



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

Tasa de Respuesta Objetiva y Sobrevida Libre de Progresión según los Hallazgos Histopatológicos en los Pacientes con Carcinoma de Células Renales Metastásico o Recurrente en Tratamiento de Primera Línea con Sunitinib o Pazopanib

Presenta:

Dra. Mary Julia Méndez González
Residente de último año de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI

Para Obtener el grado de:

Oncólogo Médico

Asesor Clínico:

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

Asesor Metodológico:

Dr. José Alberto Ábrego Vásquez
Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Oncológica
Hospital de Oncología CMN S XXI

Ciudad de México a 14 de Septiembre de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **15/08/2017**

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:

Tasa de Respuesta Objetiva y Sobrevida Libre de Progresión según los Hallazgos Histopatológicos en los Pacientes con Carcinoma de Células Renales Metastásico o Recurrente en Tratamiento de Primera Línea con Sunitinib o 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-2017-3602-25

ATENTAMENTE



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

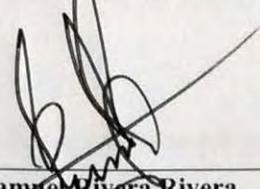
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

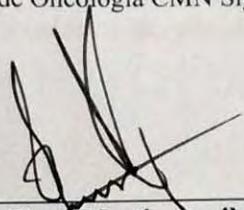
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



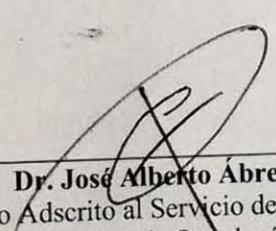
Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Jefe de División de Enseñanza
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



Dr. Samuel Rivera Rivera
Jefe de Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



Dra. Ana Elena Martín Aguilar
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



Dr. José Alberto Abrego Vásquez
Médico Adscrito al Servicio de Cirugía Oncológica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por darme los cimientos sobre los que he podido desarrollarme tanto en el ámbito personal como profesional, porque con su ejemplo me mostraron el tipo de persona que debía ser. Gracias por todo su cariño y por su apoyo, sé que de una forma u otra siempre están conmigo.

A mis asesores, porque con su instrucción y paciencia me guiaron para darle forma a este proyecto.

A mi familia y amigos por no dejar de creer en mí, por sus oraciones y los ánimos que nunca se cansan de darme.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Antecedentes.....	7
Epidemiología.....	7
Patología.....	7
Presentación.....	8
Pronóstico.....	9
Tratamiento.....	12
Planteamiento del Problema.....	16
Justificación.....	17
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Material y Métodos.....	20
Criterios de Selección.....	21
Operacionalización de Variables.....	22
Análisis Estadístico.....	23
Procedimientos.....	24
Consideraciones Éticas.....	24
Recursos.....	25
Resultados.....	26
Análisis.....	34
Conclusiones.....	41
Anexos.....	44
Bibliografía.....	50

RESUMEN

El cáncer de células renales (CCR) representa el 3.8% de los nuevos casos de cáncer urológicos; la edad media de presentación es a los 64 años y en más del 85 % de los casos la variedad histológica es de células claras ^{1,2}.

La historia natural del CCR puede ser impredecible, por lo que se han desarrollado múltiples escalas pronósticas para estratificar el riesgo de cada paciente. Se estima que 30% presentarán metástasis al momento del diagnóstico y más del 50% las desarrollarán después de la nefrectomía en casos de enfermedad localizada ^{2,8}.

La Nefrectomía Radical es el estándar de tratamiento en la enfermedad localizada, en la enfermedad metastásica inicial o recurrente se puede utilizar terapia sistémica ^{1,2}.

La histología tumoral y la estratificación de riesgo es importante en la selección del tratamiento. La premisa de la Terapia Blanco Molecular está fundamentada en la dependencia de las células tumorales a vías biológicas que pueden ser inhibidas por distintos fármacos, como inhibidores de tirosin-cinasa (TKI) o inhibidores de la vía blanco a rapamicina en mamíferos (mTOR) ⁶.

En el CCR avanzado, la escala del Memorial Sloane Kettering Cancer Center (MSKCC) es utilizada para la estratificación de riesgo durante el tratamiento con citosinas y comprende factores clínicos y de laboratorio, sin embargo, no se consideraron los hallazgos histológicos porque no se contaba con una revisión central de patología para hacerlo. La Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) identificó que la diferenciación sarcomatoide y rabdoide, la presencia de necrosis tumoral y el grado tumoral son factores pronósticos en el CCR y diversos estudios retrospectivos y series de caso han buscado establecer el impacto de dichos factores tanto en sobrevida como en la tasa de respuesta de los pacientes con CCR metastásico en tratamiento con terapia blanco ^{2,14-22}.

Ante lo anterior, una adecuada estratificación de riesgo es fundamental para normar la conducta terapéutica, y en vista de los hallazgos obtenidos en series de casos y estudios retrospectivos según la presencia de factores histolopatológicos en etapas metastásicas, se considera importante reconocer el impacto de los mismos en la tasa de respuesta objetiva en los pacientes tratados con sunitinib o pazopanib como primera línea en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ANTECEDENTES

Epidemiología

Se estima que 62,700 americanos fueron diagnosticados con cáncer renal y de estos, 14,240 fallecieron en Estados Unidos en 2016. 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.

Existen factores de riesgo bien conocidos para CCR como tabaquismo, obesidad e hipertensión. Además, el CCR se presenta más comúnmente en pacientes con estadios finales de falla renal o en la enfermedad renal quística adquirida, pacientes en diálisis, aquellos que han sido sometidos a trasplante renal o aquellos con síndrome de esclerosis tuberosa. Aproximadamente 2-3% de los CCR son hereditarios y se describen como severos síndromes autosómico dominantes, siendo el más común la enfermedad de Von Hippel Lindau ².

En México el GLOBOCAN 2012 reporta una incidencia de 2,395 casos (3.7%) y una mortalidad 1,304 casos (3.4%) ³. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 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 ⁴.

Patología.

Aproximadamente 90% de los tumores renales son CCR y aproximadamente 80% de estos son tumores de células claras. Otros tipos menos frecuentes incluyen papilares, cromófobos, por traslocación y tumores de los conductos colectores. La nueva clasificación histológica de los tumores renales en la última edición de la Organización Mundial de la Salud (Anexo 1) se basa en la histología tumoral, alteraciones cromosómicas y vías moleculares, considerando que el perfil genético-molecular de los CCR de células claras

está caracterizado en >80% de los casos esporádicos por alteraciones bialélicas del gen VHL, ubicado en el cromosoma 3, mientras que algunos CCR presentarán mutaciones en la vía blanco a rapamicina en mamíferos (mTOR) y la caracterización de los tipos papilares 1 y 2 estará dada por alteraciones en la vía MET y NRF2-ARE, respectivamente ¹⁻².

Presentación

El CCR puede cursar clínicamente oculto la mayor parte de su evolución. La presentación clásica de dolor, hematuria y tumor palpable en flanco ocurre en una minoría de pacientes y suele ser indicativo de enfermedad avanzada ⁵.

Dentro de los síndromes hereditarios que pueden presentarse, el CCR de células claras puede aparecer en la enfermedad de Von Hippel Lindau, en el Cáncer Renal de Células Claras Familiar y junto con Paragangliomas Hereditarios por alteraciones en el cromosoma 3. El CCR papilar está asociado a los síndromes de Cáncer Renal Papilar Hereditario y Cáncer Renal y Leiomiomatosis Hereditarios por mutaciones en los genes MET y alteraciones en la fumarato hidratasa y el CCR cromóforo y el oncocitoma pueden estar presentes en el síndrome de Birt-Hodge-Dubé ⁶.

La mayoría de los casos de CCR son sospechados por estudios de imagen. El diagnóstico puede ser sugerido por ultrasonido y debe ser investigado por tomografía computarizada (TC), que es el mejor método para determinar invasión local, compromiso nodal y metástasis distales. La imagen por resonancia magnética (IRM) puede proveer información adicional en enfermedad localmente avanzada y compromiso venoso por trombo tumoral. 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, mientras que el estadio clínico III será una enfermedad localmente avanzada por compromiso venoso o ganglionar y un estadio clínico IV indica compromiso más allá de la fascia de Gerota (Anexo 2) ^{2,7}.

La enfermedad metastásica ocurre en un sustancial porcentaje de pacientes con CCR. Se estima que 25 a 30% de estos presentarán metástasis al momento del diagnóstico, mientras que más del 50% las desarrollarán después de la nefrectomía en casos de enfermedad localizada, presentándose hasta 85% en los primeros 3 años de seguimiento. Las metástasis pulmonares representan 45% de todas las metástasis del CCR, siendo el sitio anatómico más común de diseminación, presentándose como múltiples lesiones nodulares mayores de 2 cm (imagen en balas de cañón). Las metástasis óseas aparecen en un 30% de los pacientes con CCR y suelen ser lesiones líticas expansivas con predominio en esqueleto axial. Los ganglios linfáticos son el tercer sitio en frecuencia de metástasis en el CCR, presente en un 22% de los casos. Las metástasis hepáticas se encuentran hasta en 20% de los CCR y se asocian a un pobre pronóstico. Las metástasis adrenales están presentes en sólo 9% de los pacientes con CCR y suelen ser silentes. Las metástasis cerebrales se encuentran en un 8% de los casos ⁸.

Pronóstico

El pronóstico está asociado por factores anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares. Los factores anatómicos están reflejados en la clasificación TNM y proveen la información pronóstica más importante ⁹. Se estima que la supervivencia a 5 años para el estadio clínico I es de 95%, de 88% para el estadio clínico II, 59% para el III y 20% para el estadio IV ¹⁰.

La historia natural del CCR puede ser impredecible, por lo que se han desarrollado múltiples escalas pronósticas para estratificar el riesgo de cada paciente, iniciando en 1988 con Elson et al, pioneros en los modelos multivariados en la predicción de la mortalidad específica por CCR ^{2,11}.

Actualmente, para estratificar el riesgo de recurrencia en enfermedad localizada, las escalas más usadas son la última actualización de la puntuación basada en Estadio, Tamaño, Grado y Necrosis (SSIGN, por sus siglas en inglés) (Anexo 3) y el Sistema Integrado de Estadificación de la Universidad de los Ángeles, California (UISS) (Anexo 4). Y se

considera que la extensión de la enfermedad, la histología, el grado y los factores clínicos tienen valor pronóstico tanto en enfermedad localizada como metastásica ^{2, 12, 13}.

