
2 semanas	1 (4)
3 o más semanas	8 (32)
Número de Ciclos	
4 ciclos	13 (52)
Más de 4 ciclos	12 (48)

CCR carcinoma células renales; mg miligramos

Supervivencia libre de progresión

El análisis de la supervivencia libre de progresión se determinó a partir de la fecha de inicio con pazopanib hasta que se documentó progresión de la enfermedad evaluada por imagen o datos clínicos.

De los 25 pacientes incluidos al momento de la fecha de corte; la media de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 10.7 meses (*Figura 1*) con un rango máximo de 12.75 y mínimo de 4.0 meses al momento del corte, con 48% (12) de los pacientes aun en tratamiento. En un análisis por subgrupos los pacientes con enfermedad avanzada la SLP fue de 7.75 meses, siendo en los pacientes con recurrencia de la enfermedad de 9.5 meses.

Supervivencia libre de progresión en 25 pacientes con CCR tratados con Pazopanib

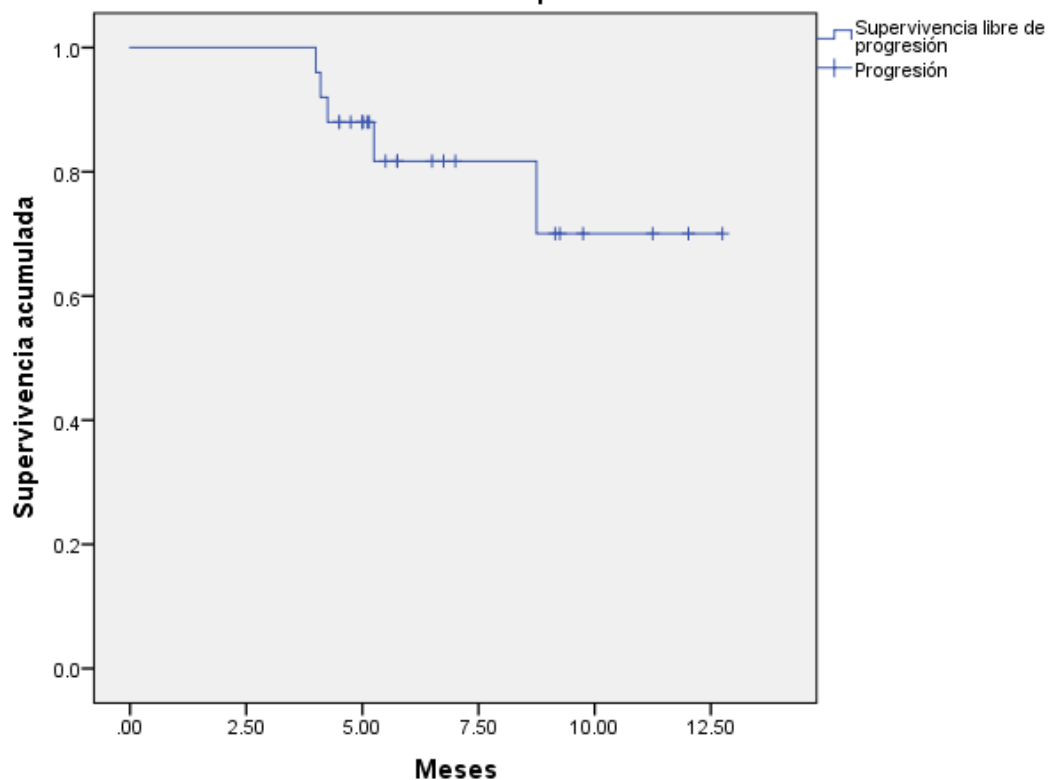


Figura 1

CCR carcinoma células renales

De los pacientes de buen riesgo la media de SLP fue de 10.43 meses con un rango máximo de 12.01 y mínimo de 8.85 meses al momento del corte; en los pacientes del grupo de riesgo intermedio la media de SLP fue de 10.25 meses, con un rango máximo de 13.37 y un mínimo de 7.13 meses (Figura 2).