La presencia de necrosis tumoral (NT) se ha propuesto como un factor pronóstico independiente en múltiples tumores sólidos. En el CCR de células claras, la presencia de NT se ha asociado a tumores más grandes, de mayor grado histológico y actividad proliferativa más alta, representando un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de metástasis ¹⁴. Sin embargo, estos hallazgos han sido contradictorios en diferentes ensayos debido al número limitado de los mismos y de sus muestras de estudio y a las múltiples definiciones utilizadas. La necrosis tumoral coagulativa es la forma más frecuente de necrosis encontrada en el CCR; se caracteriza por racimos homogéneos de células tumorales muertas o degradadas dentro de un coágulo amorfo que puede detectarse fácilmente con tinción con hematoxilina y eosina y hay cohortes que muestran que su presencia se asocia con un pobre pronóstico en el CCR de células claras y cromóforo, pero no tiene impacto en el tipo papilar ¹⁵. Además, la importancia de la necrosis extensa (>95%) no es muy clara debido a que es una forma infrecuente de presentación y si bien, algunos estudios sugieren que se asocia a un pronóstico adverso, otros consideran podría asociarse a un mejor pronóstico a corto plazo, ajustado por el TNM del tumor, o bien, pudiera no ser una variable pronóstica en el CCR ¹⁶.

El Grado Histológico se refiere al grado de diferenciación que presentan los tumores y si bien múltiples clasificaciones han sido utilizadas en el CCR, en la actualidad, la clasificación del grado nuclear de Fuhrman (Anexo 5) es la más aceptada en la práctica clínica, considerando que tiene impacto en la supervivencia global a 5 años, aunque no siempre se ha encontrado significancia estadística en los análisis multivariados ¹⁷.

La diferenciación sarcomatoide es considerada una forma extrema de dediferenciación del CCR y se asocia a un pobre pronóstico con una supervivencia específica de enfermedad a 5 años de 14-22%, sobre todo cuando representa >50% de los componentes histológicos y considerando que está influenciado por el estadio clínico, con una supervivencia media de 7 meses cuando el paciente cursa con metástasis a distancia. La presencia de diferenciación

rabdoide también se considera de pobre pronóstico, pues se asocia a enfermedad extrarrenal y más riesgo de desarrollar metástasis a distancia, independientemente de la proporción que represente de los componentes histológicos del tumor. La diferenciación sarcomatoide tiene una frecuencia baja, pero está asociada con necrosis, invasión hilar y angioinvasión ^{17,18}.

La invasión al seno renal se ha asociado a tumores más grandes, con grado nuclear más elevado, mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos y más altas tasas de recurrencia de la enfermedad. La última edición de la clasificación TNM agrupó en la categoría T3a tanto aquellos tumores con invasión del seno renal como aquellos con invasión de la grasa perirrenal, ya que su impacto pronóstico en la mortalidad específica por cáncer son comparables ^{19,20}.

En el CCR avanzado, la escala del Memorial Sloane Kettering Cancer Center (MSKCC) es el gold standard para la estratificación de riesgo durante el tratamiento con citosinas. Fue desarrollado por Motzer et al y se basa en el resultado del análisis multivariado de 463 pacientes sin tratamiento previo que fueron tratados con interferon-alfa. Los pacientes con CCR avanzado se clasificaron en tres categorías de riesgo (favorable, intermedio y pobre) en función del número de los factores predictivos de supervivencia (Karnofsky < 80%, 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) (Anexo 6). 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. Posteriormente, esta escala fue ampliada por la Base de Datos del Consorcio Internacional de CCR Metastásico (IMDC) a un total de 6 factores agregando una cifra de plaquetas y de neutrófilos por arriba de su límite superior (Anexo 7) ^{2,21}.

En base a lo mencionado, los factores clínicos y de laboratorio fueron avalados como factores pronósticos de sobrevida global en el CCR metastásico, sin embargo, en estos estudios no se tomaron en cuenta los hallazgos histológicos porque no se contaba con una revisión central de patología para hacerlo. La Sociedad Internacional de Patología

Urológica (ISUP) identificó en su Consenso de 2012 que la diferenciación sarcomatoide y rabdoide, la presencia de necrosis tumoral y el grado tumoral son factores pronósticos en el CCR y un estudio retrospectivo de 2014 confirmó que estos mismos hallazgos son factores pronósticos de respuesta a Inhibidores de Tirosin-cinasa (TKI) y sobrevida en pacientes con CCR metastásico, encontrando que la presencia de necrosis y características sarcomatoides mayores al 10% estaban asociadas a menores tasas de respuesta al tratamiento con TKI ²². En otra serie de casos reportada en 2009 en pacientes con histología sarcomatoide y tratamientos con TKIs, se encontró que en los pacientes que se obtuvieron respuestas parciales, tenían un porcentaje menor al 20 % de diferenciación sarcomatoide ²³.

Tratamiento

La Nefrectomía es la única opción curativa de tratamiento en la enfermedad localizada. La Nefrectomía Radical, que incluye la resección del riñón en bloque con la fascia de Gerota, la glándula adrenal ipsilateral y los ganglios linfáticos regionales ha sido el estándar en el tratamiento del CCR, si bien, se considera que la Nefrectomía Parcial conservadora de nefronas es una opción adecuada en tumores menores de 4 cm, o bien, en pacientes monorrenos, con insuficiencia renal o con enfermedad bilateral. La Nefrectomía Laparoscópica, tanto parcial como radical, es una opción que ofrece una recuperación más rápida y con menor tiempo de hospitalización y es una opción adecuada en CCR confinado al riñón. Las terapia ablativas con técnicas de radiofrecuencia o crioablación pueden considerarse en tumores <3 cm, pacientes >70 años, alto riesgo quirúrgico, enfermedad bilateral y/o con compromiso de la función renal ^{2, 6}.

En relación a la terapia adyuvante, recientemente el estudio S-TRAC, donde se incluyeron 615 pacientes CCR de células claras en estadio clínico III, con alto riesgo de recurrencia, demostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad al comparar el uso de sunitinib (50 mg/día durante cuatro semanas cada seis semanas) vs placebo. Encontrando una mediana de 6.8 vs 5.6 años, [HR 0.76, IC 95%: 0.59-0.95]. Sin embargo, la toxicidad fue mayor significativamente en el grupo que recibió sunitinib en comparación con el grupo que recibió placebo (Grado 3: 48.4% vs 15.8%, Grado 4: 12.1% vs 3.6%), siendo los efectos

secundarios más comunes eritrodiesstesia palmar-plantar e hipertensión. Por lo que el uso de tratamiento adyuvante aún no es un estándar ²⁴.

Ante el escenario de pacientes con cáncer avanzado, el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas y el control de la enfermedad. La nefrectomía citorreductiva está recomendada en pacientes con buen estado funcional, tumores primarios voluminosos y enfermedad metastásica limitada y para control de síntomas. La metastasectomía además, se ha asociado con beneficio en sobrevida global y sobrevida específica por cáncer en caso de lesiones únicas o en enfermedad oligometastásica ^{1,2}.

Pacientes con enfermedad metastásica de inicio o recurrentes son candidatos a terapia sistémica. La histología tumoral y la estratificación de riesgo de los pacientes es importante en la selección del tratamiento. El diagnóstico histológico se establece tras resección quirúrgica o con biopsia renal, mientras que la estratificación de riesgo suele hacerse en base a la escala del MSKCC ¹.

Terapia Blanco Molecular

La premisa de la Terapia Blanco Molecular está fundamentada en la dependencia de las células tumorales a vías biológicas que pueden ser inhibidas por distintos fármacos. En el CCR, el gen VHL suele estar inactivado. Este gen produce una proteína que regula la proteólisis del Factor Inducible por Hipoxia α (HIF- α), por lo que en el CCR, esta regulación está alterada, de modo que el HIF- α se acumula, resultando en activación de la vía mTOR a través de la vía de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K)/Proteín-cinasa (AKT). Además, la activación de HIF en el núcleo celular favorecerá la transcripción de genes inducidos por hipoxia, principalmente el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). De ahí, que estos puntos sean blancos importantes de la terapia sistémica dirigida con el uso de TKI o bien con inhibidores de la vía mTOR ²⁵.

Múltiples TKI han sido aprobados por la FDA y están disponibles tanto para la primera como segunda línea de tratamiento del CCR metastásico o recurrente, variedad histológica de células claras ¹.

Sunitinib (un inhibidor del receptor de PDGF α y β , del receptor de VEGF 1, 2 y 3, así como de c-KIT, FLT-3, SCF-1R y RET) 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 del 37% vs 9% a favor de sunitinib, con incremento en la sobrevida libre de progresión de 11 vs 5 meses y sobrevida global de 26.4 vs 21.8 meses también a favor de TKI (HR 0.82 IC 95%: 0.67-1.00; p=0.05). Con un perfil de toxicidad manejable, presentando neutropenia, trombocitopenia, astenia, hipertensión, hipotiroidismo, síndrome de mano-pie y diarrea como principales toxicidades ²⁶.

Pazopanib (TKI con acción sobre VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β y KIT) demostró superioridad vs placebo en un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, que incluyó 435 pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado y/o metastásico que habían recibido o no terapia sistémica previa con inmunoterapia, encontrando mejoría significativa en sobrevida libre de progresión (9.2 meses vs 4.2 meses) a favor de pazopanib (p=0.0001), además de tasas de respuesta global del 30% vs 3%, sin diferencia en sobrevida global. Los efectos adversos más comunes encontrados fueron diarrea (52%), fatiga (40%), síndrome mano-pie (< 10%) e hipertensión (40%) ²⁷. Ante esto, se comparó posteriormente en un estudio fase III de no inferioridad contra sunitinib como primera línea (estudio COMPARZ), encontrando una mediana de sobrevida libre de progresión de 8.4 meses vs 9.5 meses, tasa de respuesta global del 33% vs 29% y sobrevida global de 28.4 meses vs 29.3 meses, sin diferencias significativas entre ambos y con un mejor perfil de toxicidad a favor de pazopanib, donde la única toxicidad que mostró predominio en el grupo de pazopanib fue la elevación de transaminasas ²⁸.

Bevacizumab (Anticuerpo monoclonal dirigido con VEGF), Temozolomida (Inhibidor mTOR), Axitinib (TKI con acción sobre VEGFR 1, 2 y 3) y Cabozantinib (TKI con acción

sobre VEGFR, MET y AXL) también han sido aprobados para el tratamiento de CCR metastásico, con beneficio en tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y/o sobrevida global, sin embargo no se cuenta con ellos en nuestra Institución ^{29,30,31,32,33}.

El uso de Inmunoterapia como Interleucina 2 (IL-2) y recientemente con Nivolumab (Inhibidor del punto de control de la proteína de muerte programada (PD-1) también han sido aprobados para el manejo de CCR metastásico ^{34,35}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La historia natural del Carcinoma de Células Renales (CCR) puede ser impredecible y se han propuesto múltiples escalas que contemplan factores clínicos y de laboratorio (Anexos 6 y 7) que ayudan a predecir la supervivencia global y tasa de respuesta a tratamiento en base al grupo de riesgo al que pertenecen ². Sin embargo, no se han avalado las escalas que contemplan las características histopatológicas de los tumores y la relación que pueden tener estas con la respuesta al tratamiento sistémico en enfermedad metastásica. Sólo unas pocas series de casos y estudios retrospectivos han documentado que características como Grado tumoral, Subtipo histológico, Patrón Sarcomatoide y Rabdoide, Necrosis histológica e Invasión al sistema colector se han asociado con mayor agresividad y riesgo de recurrencia tanto en etapas avanzadas como en enfermedades localizadas ^{2, 10}, pero la mayoría de estas escalas han sido desarrolladas para determinar la mortalidad por cáncer en etapas avanzadas o el riesgo de recurrencia en etapas temprana y se desconoce su implicación directa en la tasa de respuesta objetiva a las terapias sistémicas ^{22, 23}.

Actualmente, la Terapia Blanco con Inhibidores de Tirocin-Cinasa (TKI) constituye la primera y segunda línea de tratamiento en los pacientes con CCR metastásico ¹. En el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI se dispone de dos agentes de primera línea, Sunitinib y Pazopanib. Debido a las toxicidades que pueden provocar en el paciente así como los costos que generan a la Institución, se considera que poder prever una respuesta favorable o desfavorable de acuerdo a las escalas clínicas y las características histopatológicas desde el momento del diagnóstico podría orientar mejor la terapéutica a utilizar en cada caso.

Con base en lo anterior podemos estructurar la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la tasa de respuesta objetiva según los hallazgos histopatológicos en los pacientes con CCR de células claras metastásico tratados en primera línea con Sunitinib y Pazopanib en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Febrero 2011 a Marzo 2017?

JUSTIFICACIÓN

El Carcinoma de Células Renales (CCR) constituye un importante problema de salud pública ya que es el cáncer urológico más letal, además de que 20-30% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico o las desarrollan subsecuentemente a la cirugía ¹⁰. La UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es una unidad hospitalaria catalogada como de 3er nivel de atención, además de ser una unidad de carácter monotemática dado que sólo atiende patología oncológica, es donde se atiende la mayor población de pacientes con padecimientos oncológicos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La Terapia Blanco con Inhibidores de Tirosin-Cinasa (TKI) constituye la primer y segunda línea de tratamiento en los CCR metastásicos, pero se trata de tratamientos con costos elevados y con múltiples efectos adversos asociados que pueden deteriorar la calidad de vida del paciente, por lo que en espera de orientar mejor la terapéutica empleada en cada caso se han desarrollado múltiples escalas pronósticas ²; entre estas, los factores Histopatológicos representan factores de acceso relativamente fácil considerando que pueden determinarse en todos aquellos pacientes sometidos a nefrectomía o biopsia, extraídos del reporte de patología. Sin embargo, solo hay series de casos y estudios retrospectivos que demuestran el efecto que los mismos pueden condicionar en la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida libre de progresión de los pacientes, y en algunas de estas series los resultados son contradictorios ^{14-20, 22}.

Al momento desconocemos cuál es la tasa de respuesta de nuestros pacientes a estos tratamientos de acuerdo a las características histopatológicas. En vista de los costos que la Terapia Blanco genera a las Instituciones de Salud Pública y por las toxicidades a las que se han asociado, es indispensable identificar adecuadamente qué pacientes pudieran beneficiarse y si de acuerdo a estas características pudiera haber mayor beneficio al usar uno u otro tratamiento. Por esto se considera importante agruparlos por pronóstico, considerando que una escala sencilla como la proporcionada por los Factores Histopatológicos, aunada a las que ya se utilizan como la de MSKCC, representa una útil

guía en estos menesteres, que podrán orientar de manera práctica y sin costos adicionales la terapéutica a proporcionar en cada caso, y ante los pocos estudios realizados (que no establecen claramente qué factores tienen impacto), se busca realizar este protocolo de investigación para saber cuáles se relacionan con los de nuestra población.

HIPÓTESIS ALTERNA

La presencia de factores de riesgo histopatológicos disminuye la tasa de respuesta objetiva en los pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico en tratamiento de primera línea con TKI.

HIPÓTESIS NULA

La presencia de factores de riesgo histopatológico no modifica la tasa de respuesta objetiva en los pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico en tratamiento de primera línea con TKI.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la tasa de respuesta objetiva (TRO) asociada a la presencia de factores de riesgo histopatológico en los pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Febrero 2011 a Marzo 2017.

Objetivos Específicos:

1. Identificar los factores histopatológicos, como Grado tumoral, Necrosis, Diferenciación sarcomatoide/rabdoide presentes en los pacientes tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Febrero 2011 a Marzo 2017, según los reportes de patología .
2. Establecer la tasa de respuesta objetiva por imagen, de acuerdo a los criterios de RECIST (Anexo 9), de los pacientes tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Febrero 2011 a Marzo 2017.
3. Determinar si existe relación estadísticamente significativa entre la Tasa de Respuesta Objetiva y la presencia de factores histopatológicos en los pacientes tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Febrero 2011 a Marzo 2017.

Objetivos Secundarios:

1. Analizar la sobrevida libre de progresión (SLP) de los pacientes tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Febrero 2011 a Enero 2017, asociada con la presencia de factores histopatológicos.

2. Determinar si existe diferencia estadística entre en la tasa de respuesta objetiva y en la SLP entre los pacientes tratados con sunitinib vs los tratados con pazopanib.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, Retroelectivo.

Diseño Estadístico

Cohorte descriptiva.

Universo de Estudio

Pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Células Renales variedad histológica de células claras metástasico, que tienen acceso a Sunitinib o 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 Febrero 2011 a Marzo 2017.

Tipos de Muestreo

No probabilístico, casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Diagnóstico de carcinoma renal de células claras.
- Reporte de patología con histología de células claras en donde se establezca el grado histológico, necrosis, porcentaje de diferenciación sarcomatoide/rabdoide.
- Pacientes con estadio clínico IV de inicio.
- En tratamiento de primera línea con Sunitinib o Pazopanib.

Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Histología diferente a células claras (Papilar, Cromóforo).
- Pacientes con pobre riesgo de acuerdo a los criterios MSKCC (Anexo 6).

Criterios de Eliminación

- Pacientes que hayan recibido como 1er línea de tratamiento otro medicamento diferente a Sunitinib o Pazopanib.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa discreta.	Tiempo de vida de una persona medida en años.	Número de años de vida que el paciente refiere tener a la valoración inicial en la Consulta Externa de Oncología Médica.	1. ≤ 50 años 2. 51-60 años 3. 61-70 años 4. > 70 años
Sexo	Cualitativa dicotómica.	Fenotipo que define el género al cual se pertenece.	Género del paciente.	1. Masculino 2. Femenino
ECOG	Cualitativa ordinal	Escala de evaluación del desempeño funcional del paciente con cáncer en relación a la sintomatología por la enfermedad.	Número del estadio en el que se encuentra el paciente de acuerdo a la escala ECOG (Anexo 8) a la valoración inicial en la Consulta Externa de Oncología Médica.	1. 0 2. 1 3. 2
Sobrevida Libre de Progresión	Cuantitativa discreta.	Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el aumento de la enfermedad por clínica o imagen.	Periodo entre la fecha de inicio de la primera dosificación y la fecha del primer registro de la progresión de la enfermedad por imagen o muerte por causa de la enfermedad.	Número de meses.
Tasa de Respuesta	Cualitativa ordinal.	Respuesta en términos de disminución o aumento en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento.	Evaluación imagenológica mediante la última tomografía computarizada para evaluar la respuesta tumoral de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1 (Anexo 9).	1. Completa: Desaparición de todas las lesiones. 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 otro tipo de respuesta. 4. Progresión: Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas.

Inhibidor de Tirocin-Cinasa empleado como primer línea de tratamiento	Cualitativa nominal.	Fármaco dirigido a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal del crecimiento hacia el núcleo.	Nombre del inhibidor de tirosin cinasa que el paciente recibió en primera instancia a la valoración inicial en la Consulta Externa de Oncología Médica.	1. Sunitinib 2. Pazopanib
Grado Tumoral	Cualitativa ordinal.	Sistema de graduación histológica en el cáncer renal según las características de los núcleos celulares.	Grado reportado en la escala de Fuhrman (Anexo 5) en el reporte de patología.	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4
Patrón Sarcomatoide	Cuantitativa discreta.	Forma extrema de dediferenciación del carcinoma de células renales.	Porcentaje de patrón de características sarcomatoides presente en el reporte de patología.	1. $\leq 10\%$ 2. 11-20 % 3. 21-30% 4. $>30\%$
Diferenciación Rabdoide	Cuantitativa discreta.	Desarrollo de células neoplásicas que se asemejan morfológicamente a rabdomioblastos.	Presencia de tejido con diferenciación rabdoide en el reporte de patología.	1. Presente. 2. Ausente.
Necrosis Histológica	Cuantitativa discreta.	Patrón morfológico de la muerte de un conjunto de células visto al microscopio.	Porcentaje de necrosis documentada en el reporte de patología.	1. Ausente 2. 1-50% 3. 51-94% 4. $\geq 95\%$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.

Datos cuantitativos: Se presentarán en medianas, rangos y medias.

Análisis estadístico: Se realizará con el programa SPSS, versión 21 para Windows. Se determinará OR y RR de factores pronósticos estudiados. Se valorará con modelo de regresión de Cox el impacto de los factores histopatológicos en la supervivencia libre de progresión.

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 metastásico corroborado histológicamente, con variedad de células claras, en tratamiento de primera línea con Sunitinib o Pazopanib y en seguimiento activo en el servicio de la Consulta Externa de Oncología Médica, que cumplan con los criterios de inclusión y se revisaran los expedientes clínicos/electrónicos y radiológicos de los mismos, recabando la información en la Cédula de Recolección de Datos (Anexo 10).

Los datos se analizarán con el programa SPSS, versión 21 para Windows, determinando la Tasa de Respuesta Objetiva de los pacientes, así como el OR y RR de los factores pronósticos estudiados.

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 manejará 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.
- Dra. Mary Julia Méndez González, Residente de Oncología Médica.
- Asesor Metodológico: Dr. José Alberto Ábrego Vásquez, Médico Adscrito de Cirugía Oncológica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Físicos

Archivo clínico y electrónico del hospital de Oncología de CMN Siglo XXI.
Uso de computadora personal.