Supervivencia Libre de Progresión por Grupo Pronóstico

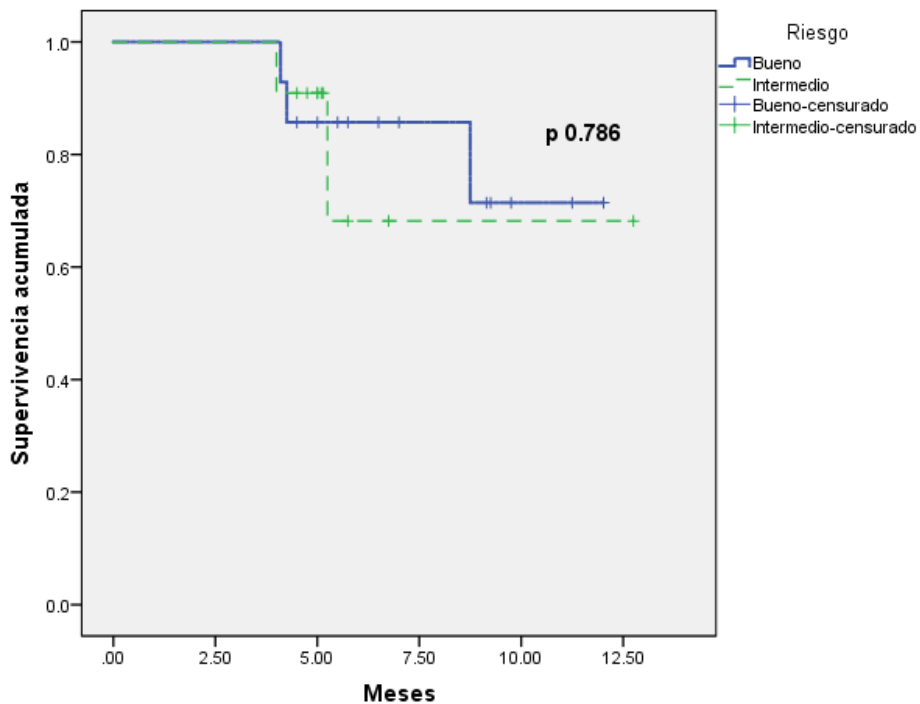


Figura 2

Tasa de Respuesta

Fue valorada con los criterios RECIST versión 1.1 (ver Anexo 5) de acuerdo a la respuesta por imagen con una tomografía basal y otra realizada alrededor de la semana 16 posterior al inicio del tratamiento con pazopanib. 44% (11) de los pacientes presentó enfermedad estable, 28% (7) respuesta parcial, 8% (2) lograron respuesta completa y 20% (5) progresión de la enfermedad (*Tabla 4*).

Tabla 4. Tasa de Respuesta en 25 pacientes con CCR avanzado tratados con Pazopanib en el Hospital de Oncología

Respuesta	Número (%)
Completa	2 (8)
Parcial	7 (28)
Estable	11 (44)
Progresión	5 (20)
Total	25 (100)

CCR carcinoma células renales

En los pacientes que tuvieron progresión, se dio tratamiento de segunda línea en 8% (2) con Sorafenib y el 3er paciente continuo con mejores cuidados de soporte.

En el análisis de las características clínicas de los pacientes que tuvieron respuesta completa se encontró que ambos pertenecían al grupo de buen riesgo. La edad es de 59 años en uno de ellos y 73 años en el segundo. La fecha de diagnóstico fue en 2012 para el primero con un periodo libre de enfermedad de 3 años, con recurrencia en diciembre 2015 a pulmón y hueso; el segundo fue diagnosticado en 2015 de inicio fue metastasico con metástasis ganglionares y al músculo psoas; a los dos se les realizó nefrectomía y en el primer caso también se realizó metastasectomía del seno maxilar y radioterapia al lecho quirúrgico Debido a transaminasemia grado 3 durante el tratamiento, al segundo paciente se le ajusto la dosis a 600mg.