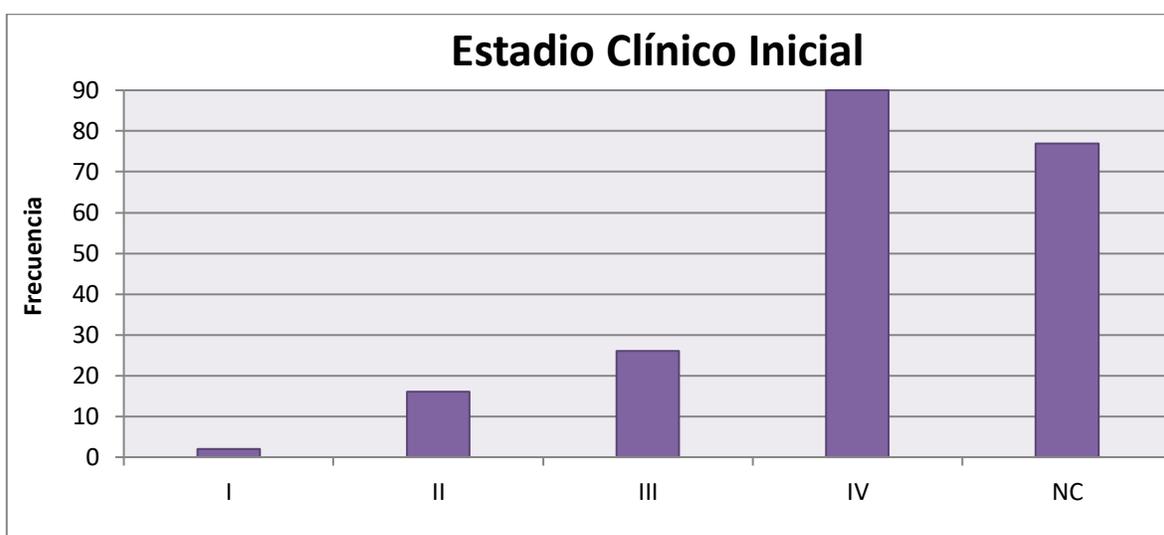
Financieros

No requiere financiamiento económico.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 253 pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico o recurrente tratados en primera línea con sunitinib o pazopanib entre Febrero 2011 y Marzo 2017, de los cuales se excluyeron 42 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión. La distribución del estadio clínico encontrado en los pacientes en el estudio fue: EC I 0.9% (2), EC II 7.6% (16), EC III 12.3% (26), EC IV 42.7% (90) y no clasificado 36.5% (77).

Gráfica 1. Distribución del Estadio Clínico Inicial.



La población incluida en el estudio muestra una media de edad de 59.1 años, con un mínimo de edad de 37 y un máximo de 83 años, desviación estándar de 9.7. De los casos incluidos en este estudio, el 1.4% (3) de los pacientes se identificaron con ECOG 0 y el 83.4% (176) con ECOG 1 y el 15.2% (32) con ECOG 2. El 92.4% (195) de los casos incluidos en este estudio recibió Sunitinib, y el 7.6% (16) Pazopanib (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la Población Global de Cáncer Renal Metastásico o Recurrente en Tratamiento de Primera Línea con Pazopanib o Sunitinib.

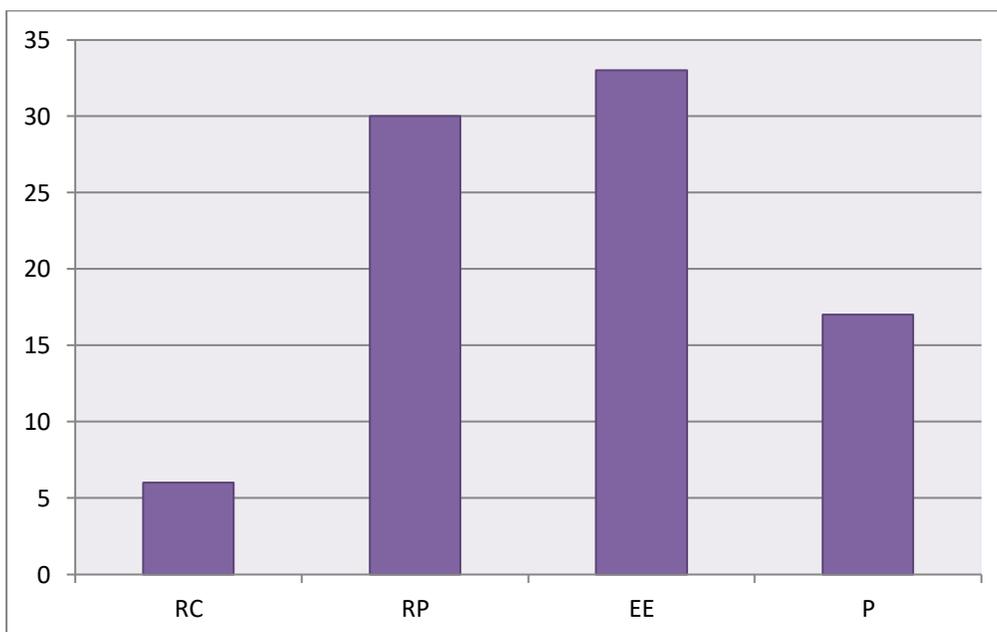
Características de la Población n= 211	
Edad Media	59.1 años.
< 50 años	44
51-60 años	70
61-70 años	69
> 70 años	28
ECOG	
0	3
1	176
2	32
Tratamiento de Primera Línea	
Sunitinib	195
Pazopanib	16
EC Inicial	
EC I	2
EC II	16
EC III	26
EC IV	90
No Clasificados	77

Se consideraron únicamente los pacientes en EC IV al momento del diagnóstico, debido al elevado número de pacientes con cáncer renal recurrente de los que se desconocía su estadio inicial, lo cual representaba un sesgo al momento del análisis, pues este parámetro es reconocido como un importante factor pronóstico independiente de otras variables. De este modo se decidió incluir únicamente los pacientes con cáncer renal metastásico para valorar el comportamiento de este grupo en específico donde el estudio comportamiento del tumor según la presencia de factores histopatológicos no ha sido concluyente en los distintos estudios revisados en la literatura.

Al centrarse en los 90 pacientes con cáncer renal metastásico, se encontró que 4 perdieron seguimiento por deterioro de condiciones generales (1 paciente con actividad tumoral en sistema nervioso central) o mala tolerancia a tratamiento (3 pacientes con toxicidad limitante) antes de que se lograra valorar respuesta al tratamiento. La distribución encontrada de las respuestas en estos pacientes fue la siguiente: Enfermedad estable 32.56% (28), Progresión 53.49% (46), Respuesta completa 6.98% (6) y Respuesta parcial 6.98% (6) al momento del análisis, sin embargo, al valorar la máxima respuesta obtenida

durante el seguimiento encontramos la distribución siguiente: Enfermedad estable 38.4% (33), Respuesta Completa 6.9% (6), Respuesta Parcial 34.9% (30) y Progresión 19.8% (17), lo cual corresponde a lo descrito en la literatura existente.

Gráfica 2. Distribución de la Respuesta Máxima Obtenida con Tratamiento con TKI.



La sobrevida libre de progresión de los pacientes incluidos en el estudio mostró una media de 16.09 meses, con un mínimo de un mes y un máximo de 61 meses, desviación estándar de 12.9, considerando todos los estadios clínicos iniciales, mientras que en los pacientes que debutaron con enfermedad metastásica, la sobrevida libre de progresión mostró una media de 15.98 meses, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 56 meses.

Al revisar el reporte histopatológico de los pacientes con enfermedad metastásica se encontraron los siguientes hallazgos:

La distribución del Grado fue la siguiente: Grado 1 2.5% (3), Grado 2 38.0% (33), Grado 3 32.0% (27), Grado 4 21.5% (18) y No especificado 6.0% (5) (Tabla 2).

El 58.5% (50) de los casos no presentó Necrosis Histológica; 19% (16) reportó necrosis de 1 a 50%; 5.5% (5) reportó de 51 a 94%; 4.5% (4) con más del 95% y en 12.5% (11) de los pacientes no se especificó el grado (Tabla 2).

La distribución del Patrón sarcomatoide fue la siguiente: 86.5% (74) tuvieron < 10%; en 2.0% (2) se encontró de 11 a 20%; 1% (1) reportó de 21 a 30%; 2.0% (2) de los pacientes tuvieron más de 30% de patrón sacomatoide y No fue especificado en 8.5% (7) de los casos (Tabla 2).

El 4.7 % (4) de los pacientes incluidos en el estudio presentaron diferenciación rabdoide y 95.3% (82) reportaron ausencia de esta (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos en los Reportes Histopatológicos de los pacientes con carcinoma renal metastásico.

Hallazgos en el Reporte Histopatológico (n=90)	
Grado Nuclear	
1	3
2	33
3	27
4	18
No Especificado	5
Necrosis Histológica	
Ausente	50
1-50%	16
51-94%	5
≥ 95%	4
No Especificada	11
Patrón Sarcomatoide	
<10%	74
11-20%	2
21-30%	1
>30%	2
No Especificada	7
Diferenciación Rabdoide	
Presente	4
Ausente	82

En relación con la respuesta encontrada según el tratamiento recibido se observó que en los casos de Enfermedad Estable, 89.3% (25) de los pacientes fueron tratados con Sunitinib y 10.7% (3) con Pazopanib; en los casos de Progresión registrados, 98.2 % (45) fueron

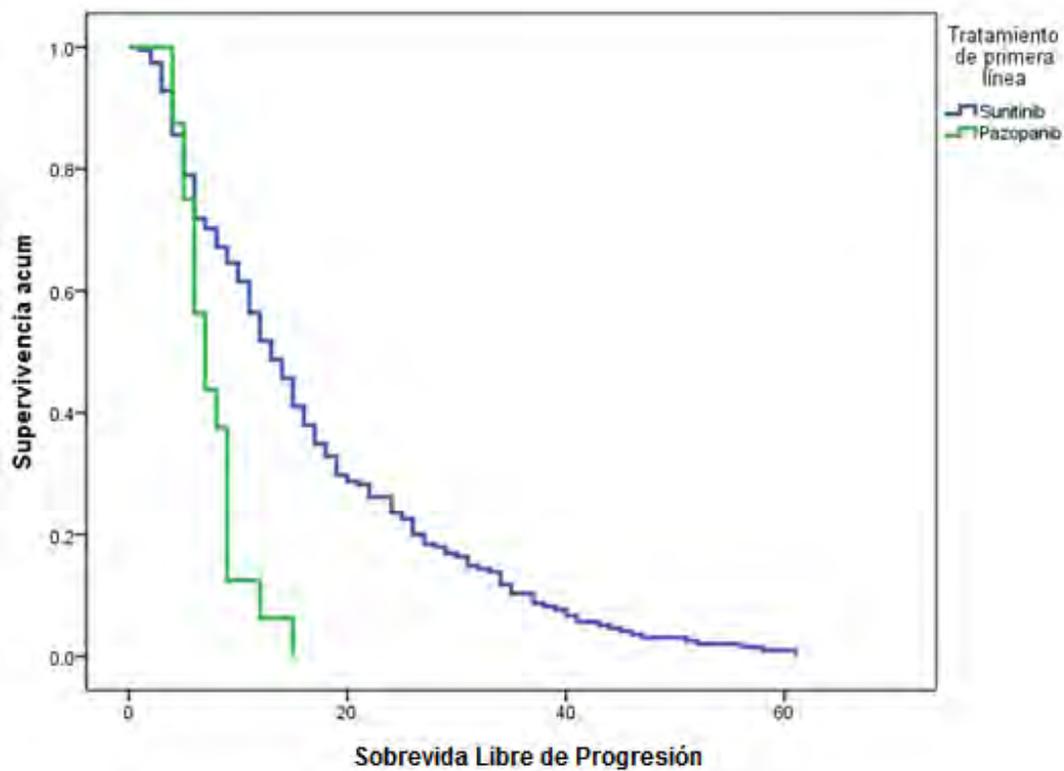
tratados con Sunitinib y 1.8% (1) con Pazopanib; de los casos de Respuesta Completa, 83.3% (5) fueron manejados con Sunitinib y 16.67% (1) con Pazopanib; y finalmente, de los pacientes que presentaron Respuesta Parcial, el 69.2% (4) recibieron Sunitinib y el 30.8% (2) Pazopanib ($p= 0.0005$) (Tabla 3).

Tabla 3. Respuesta Objetiva encontrada según TKI utilizado en primera línea de Tratamiento.

Tratamiento de primera línea	Respuesta				
	EE	P	RC	RP	Total
Sunitinib	25	45	5	4	79
	89.3%	98.2%	83.33%	69.2%	92.4%
Pazopanib	3	1	1	2	7
	10.7%	1.8%	16.67%	30.8%	7.6%
Total	28	46	6	6	86
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

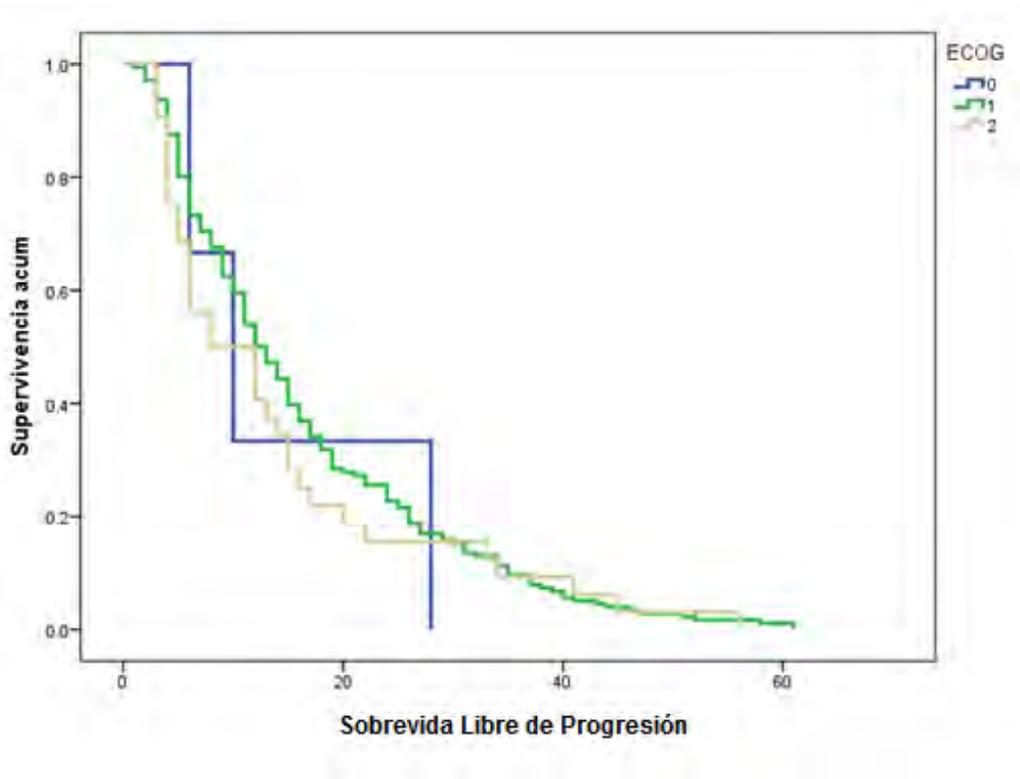
Al hacer la categoría de límite de corte de 12 meses (sobrevida libre de progresión media encontrada en los estudios que aprobaron el uso de los TKI empleados como terapia estándar), de aquellos pacientes que lograron una Sobrevida libre de Progresión mayor de 12 meses, el 97.5% (40) fueron tratados con Sunitinib, en contraste con 2.5% (1) de pacientes tratados con Pazopanib ($p= 0.0004$) (Tabla 4), lo cual también se demostró al realizar el gráfico de la regresión de Cox, encontrando mejor sobrevida para los pacientes tratados con Sunitinib, si bien deben tomarse con cautela estos resultados en vista del pequeño porcentaje de pacientes tratados con Pazopanib incluidos en este estudio.

Gráfica 3. Sobrevida libre de Progresión de Acuerdo a la Primer Línea de Tratamiento.



Cuando se comparó el estado funcional de los pacientes incluidos en el presente estudio con la sobrevida a 12 meses, se evidenció que en aquellos pacientes con ECOG 2, el 57.14% (8) mostraron sobrevida \leq 12 meses mientras que 42.86% (6) tuvieron más de 12 meses de sobrevida libre de progresión ($p= 0.541$). No hubo diferencias en sobrevida libre de progresión en pacientes con ECOG de 1 en el análisis multivariado (Tabla 4), sin embargo, sí se observó una mejor sobrevida en los pacientes con ECOG 1 en el modelo de regresión de Cox.

Gráfica 4. Representación de Regresión de Cox de Sobrevida Libre de Progresión de acuerdo al ECOG.



El 43.9% (12) de los pacientes con Enfermedad Estable presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y 57.1% (16) tuvieron sobrevida libre de progresión de más de 12 meses; en los pacientes que cursaron con Progresión, 56.4 % (26) presentaron Sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y 43.6% (20) tuvieron sobrevida libre de progresión de más de 12 meses; en aquellos pacientes que lograron respuesta completa, el 33.3% (2) presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses mientras que 66.7% (4) tuvieron sobrevida libre de progresión de más de 12 meses; y finalmente, de los pacientes que presentaron respuesta parcial el 66.7% (4) presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y el 33.3% (2) tuvo sobrevida libre de progresión de más de 12 meses ($p= 0.088$) (Tabla 4).

Tabla 4. Tasa de Respuesta Objetiva según la presencia de Factores Histopatológicos.

Tasa de Respuesta Objetiva (n=90)					
	EE	P	RC	RP	Valor de p
Grado Nuclear					
1	1	1	0	0	0.200
2	13	16	2	3	
3	6	16	3	1	
4	5	0	0	1	
No Especificado	3	2	1	0	
Patrón Sarcomatoide					
<10%	25	39	6	5	0.811
11-20%	1	0	0	0	
21-30%	0	1	0	0	
>30%	0	2	0	0	
No Especificado	3	3	0	1	
Necrosis Histológica					
Ausente	17	25	4	4	0.894
1-50%	5	9	1	1	
51-94%	2	3	0	0	
>95%	2	2	1	0	
No Especificada	3	6	0	1	
Diferenciación Rabdoide					
Presente	2	1	1	0	0.170
Ausente	24	45	6	7	
Tratamiento de Primera Línea					
Sunitinib	25	45	5	4	0.200
Pazopanib	3	1	1	2	0.263

ANÁLISIS

Al valorar la Tasa de Respuesta Objetiva según la presencia de factores histopatológicos en los pacientes con cáncer renal de células claras metastásico tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib de Febrero 2011 a Marzo 2017 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, no se encontraron diferencias significativas al comparar la Tasa de Respuesta Objetiva según el Grado Histológico, la Diferenciación Sarcomatoide/Rabdoide y el Grado de Necrosis (Tabla 4), independientemente del tratamiento de primera línea utilizado ($p=0.200$ en los pacientes tratados con Sunitinib y $p=0.263$ en los tratados con Pazopanib). Si bien, al calcular el OR de los distintos factores asociados, se encontró que el grado 3 de Fuhrman tiene un OR de 1.37, la necrosis $>95\%$ de 2.33, y la presencia de diferenciación rabdoide confiere un OR de 1.76 (Tabla 5).