En el análisis de las características de los 7 pacientes con respuesta parcial, se encontró que 57% (4) son mujeres; la fechas de diagnóstico fueron en 2007 (1), 2013 (1), 2015 (3) y 2016 (1). Las recurrencias en la mayoría de los casos fue en 2 sitios, principalmente pulmón, hígado, ganglionar y muscular. A 86% (6) se les realizo nefrectomía y solo uno se consideró irresecable. El 100% (7) recibió tratamiento previo al inicio de Pazopanib, metastasectomías en 57% (4), radioterapia en 43% (3) y solo uno de ellos recibió interferon. Cuatro pertenecían a grupo de buen riesgo. En el 43% (3) fue necesaria la suspensión temporal de tres semanas por toxicidad G3 como eritrodisestesia palmo plantar y transaminasemia. Requiriendo ajuste de dosis con a 600mg en 57% (4) de los casos; uno

de estos pacientes cambio a tratamiento con Sunitinib por persistencia de transaminasemia a pesar de la suspensión temporal y ajuste de dosis.

Análisis de factores pronósticos de progresión

De las variables nominales correspondientes a las características demográficas, clínicas, tumorales y de tratamiento previo; se realizó el análisis estadístico en tablas cruzadas con la prueba exacta de Fisher, estimación de riesgo, prueba de homogeneidad de razón de ventajas y la prueba de independencia condicional demostrando la no asociación clínica – estadística de estas.

Tabla 3. Resultados análisis de Factores pronósticos de progresión en 25 pacientes con CCR avanzado tratados con Pazopanib en el Hospital de Oncología.				
Variable	N (%)	RR	IC %	p
Sexo				
H/M	4(26.7)/1(10)	2.66	0.34-20.50	0.31
Estadio				
Metastático/Recurrente	2(25)/3(17.6)	1.41	0.29-6.87	0.52
No. Metástasis				
1 ó 2 sitios	2(14.3)			
3 ó más sitios	3(27.3)	0.52	0.10-2.60	0.37
Tx previo				
Nefrectomía	2(22.7)	-	-	0.49
Metastasesectomía	2(22.2)	-	-	-
INF-a	0(0)	-	-	0.38
RT	2(66.7)	-	-	-
Riesgo				
Bueno/intermedio	3(21)/2(18)	1.17	0.23-5.87	0.62
Ciclos				
4 o menos	5(38)	-	-	0.02
>4 ciclos	0(0)			
Dosis (mg)				
800/600	1(8)/4(30)	0.27	0.03-2.09	0.18
Toxicidad G3	4(44)	0.14	0.01-1,07	0.04
ECOG 1/2	3(15)/2(33)	0.47	0.10-2.20	0.34
Edad				
>60a/<60a	4(23)/1(12)	0.53	0.07-4.02	0.47
Comorbilidades				
1 ó 2	4(21.1)	-	-	-
>2	1(50)			

CCR carcinoma células renales; mg miligramos; G3 Grado 3; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

Después de un análisis multivariado de regresión logística binario se confirma la no asociación de factores pronósticos para progresión en este estudio.

Toxicidad

Se registró la toxicidad en todos los pacientes desde que iniciaron el tratamiento con Pazopanib, la cual se reporta en la Tabla 3. En cuanto a la toxicidad clínica la más frecuente fue fatiga en todos los grados con 88% (22), seguida de las gastrointestinales (diarrea) con 68% (17) y náusea 60% (15), reportándose en grado 3 eritrodisestesia palmo plantar en 8% (2), diarrea, hipertensión y fatiga en el 4% (1) respectivamente. De las bioquímicas, la toxicidad grado 3 que se presentó con más frecuencia fue la hematología (trombocitopenia) en 8% (2), seguido de transaminasemia cada una con 8% (2).

Tabla 4. Toxicidades en 25 pacientes con CCR avanzado tratados con Pazopanib en el Hospital de Oncología			
Evento adverso	Todos los grados No. %	Grado 3 No. %	Grado 4 No. %
Clínicas			
Fatiga	22 (88)	1 (4)	-
Diarrea	17 (68)	1 (4)	0
Nausea	15 (60)	0	0
Mucositis	15 (60)	0	0
Eritrodisestesia	6 (24)	2 (8)	-
Hipertensión	6 (24)	1 (4)	0
Vómito	4 (16)	0	0
Bioquímicas			
Transaminasemia	8 (32)	2 (8)	0
Hiperbilirrubinemia	4 (16)	0	0
Hipotiroidismo	4 (16)	0	0
Trombocitopenia	2 (8)	2 (8)	0

CCR carcinoma células renales

En un paciente fue necesario cambiar de tratamiento debido a transaminasemia con elevación de alanino aminotransferasa (ALT) 7 veces por arriba del límite normal alto (LNA) y aspartato aminotransferasa (AST) 6 veces por arriba del LNA, que persistió a pesar de la suspensión temporal y ajuste de dosis, por lo cual se decidió cambio de tratamiento a Sunitinib.

DISCUSIÓN

En el carcinoma renal de células claras metastásico o recurrente, el tratamiento estándar es la terapia blanco molecular y en algunos centros especializados la inmunoterapia. Están aprobados en tratamiento de primera línea en pacientes de buen riesgo Sunitinib, Pazopanib, Interferón + Bevacizumab y en pacientes de pobre riesgo Temsirulimus de los cuales solo están disponibles en nuestra institución: Sunitinib y Pazopanib.

En el presente estudio observamos que el grupo etario más afectado es el de mayores de 60 años; respecto a la relación hombre: mujer se reporta 1.5:1, lo cual es similar a la incidencia por edad y género reportados en la literatura. De acuerdo al análisis estadístico ninguna de las características demográficas influyó en la SLP.

32% de los pacientes tuvo metástasis al momento del diagnóstico y 68% tuvo metástasis metacrónicas; sin embargo, en los resultados de nuestro estudio, ni el intervalo libre de enfermedad ni el tratamiento previo empleado (Nefrectomía, metastasectomía, IFN-alfa, o RT paliativa) ni los sitios de metástasis, repercuten en la SLP.

La mediana de SLP al momento del corte fue de 10.7 meses, que es superior a la reportada en la literatura de 8.4 y 9.2 meses. Sin embargo, al momento del análisis 48% de los pacientes continuaban con tratamiento por lo cual es conveniente hacer un análisis posterior y ver si estas cifras se mantienen igual o superan a los resultados reportados en la literatura internacional, ya que contamos con el antecedente de un análisis dentro de nuestra unidad que evaluó la efectividad de sunitinib para tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer renal que reportó una SLP media de 15.5 meses, lo cual fue superior a los 11 reportados en el estudio con el cual se aprobó su uso.

Si bien, los modelos pronósticos son indispensables para individualizar el tratamiento en pacientes seleccionados, en nuestro estudio, tanto el grupo de buen riesgo como el de riesgo intermedio obtuvieron beneficio reportándose una SLP similar; lo que contrasta con lo reportado en la literatura, ya que se ha visto que el grupo de riesgo intermedio es el más

beneficiado. Un factor que tal vez, pueda influir en este resultado es que para la estratificación de riesgos para los pacientes que iniciaran tratamiento con terapia blanco de acuerdo al Catalogo II de Medicamentos, se utilizan los criterios del MSKCC que esta validado para pacientes tratados con inmunoterapia, y no los criterios de Heng que son los utilizados en algunos de los estudios reportados en la literatura para terapia blanco.

La tasa de respuesta global (respuesta parcial + respuesta completa) como se describe en la literatura se ha reportado entre 30% y 33%; en este estudio se obtuvo una respuesta global del 36%, con 8% de respuestas completas y 28% de respuestas parciales, a diferencia de lo reportado con el uso de sunitinib en esta unidad donde no se documentó ninguna respuesta completa y la respuesta parcial fue del 36.9%.

Estos resultados son similares a lo reportado en el ensayo con el que fue aprobado pazopanib²³.

Una de las principales limitantes del estudio fue la falta de valoración de estudios de imagen para corroborar respuesta objetiva en cerca de la mitad de los pacientes que continúan en tratamiento activo; ya que estos pacientes pudieran tener un desenlace diferente a lo reportado al momento del corte del estudio; ya que como se describe en la literatura con la terapia antiangiogénica más del 70% de los casos alcanzan enfermedad estable, respuesta completa no es común ocurre en menos del 1% de los casos

En relación a las toxicidades los resultados obtenidos concuerdan con lo establecido en la literatura^(23, 24), las cinco principales reportadas fueron fatiga, diarrea, hipertensión, mucositis y eritrodisestesia palmo-plantar.