Tabla 5. OR de Factores Histopatológicos asociados a Tasa de Respuesta Objetiva

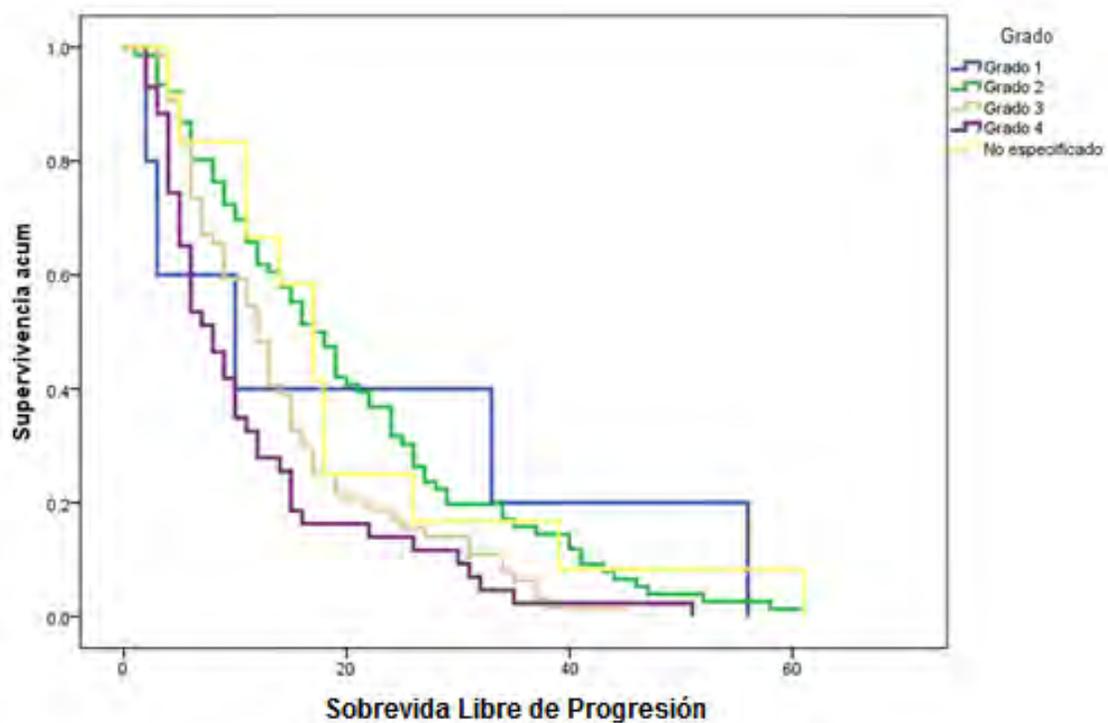
Razón de Momios de Factores de Riesgo Histopatológico para Tasa de Respuesta Ojetiva	
Factor	OR
Grado Nuclear	
1	0
2	1
3	1.37
4	1
Necrosis Histológica	
Ausente	0.65
1-50%	1.28
51-94%	0
$>95\%$	2.33
Patrón Sarcomatoide	
$<10\%$	1
11-20%	0
21-30%	0
$>30\%$	0
Diferenciación Rabdoide	
Presente	1.76

De esta forma se encuentra que la presencia de factores de riesgo histopatológicos no modifica la tasa de respuesta objetiva en los pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib. Hay que considerar que estos son los resultados encontrados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, recordando que lo existente en la bibliografía a nivel mundial son también series de casos y cuyos resultados varían considerablemente.

Sin embargo, al valorar el objetivo secundario de este protocolo, determinar la sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer renal de células claras metastásico tratados en primera línea con Sunitinib o Pazopanib de Febrero 2011 a Marzo 2017 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI según la presencia de factores de riesgo histopatológico se encontró lo siguiente:

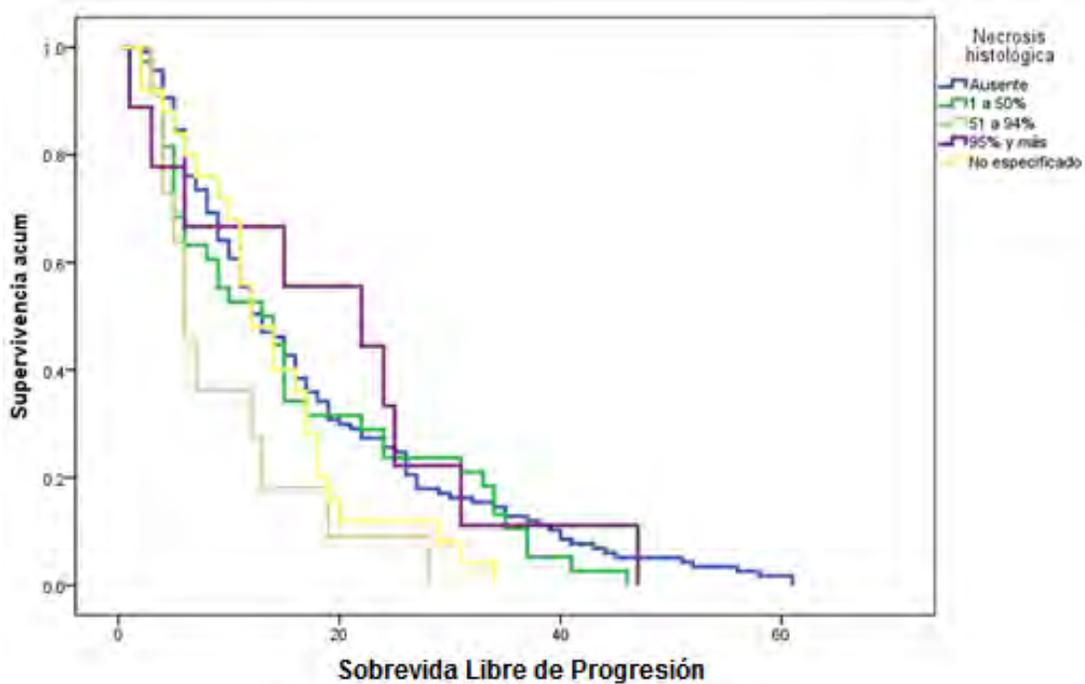
El 66.7% (2) de los pacientes con Grado 1 presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y 33.3 % (1) presentaron sobrevida libre de progresión mayor de 12 meses; en los pacientes con Grado 2, 38.2% (12) presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y 61.8% (21) presentaron sobrevida libre de progresión de más de 12 meses; de los pacientes con Grado 3, 51.6% (14) presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y 48.4% (13) presentaron sobrevida libre de progresión de más de 12 meses; finalmente, en pacientes con Grado 4, 72.1% (13) presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses y 27.9% (5) presentaron sobrevida libre de progresión mayor de 12 meses, encontrando que la presencia de Grado Histológico 2 se asocia con una mejor sobrevida mientras que un Grado 4 se asocia con sobrevidas menores a 12 meses ($p=0.002$), lo que corresponde a lo encontrado en la bibliografía, donde se reporta que el Grado de Fuhrman tiene impacto también en la sobrevida a 5 años (Tabla 6). Además, al realizar el gráfico de la regresión de Cox, se observa una mejor sobrevida en aquellos pacientes con Grado Nuclear de 2 (Gráfica 5), confirmando estos hallazgos.

Gráfica 5. Representación de Regresión de Cox de Sobrevida Libre de Progresión de acuerdo al Grado Nuclear.



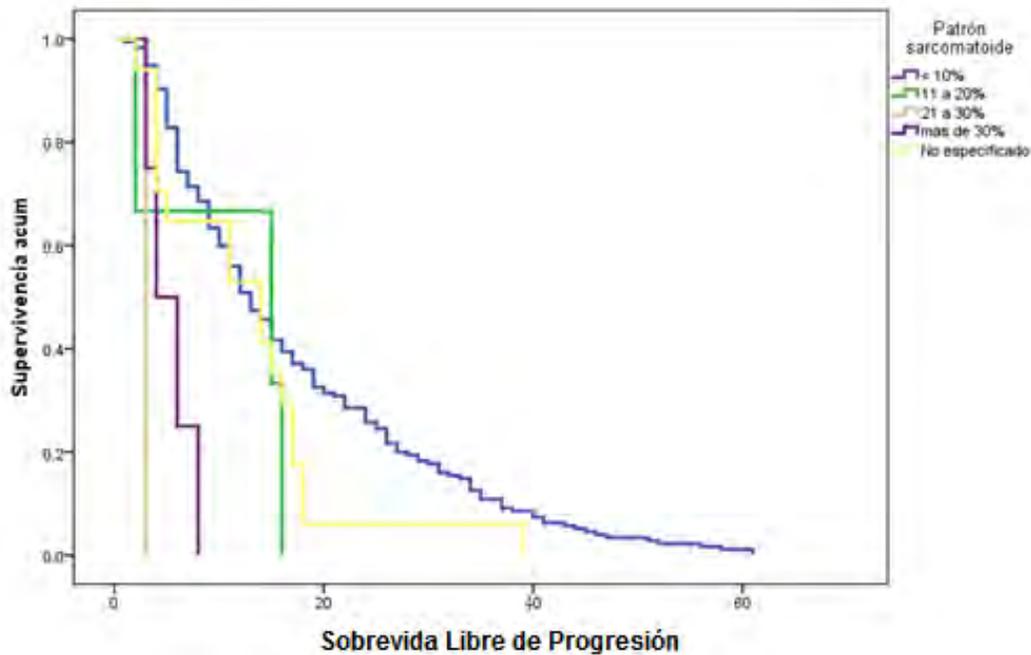
No existió diferencias significativa entre la sobrevida libre de progresión según la presencia o ausencia de necrosis histológica, aunque se observa una tendencia a una sobrevida libre de progresión mayor de 12 meses en aquellos pacientes con necrosis extensa de más del 95% ($p= 0.176$), lo cual ya se ha reportado en estudios previos, pero sin una significancia estadística franca (Tabla 6). Paralelamente, con el modelo de regresión de Cox sí puede verse un beneficio en sobrevida en aquellos pacientes con ausencia de necrosis (Gráfica 6), y si bien estos hallazgos han resultado contradictorios en diferentes series de casos realizados previamente, han sido suficientes para establecer a la necrosis tumoral como un factor pronóstico independiente de sobrevida libre de metástasis.

Gráfica 6. Representación de Regresión de Cox de Sobrevida Libre de Progresión de acuerdo a la presencia de necrosis histológica.



Según la presencia de diferenciación sarcomatoide, no hubo diferencias significativas entre la sobrevida en pacientes con diferenciación menor al 10% y en aquellos con diferenciación sarcomatoide de entre 11 a 20% en el análisis multivariado, sin embargo, se observó que el 100% de los pacientes con diferenciación de entre 21 y 30% y en aquellos mayores a 30% (1 y 2 pacientes, respectivamente) cursaron con sobrevida libre de progresión menor a 12 meses ($p=0.085$) (Tabla 6), lo cual concuerda con lo descrito en la bibliografía existente, pues se considera que la presencia de diferenciación sarcomatoide se asocia a un peor pronóstico, con una sobrevida media de 7 meses cuando es mayor del 50%. Por otra parte, en el modelo de regresión de Cox sí puede verse un beneficio en sobrevida a favor de aquellos pacientes con diferenciación sarcomatoide menor al 10%, corroborando lo anteriormente dicho (Gráfica 7).

Gráfica 7. Representación de Regresión de Cox de Sobrevida Libre de Progresión de acuerdo al patrón sarcomatoide.



La diferenciación Rabdoide se presentó en 75% (3) de los casos que presentaron sobrevida libre de progresión menor de 12 meses comparado con el 25% (1) de aquellos que presentaron sobrevida libre de progresión de más de 12 meses ($p= 0.170$), lo que también coincide con la bibliografía reportada donde se le asocia a un pronóstico adverso a pesar de su escasa incidencia (Tabla 6) y concuerda con la representación gráfica de la regresión de Cox, donde se observa mejor sobrevida en aquellos pacientes con ausencia de diferenciación rabdoide (Gráfica 8).