Eventos grado 3 observando transaminasemia, eritrodisestesia palmo-plantar y trombocitopenia en el 8% de los casos, que contrasta a lo reportado en la literatura.

Si bien, hay diferencia en la incidencia y frecuencia de toxicidad registrada para pazopanib y sunitinib en los estudios realizados en nuestra institución, consideramos que los datos

obtenidos son limitados debido al número de pacientes analizados, pero sobre todo al registro subjetivo de los síntomas los cuales difieren en ambos tratamientos debido a la forma de administración (continuo y con 2 semanas de descanso, respectivamente). Por lo cual sería conveniente hacer análisis de calidad de vida en los pacientes con ambos tratamientos dentro de nuestra unidad, y comparar si la aceptación de los pacientes en base a la salud relacionada a calidad de vida favorece la preferencia por pazopanib como se reporta en la literatura ²⁵.

CONCLUSIONES

El análisis de los datos en este estudio estuvo limitado por el tiempo, ya que la experiencia en el centro con el uso de pazopanib es de 12 meses únicamente. La SLP es similar a lo reportado en la literatura pero el 48% de los pacientes aun continua con tratamiento por lo que es probable que en análisis posteriores estas cifras sean similares o superiores a los reportes internacionales; pero por el momento podemos concluir que es un tratamiento bien tolerado, efectivo con 8% de respuestas completas, 28% de respuestas parciales y enfermedad estable en 44% de los pacientes al momento del análisis; con toxicidades manejables con suspensiones temporales, con sintomáticos y en casos necesarios con ajustes de dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Versión 2.2016.
2. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2007; 166 (8):932-940.
3. Marston W, Rini B, Yang J. Cancer of Kidney. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. *Cancer Principles & Practice of Oncology.* 9th Ed. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2011, 1161-1182.
4. Globocan 2012. Organización Mundial de la Salud.
5. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México.
6. Martinez-Sanchez YL, Escudero-de los Ríos PM, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013; 81: 508-516.
7. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (24):4991-5004.
8. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477-90.
9. Edge SB, Byrd D, Compton C. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th Ed Springer-Verlag, New York. 2010 , 479-486.

10. Decker DA, Decker VL, Herskovic A, Cummings GD. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 1984; Vol 2. No. 3: 169-173.
11. Belldegrun A. Renal cell carcinoma: Prognostic Factors and Patient Selection. *J Eur U Sup.* 2007; (6): 477-483.
12. Nelson EC, Evans CP, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(3): 299-313.
13. 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;20:289–96.
14. Blom JH, Van PH, Marechal JM, Jacquim D, Schrodes FH. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Result of European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55 (1): 28-34.
15. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3101-3106.
16. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115–124.

18. McDermott DF, Regan MM, Clark JL, Flaherty L, Weiss GR. 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):133-141.
19. Quesada JR, Rios A, Swanson D, Trown P, Gutterman JU. Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1985; 3(11): 1522-1528.
20. Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(9):734-745.
21. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813.
22. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–2524.
23. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-1068.
24. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*.2013;369(8):722-731.
25. Escudier B et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1412-8.
26. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published May 28, 2009. National Cancer Institute.

27. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).

28. Martin A. Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer renal avanzado en tratamiento de primera línea con Sunitinib. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.: 015 vol.1: p.26-27.

29. Votrient (pazopanib)[product monograph]. Dorval, Quebec, Canada: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc; April 2016.

ANEXOS

ANEXO 1. TNM DE CÁNCER DE RIÑÓN (AJCC 7th)

Tx Tumor no valorable.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

T1 Tumor de 7 cms o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T1a tumor de 4 cms o menos en su mayor dimensión limitado al riñón.

T1b Tumor de más de 4 cms pero menor de 7 cms en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T2 Tumor de más de 7 cms en su máxima dimensión, limitado al riñón.

T2a Tumor de más de 7 cms pero menor o igual a 10 cms en su diámetro mayor limitado a riñón.

T2b Tumor de más de 10 cms limitado al riñón.

T3 Tumor que se extiende a las venas o a tejido perirenal sin afectar la glándula suprarrenal ipsilateral y no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3a El tumor se extiende hasta la vena rana o ramas segmentarias, o invade grasa perirenal pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3b El tumor se extiende a la vena cava por debajo del diafragma.

T3c El tumor se extiende a la vena cava por arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.

T4 El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye extensión directa a suprarrenal ipsilateral).

NX Ganglios regionales no valorables.

N0 Ganglios regionales sin metástasis.

N1 Metástasis en ganglios regionales.

M0 sin metástasis a distancia.

M1 metástasis a distancia.

Estadio Clínico	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0 o N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 2 CRITERIOS MSKCC

FACTORES DE RIESGO	PUNTO DE CORTE
Karnofsky	Menor de 80 %
Tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento con IFN α	Menos de 12 meses
Nivel de hemoglobina	Menor del límite normal del valor del laboratorio de referencia
Deshidrogenasa Láctica	Más de 1.5 veces el límite superior del valor del laboratorio de referencia
Calcio corregido	Mayor a 10 mg/dl (2.5 mmol/L).

ANEXO 3. ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL / Escala de Karnofsky

Puntuación	Estado clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de la enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente, encamado menos del 50% del día.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto

Anexo 3 ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL/ Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

ANEXO 4. CATALOGO II Pazopanib tableta 200 mg, clave 5654 (Torre de Control)

- Como tratamiento de primera línea en cáncer renal de células claras recurrente o metastásico en pacientes con riesgo bajo o intermedio en la clasificación de Motzer o MSKCC.
- No se recomienda en terapia adyuvante ni en pacientes con una expectativa de vida menor a 3 meses.
- La continuidad del tratamiento se evaluará cada cuatro meses.

ANEXO 5 Criterios de RECIST

Criterios	RECIST 1.1
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm
Progresión	Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas lesiones
Respuesta parcial	Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles
Enfermedad estable	Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.

ANEXO 6. Grado de toxicidad (National Cancer Institute ^{26,27})

Toxicidad Gastrointestinal

Evento Adverso	1	2	3	4
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con el basal	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria	Que pone en peligro la vida (choque)
Mucositis	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche o pseudomembranas	Ulceraciones confluentes o pseudomembranas; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida

Toxicidad Dermatológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Eritrodisestesia palmo-plantar Síndrome de mano pie	Cambios mínimos en piel sin dolor	Cambios en la piel (descamación, ampulas, edema, hiperqueratosis) con dolor	Cambios severos (descamación, ampulas, sangrado o hiperqueratosis) limitan cuidado personal	-

Toxicidad Hepática

Evento Adverso	1	2	3	4
Incremento de la Alanino aminotransferasa (ALT)	>3.0 veces el límite normal alto	3.0-5.0 veces el límite normal alto	>5.0-20.0 veces el límite normal alto	>20.0 veces el límite normal alto
Incremento de la Aspartato aminotransferasa (AST)	>3.0 veces el límite normal alto	3.0-5.0 veces el límite normal alto	>5.0-20.0 veces el límite normal alto	>20.0 veces el límite normal alto
Incremento Bilirrubina	>1.5 veces el límite normal alto	1.5-3.0 veces el límite normal alto	>3.0-10.0 veces el límite normal alto	>10.0 veces el límite normal alto

Hipertensión

Evento Adverso	1	2	3	4
Hipertensión	Prehipertensión: TA sistólica 120-139 mmHg TA diastólica 80-89 mmHg	Estadio 1 Hipertensión TA sistólica 140-159 mmHg TA diastólica 90-99 mmHg Requiere intervención médica con antihipertensivo con monoterapia	Estadio 2 Hipertensión TA sistólica \geq 180 mmHg TA diastólica \geq 100 mmHg Requiere intervención médica con antihipertensivo con monoterapia más intensa o con múltiples fármacos	Pone en riesgo la vida requiere intervención urgente. Riesgo de hipertensión maligna, daño neurológico transitorio o permanente, crisis hipertensiva.