Gráfica 8. Representación de Regresión de Cox de Sobrevida Libre de Progresión de acuerdo a la diferenciación rabdoide.

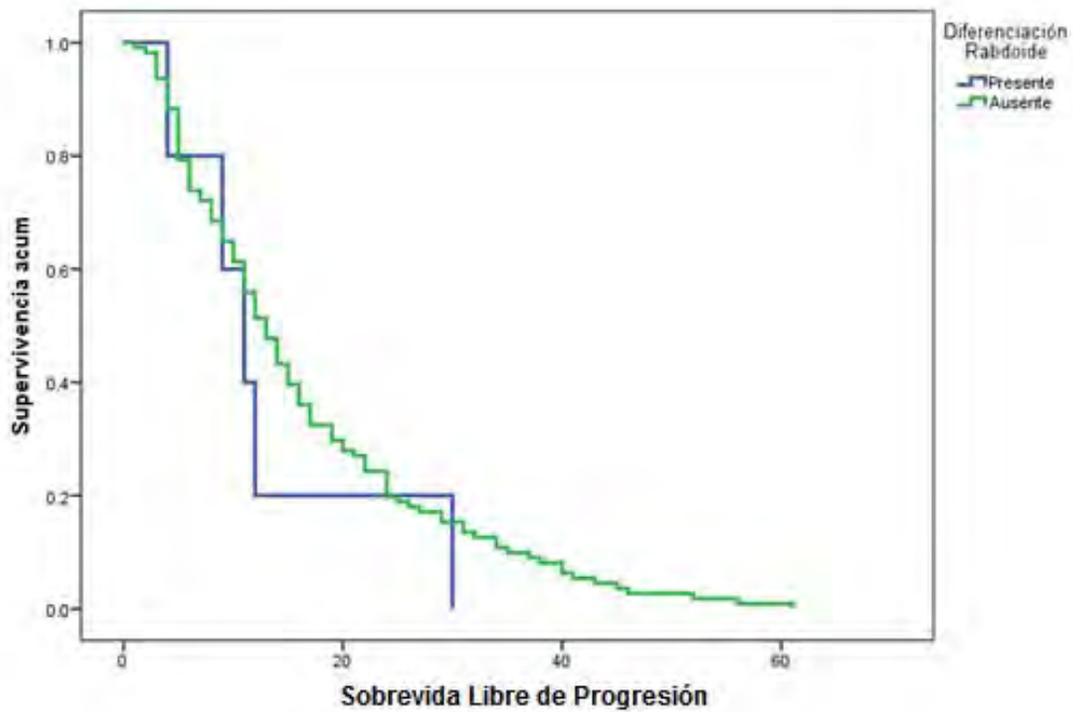
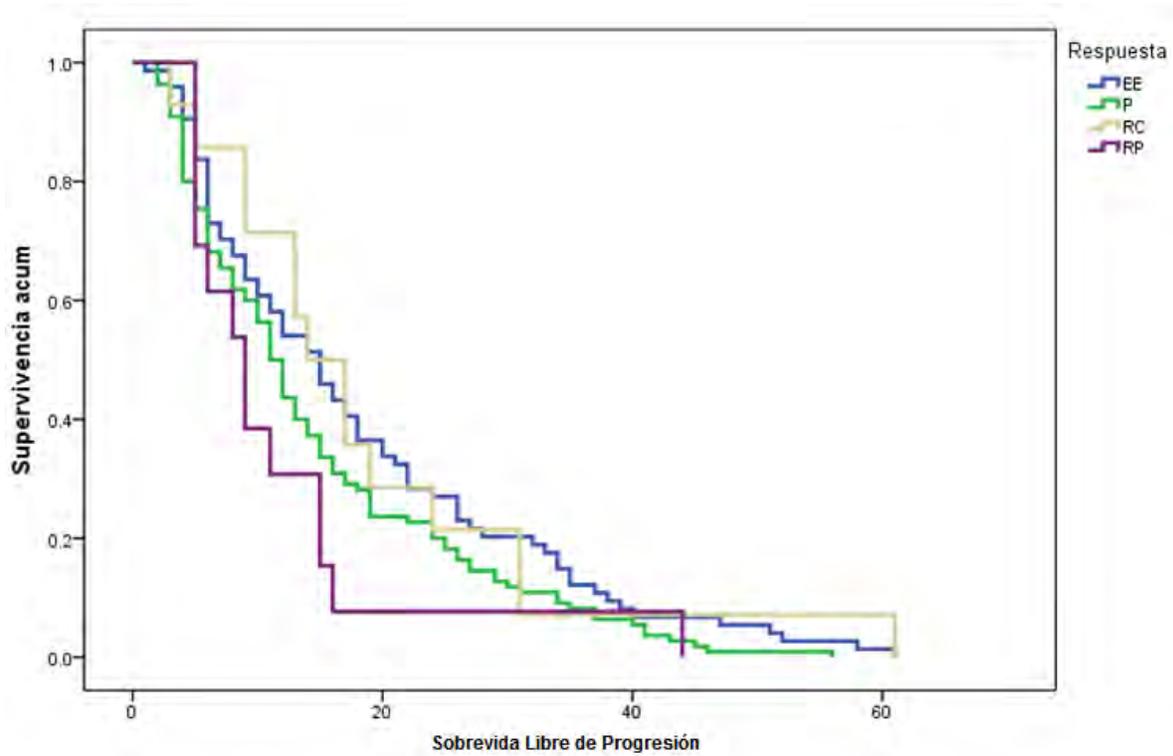


Tabla 6. Sobrevida Libre de Progresión a 12 meses según análisis multivariado.

Sobrevida Libre de Progresión (n=90)			
	< 12 Meses	>12 Meses	Valor de p
Tratamiento de Primera Línea			
Sunitinib	39 (49.37 %)	40 (50.63%)	0.0004
Pazopanib	6 (85.7 %)	1 (14.3 %)	
ECOG			
1	36 (50%)	36 (50%)	0.541
2	8 (57.14%)	6 (42.86%)	
Respuesta Encontrada			
Enfermedad Estable	12 (43.9%)	16 (57.1%)	0.088
Respuesta Parcial	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
Respuesta Completa	2 (33.3%)	4 (66.7%)	
Progresión	26 (56.4%)	20 (43.6%)	
Grado Nuclear de Fuhrman			
1	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.002
2	12 (38.2%)	21 (61.8%)	
3	14 (51.6%)	13 (48.4 %)	
4	13 (72.1%)	5 (27.9 %)	
NE	2 (40%)	3 (60% %)	
Necrosis Histológica			
Ausente	25 (50 %)	25 (50 %)	0.176
1-50%	8 (50 %)	8 (50 %)	
51-94%	4 (80 %)	1 (20 %)	
>95%	1 (25 %)	3 (75 %)	
NE	6 (54.5%)	5 (45.5%)	
Patrón Sarcomatoide			
<10%	37 (50 %)	37 (50 %)	0.085
11-20%	1 (50 %)	1 (50 %)	
21-30%	1 (100 %)	0 (0 %)	
>30%	2 (100 %)	0 (0 %)	
NE	3 (42.9 %)	4 (57.1 %)	
Diferenciación Rabdoide			
Presente	3 (75 %)	1 (25 %)	0.170
Ausente	42 (48.6 %)	42 (51.4 %)	

Así mismo, la respuesta completa mostró mayor sobrevida libre de progresión en el modelo de regresión de Cox en comparación con otros tipos de respuestas, lo cual es esperado y concuerda con lo encontrado en la bibliografía. (Grafica 9).

Gráfica 9. Representación de Regresión de Cox de Sobrevida Libre de Progresión de acuerdo a la respuesta presentada a tratamiento.



CONCLUSIONES

El cáncer renal de células claras representa un importante problema de salud hoy en día debido al incremento paulatino en su incidencia y a que un alto porcentaje de los pacientes que lo presentan terminarán con enfermedad metastásica, independientemente del estadio clínico al momento del diagnóstico, lo cual se traduce en que estos pacientes ameritarán tratamiento con terapia blanco con TKI, medicamentos que hasta el momento representan considerables costos, tanto para el paciente de forma individual como para las instituciones de salud. Debido a que la historia natural de esta neoplasia puede ser impredecible es importante estratificar adecuadamente el riesgo de los pacientes para proporcionar un manejo óptimo.

Actualmente, la escala pronóstica del MSKCC y ampliada por el IMDC representa el Gold Estándar para la clasificación del riesgo de los pacientes, sin embargo, en vista de que esta no toma en cuenta los factores histopatológicos en pacientes con enfermedad metastásica, se decidió realizar este estudio para determinar el impacto de los mismos tanto en la tasa de respuesta como en la sobrevida libre de progresión, puesto que de corroborar que modificaban una u otra en pacientes ya con un riesgo clasificado con las escalas previamente mencionadas, se podría afinar aún más el grupo de pacientes en los que se podría proporcionar un mayor beneficio del tratamiento con terapia blanco, permitiendo reducir a los pacientes innecesariamente a los efectos adversos de estos fármacos así como los costos que estos producen, sin generar gastos adicionales en estudios especiales.

Se valoró como objetivo primario la tasa de respuesta objetiva, ya que en esta variable el efecto de la presencia de los factores histopatológicos es menos claro que en la sobrevida libre de progresión, donde los estudios realizados (retrospectivos y series de casos) han mostrado más uniformidad en sus resultados, sobre todo ante la presencia de un grado nuclear elevado y la presencia de patrón sarcomatoide.

El presente estudio no logró demostrar que los factores histopatológicos tuvieran impacto en la tasa de respuesta objetiva al tratamiento de primera línea con Sunitinib o Pazopanib, sin embargo, sí se encontró que dichos factores tienen efecto en la sobrevida libre de progresión, principalmente el grado nuclear de Fuhrman y con tendencia en el patrón sarcomatoide y la diferenciación rabdoide, lo cual se correlaciona en lo encontrado en la bibliografía. Así mismo, un adecuado ECOG se asocia a una mejor sobrevida, por lo que los factores clínicos deben continuar siendo una pauta fundamental al momento de normar el tratamiento.

A pesar de no haber demostrado el objetivo primario, debe considerarse que no existían estudios en nuestra población que mostrara los efectos de los factores histopatológicos en la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida libre de progresión, puesto que los estudios realizados hasta el momento se habían realizado principalmente en EUA y Reino Unido. También, se debe considerar que la muestra incluida en este protocolo fue pequeña y

estudios más grandes ayudarían a revalidar los hallazgos encontrados, sobre todo considerando que de demostrar un beneficio en la tasa de respuesta podría valorarse el tratamiento dirigido a pacientes con posibilidad de una posterior metastasectomía, procedimiento que ha demostrado beneficio tanto en sobrevida global como en sobrevida específica en pacientes con enfermedad oligometastásica, ampliando los campos de investigación en nuestra población.