Toxicidad Hematológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN – 10.0 g/dL	8.0 - < 10.0 g/dL	6.5 - < 8.0 g/dL	< 6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN -3000/mm ³	2000 – <3000/mm ³	1000 - <2000mm ³	<1000mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN – 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000-<50,000/mm ³	<10,000/mm ³

Toxicidad Endocrina

Evento Adverso	1	2	3	4
Hipotiroidismo	Asintomático; solo observación clínica y diagnóstica, no hay indicación de intervención	Sintomático; limitación de las actividades de la vida cotidiana; está indicada la terapia sustitutiva tiroidea,	Síntomas severos, limitan las actividades de autocuidado; está indicada la hospitalización	Que pone en peligro la vida, amerita intervención urgente

Fatiga

Evento Adverso	1	2	3
Fatiga	La fatiga remite con el reposo	La fatiga no remite con el reposo, limita actividades de la vida cotidiana	La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades se autocuidado

ANEXO 7. Cedula de recolección de datos

Cédula de recolección de datos													
Sexo	Folio	Iniciales Paciente	Sexo	Edad	Fecha de diagnóstico	Estadio clínico	Nefrectomía	Riesgo	Fecha de inicio de tratamiento	Dosis	Respuesta	Fecha de progresión	Toxicidad
1. Hombre	1												
2. Mujer	2												
Edad	3												
1. > 60 años	4												
2. > 60 años	5												
Estadio clínico	6												
1. I	7												
2. II	8												
3. III	9												
4. IV	10												
Nefrectomía	11												
1. Sí	12												
2. No	13												
Riesgo	14												
1. Bueno	15												
2. Intermedio	16												
Dosis	17												
1. 800 mg	18												
2. 600 mg	19												
3. 400 mg	20												
Respuesta		Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4							
1. Completa		1. Gastrointestinal											
2. Parcial		1.1 Diarrea	1.1.1	1.1.2	1.1.3	1.1.4							
3. Enfermedad estable		1.2 Mucositis	1.2.1	1.2.2	1.2.3	1.2.4							
4. Progresión		2 SMP	2.1	2.2	2.3								
		3 Hepática											
		3.1 AST	3.1.1	3.1.2	3.1.3	3.1.4							
		3.2 ALT	3.2.1	3.2.2	3.2.3	3.2.4							
		3.3 BT	3.3.1	3.3.2	3.3.3	3.3.4							
		4. Hipertensión	4.1	4.2	4.3	4.4							
		5. Hematológica											
		5.1 Hemoglobina	5.1.1	5.1.2	5.1.3	5.1.4							
		5.2 Leucocitos totales	5.2.1	5.2.2	5.2.3	5.2.4							
		5.3 Neutrofilos	5.3.1	5.3.2	5.3.3	5.3.4							
		5.4 Plaquetas	5.4.1	5.4.2	5.4.3	5.4.4							
		6. Hipotiroidismo	6.1	6.2	6.3	6.4							
		7. Fatiga	7.1	7.2	7.3	7.4							

ANEXO 8. Modificaciones de las dosis cuando se produce hepatotoxicidad inducida por el fármaco ²⁹.

Debe realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y en la 3^a, 5^a, 7^a y 9^a semana y el 3er y 4^o mes.

Valores en las pruebas hepáticas	Modificaciones de las dosis
Elevación de transaminasas entre 3 y 8 x LNA	Continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al grado 1 o a la situación inicial.
Elevación de transaminasas > 8 x LNA	Interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que las transaminasas vuelvan al grado 1 o a la situación inicial. Si el posible beneficio de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede reiniciar el tratamiento con pazopanib a la dosis reducida de 400 mg al día y realizar pruebas hepáticas en suero semanalmente durante 8 semanas. Si tras reiniciar el tratamiento con pazopanib, las elevaciones de transaminasas vuelven a ser > 3 x LNA, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib.
Elevación de transaminasas > 3 x LNA junto con elevaciones de bilirrubina > 2 x LNA	Interrumpir permanentemente el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 o a la situación inicial.