Se encontró también que el tratamiento con Sunitinib se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión, ya que la sobrevida media a 12 meses es menor en los pacientes tratados con Pazopanib, sin embargo, el número de pacientes en tratamiento con este fármaco en el estudio es pequeño y estaba asociado a pacientes con un peor ECOG (Este fármaco lleva menos tiempo disponible para el Instituto Mexicano del Seguro Social y debido a que en base a los hallazgos de estudios como el COMPARZ o el PISCES, donde se asociaba con una mejor tolerancia, se otorgó en una proporción discretamente mayor a pacientes con ECOG limítrofe), por lo que debe tomarse el resultado con cautela y de ser posible ampliarse posteriormente con estudios de continuidad.

Hoy en día, la inmunoterapia con anti-PDL1 y anti-CTLA4 va tomando auge en el tratamiento de distintas neoplasias, incluyendo el cáncer renal, sin embargo, en nuestra población los TKI siguen representando la primera línea de manejo de los pacientes con enfermedad metastásica y recurrente por lo que no debe menospreciarse cualquier posibilidad de lograr una mejor selección de pacientes, sobre todo ante las toxicidades que pueden llegar a asociarse y los costos que el tratamiento genera.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de los Tumores de Células Renales. (OMS 2016)

- Carcinoma de Células Renales de Células Claras.
- Neoplasia Cística Multilocular Renal de Bajo Potencial Maligno.
- Carcinoma de Células Renales Papilar.
- Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Células Renales asociado.
- Carcinoma de Células Renales Cromóforo.
- Carcinoma de los Ductos Colectores.
- Carcinoma Renal Medular.
- Carcinoma de Células Renales por Traslocación Familiar MiT.
- Carcinoma de Células Renales por Deficiencia de Succinato Deshidrogenasa.
- Carcinoma Mucinoso Tubular y en Células en Huso.
- Carcinoma de Células Renales Tubuloquistico.
- Carcinoma de Células Renales Asociado a Enfermedad Quística Adquirida.
- Carcinoma de Células Renales Papilar de Células Claras.
- Carcinoma de Células Renales inclasificable.
- Adenoma Papilar.
- Oncocitoma.

Anexo 2. TNM de Cáncer de Riñón (AJCC 7th)

- Tx Tumor no valorable
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
- T1a Tumor ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
- T1b Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
- T2 Tumor > 7 cm en su máxima dimensión, limitado al riñón.
- T2a Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cms en su diámetro mayor limitado a riñón.
- T2b Tumor > 10 cm limitado al riñón.
- T3 Tumor que se extiende a las venas o tejido perirrenal sin afectar la glándula suprarrenal ipsilateral y no sobrepasa la fascia de Gerota.
- T3a El tumor se extiende hasta la vena ranal 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 T3	N1 N0 o N1	M0 M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo 3. Escala Pronóstica SSIGN por CCR Localizado

Hallazgos	Puntaje	Puntaje	Grupo de Riesgo	Sobrevida Libre de Metástasis a 5 años
T Patológica del Tumor Primario	0	0-2	Bajo	97%
pT1a	2			
pT1b	3			
pT2	4			
pT3a-4	4			
Estatus de Ganglios Regionales	0	3-5	Intermedio	74%
pNx o pN0	0			
pN1 o pN2	2	≥ 6	Alto	31%
Tamaño del Tumor	0			
<10 cm	0			
≥ 10 cm	1			
Grado Nuclear	0			
1 o 2	0			
3	1			
4	3			
Necrosis Histológica	0			
No	0			
Sí	1			

Anexo 4. Sistema Integrado de Estadificación de la Universidad de los Ángeles, California (UISS)

Grupo Pronóstico	T	Grado de Fuhrman	ECOG	Sobrevida Específica a 5 años
Enfermedad Localizada N0M0				
Riesgo Bajo	0	1-2	0	91%
R. Intermedio	1	1-2	≥ 1	80.4%
	1	3-4	Cualquiera	
	2	Cualquiera	Cualquiera	
	3	1	Cualquiera	
	3	2-4	Cualquiera	
Riesgo Alto	3	2-4	≥ 1	54.7%
	4	Cualquiera	Cualquiera	
Enfermedad Metastásica				
Riesgo Bajo	N1M0 N2M0/M1	Cualquiera 1-2	Cualquiera 0	32%
R. Intermedio	N2M0/M1	1-2	≥ 1	19.5%
		3	0-1	
		4	0	
Riesgo Alto	N2M0/M1	4	≥ 1	0%

Anexo 5. Grado Nuclear de Fuhrman

Grado	Diámetro Nuclear	Forma Nuclear	Nucleolo
1	Pequeño (10 µm)	Redondo, uniforme	Ausente
2	Grande (15 µm)	Contorno irregular	Visible x 400
3	Muy grande (20 µm)	Contorno obviamente irregular	Prominente x 1000
4	Grado 3 + Núcleo bizarro, a menudo multilobulado ± Células en Huso		

Anexo 6. 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 7. Escala Pronóstica IMDC

Factores Pronósticos:			
Estado funcional en Escala de Karnofsky < 80%			
Hemoglobina por debajo de límite normal inferior			
Tiempo de diagnóstico a tratamiento < 1 año			
Calcio corregido por arriba de límite normal superior			
Conteo de plaquetas por arriba de límite normal superior			
Conteo de neutrófilos por arriba de límite normal superior			
Número de Factores	Categoría de Riesgo	Sobrevida Global a 1ª Línea (Meses)	Sobrevida Global a 2ª Línea (Meses)
0	Favorable	43.2	35.3
1-2	Intermedio	22.5	16.6
3-6	Desfavorable	7.8	5.4

Anexo 8. Escala de Estado Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

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 9. Criterios de Respuesta a Tratamiento RECIST 1.1

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 10. Cédula de Recolección de Datos

	Folio	Iniciales Paciente	Edad	Sexo	ECOG	Fecha Diagnóstico	TKI de 1ª Línea	Fecha Inicio Tx	Respuesta	Fecha de Progresión	SLP	Grado Nuclear	Necrosis Histológica	Patrón Sarcomatoides	Diferenciación Rabdoide
Edad 1. ≤50 años 2. 51-60 años 3. 61-70 años 4. >70 años	1														
Sexo 1. Hombre 2. Mujer	2														
TKI de 1ª Línea 1. Sunitinib 2. Pazopanib	3														
Respuesta a Tratamiento 1. Completa 2. Parcial 3. Enf. Estable 4. Progresión	4														
Sobrevivida Libre de Progresión (SLP) -Número en meses	5														
Grado Nuclear 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4	6														
Necrosis Histológica 1. Ausente 2. 1-50% 3. 51-94% 4. >95%	7														
Patrón Sarcomatoides 1. ≤ 10% 2. 11-20% 3. 21-30% 4. >30%	8														
Diferenciación Rabdoide 1. Presente 2. Ausente	9														
	10														
	11														
	12														
	13														
	14														
	15														
	16														
	17														
	18														
	19														
	20														

Anexo 11. Cronograma de Actividades

ACTIVIDADES	Programa de Trabajo Año 2017												
	Junio				Julio				Agosto				
	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5
Elaboración de antecedentes y marco teórico.	X												
Registro del Protocolo		X											
Solicitud de evaluación por comité local de investigación y ética.		X	X				Corrección de Observaciones	Corrección de Observaciones					
Colección de Información									Al momento de aprobación por CLIES				
Captura de Datos									Al momento de aprobación por CLIES				
Análisis de Datos											Una vez completada la revisión de expedientes y posterior a la evaluación por el CLIES		
Interpretación de Resultados											Una vez completada la revisión de expedientes		
Formulación de Reporte													Una vez completados y analizados los resultados

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 2.2017.
2. Escudier B. et al, Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 3): iii49-iii56.
3. Globocan 2012. Organización Mundial de la Salud.
4. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México.
5. 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.
6. Cohen H, McGovern F. Renal Cell Carcinoma. *N Engl Med* 2005; 353: 2477-90.
7. Edge SB, Byrd D, Compton C. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed Springer-Verlag, New York. 2010, 479-486.
8. Paño B et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT. *RadioGraphics* 2013; 33:1691-1716.
9. Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *European Urology* 67(2015): 913-924.
10. Herrera A, Granados M. *Manual de Oncología. Procedimientos Médico Quirúrgicos*. 5ta Edición. México. McGraw Hill. 2013, 794-804.

11. Sun M et al. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A contemporary Review. *European Urology* 60(2011): 644-661.
12. Leibovich B et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97:1663-1671.
13. Zisman A et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1649-1657.
14. Pichler M et al. Histologic tumor necrosis is a independent prognostic indicator for clear cell papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 283-289.
15. Sengupta S. et Al. Histologic Coagulative Tumor Necrosis as a Prognostic Indicator of Renal Cell Carcinoma Aggressiveness. *Cancer* 2005; 104:511-20.
16. Foria V, Surendra T, Poller D. Prognostic relevance of extensive necrosis in renal cell carcinoma. *J. Clin Pathol* 2005; 58: 39-43.
17. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Modern Pathology* (2009): 22: S24-S36.
18. Murguía M, Hernández M, Alcántara A. Carcinoma renal sarcomatoide. Revisión de 7 casos con análisis de inmunohistoquímica. *Rev Esp Patol.* 2010; 43(2): 73-78.
19. Poon S et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU International* 2008; 103: 1622-1625.
20. Brookman S et al. Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1-pT3a localized renal cell carcinoma in comprehensive

multicenter study of the CORONA Project. Can we improve prognostic discrimination for patients with pT3a tumors? *European Urology* 67 (2015): 943-951.

21. Motzer R, Bacik J, Murphy B, Russo P, Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289–96.

22. Young J. et Al. Sarcomatoid features, necrosis and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Human Pathology* (2014) 45, 1437-1444.

23. Reza A. et Al. Metastatic Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Treated with Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy. *J Clin Oncol* 27: 235-241.

24. Ravaud A et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016.

25. Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal Cell Carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119-32.

26. Motzer R, Rini B, Bukowski R, Curti B, George D. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–2524.

27. Sternberg C 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.

28. Motzer R et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-731.

29. Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-2111.

30. Hudes G et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
31. Rini B et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-39.
32. Hutson T et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287-94.
33. Choueiri T et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1814-23.
34. McDermott D, Regan M, Clark J, Flaherty L, Weiss G. 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.
35. Motzer R, Escudier B, McDermott D, George S, Hammers H. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813.