



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**

**Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta en pacientes con
cáncer renal tratados con pazopanib en el Hospital de Oncología de
CMN SXXI**

Presenta:

Dra. Haidé Nayeli Núñez López

Residente de último año de Oncología Médica

Hospital de Oncología CMN S XXI

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720

Tel. 56276900, ext. 22818 haidenayeli@hotmail.com

Para obtener el título de:

Especialista Oncóloga Médica

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

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3602.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRI 17 CI 09 015 057

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082

FECHA Martes, 06 de agosto de 2019

Dra. Ana Elena Martín Aguilar

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarla, que el protocolo de investigación con título **Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta en pacientes con cáncer renal tratados con pazopanib en el Hospital de Oncología de CMN SXXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3602-003

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Sinuhe Balleza Bravo
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

IMSS

SECTOR DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

ÍNDICE

TÍTULO	1
DICTAMEN	2
ÍNDICE	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
VARIABLES	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
PROCEDIMIENTOS	13
RECURSOS	14
CRONOGRAMA	15
ANÁLISIS DE RESULTADOS	16
CONCLUSIONES	32
ANEXOS	34
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

El cáncer renal (CCR) representa aproximadamente el 3.8% de todos los casos nuevos de cáncer, con una media de edad al diagnóstico de 64 años ¹.

En México de acuerdo a GLOBOCAN 2018 se presentaron 4 492 diagnósticos nuevos de cáncer renal y ocasiona 2720 muertes ⁴.

El tratamiento para la enfermedad localizada es la nefrectomía y se estima que un tercio de estos pacientes eventualmente presentaran recurrencia o metástasis. 30% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica. ⁷

El estadio clínico es el factor más importante para el pronóstico de los pacientes⁸.

Otros factores pronósticos importantes, son el tamaño tumoral, índice de proliferación, grado nuclear, y el componente sarcomatoide ¹.

Existen varios modelos pronósticos que nos permiten estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, y en base a esto decidir el mejor tratamiento para cada caso. Uno de los más utilizados es el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).

La cirugía (Nefrectomía radical o parcial) es el único tratamiento que puede ser curativo. Al momento existen nuevas y múltiples opciones terapéuticas para pacientes con enfermedad metastásica, sin embargo sigue siendo una neoplasia en la que raras veces se obtienen respuestas completas con el tratamiento sistémico.

Los inhibidores de tirosin kinasa (TKI) siguen siendo una opción de tratamiento en primera línea, en especial Sunitinib y Pazopanib. ¹¹⁻¹²

En el Instituto Mexicano del Seguro Social contamos con ambos tratamientos de primera línea aprobados para estos pacientes. La efectividad de ambos ha sido demostrado en varios estudios internacionales

Actualmente no existen estudios que reporten la efectividad de Pazopanib en población mexicana. Hay algunos estudios retrospectivos donde se reporta la experiencia de centros latinoamericanos.

El objetivo de este trabajo es demostrar los resultados de el uso de este medicamento en nuestro centro.

ANTECEDENTES

Epidemiología

El cáncer renal (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 de acuerdo a GLOBOCAN 2018 se presentaron 4 492 diagnósticos nuevos de cáncer renal anualmente lo que representa el 2.49% de los diagnósticos, ocasiona 2720 muertes y ocupa el lugar número 12 de diagnósticos por cáncer. A nivel mundial ocupa el número 16⁴.

De acuerdo a datos en nuestra institución, en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMN SXXI) en un análisis realizado de diciembre 2005 a diciembre de 2012 se documentó que la incidencia de cáncer renal fue de 1272 casos, lo cual representa el 1.7 % del total de los tipos de cáncer atendidos en el hospital en estos años. La mediana de edad fue de 60 años. Las defunciones por neoplasias urológicas fueron el 5.5% de todas las defunciones hospitalarias ⁵.

Presentación

Menos del 10 % de los casos se presentan con la triada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable ⁶.

El tratamiento para la enfermedad localizada es la nefrectomía y se estima que un tercio de estos pacientes eventualmente presentaran recurrencia o metástasis. 30% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica. ⁷

El principal sitio de metástasis suele ser el pulmón, seguido de hígado y hueso.

Pronóstico

El estadio clínico (EC) es el factor más importante para el pronóstico de los pacientes.

Las etapas tempranas T1,T2 (anexo1) confieren el mejor pronóstico después de la nefrectomía, con sobrevividas reportadas a 5 años de 71% a 97%. Para la enfermedad localmente avanzada, la sobrevivida puede disminuir hasta el 20 a 53% a 5 años y cuando hay metástasis puede ser menor a 10 % a 5 años.

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 IV ⁸.

Otros factores pronósticos importantes, son el tamaño tumoral, índice de proliferación, grado nuclear, y el componente sarcomatoide ¹.

Existen varios modelos pronósticos que nos permiten estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, y en base a esto decidir el mejor tratamiento para cada caso. Uno de los más utilizados es el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Este modelo está basado en los resultados de un estudio en el que se incluyeron 463 pacientes que no habían recibido tratamiento previo y recibieron interferón. Se clasificaron en tres categorías de riesgo (anexo 2) (favorable, intermedio y pobre) de acuerdo al número de los factores predictivos presentados (Karnofsky < 80% (anexo 3), Deshidrogenasa láctica elevada, hemoglobina sérica baja, calcio sérico corregido elevado, y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio del tratamiento menor de 1 año . Al estratificar a los pacientes por grupos de riesgo, se encontró que los pacientes de buen riesgo tenían una sobrevivida global (SG) de 30 meses, los de riesgo intermedio de 14 meses y los de pobre riesgo de 5 meses⁹.

Tratamiento

La cirugía (Nefrectomía radical o parcial) es el único tratamiento que puede ser curativo. Actualmente la cirugía citoreductiva se considera controversial en algunos casos, ya que se ha documentado que el inicio de tratamiento sistémico en algunos pacientes con enfermedad metastásica no es inferior a realizar la nefrectomía, ¹⁰ por lo cual cada vez es más importante la individualización de los tratamientos.

Al momento existen nuevas y múltiples opciones terapéuticas para pacientes con enfermedad metastásica, sin embargo sigue siendo una neoplasia en la que raras veces se obtienen respuestas completas con el tratamiento sistémico.

Los inhibidores de tirosin kinasa (TKI) siguen siendo una opción de tratamiento en primera línea, en especial Sunitinib y Pazopanib. ¹¹⁻¹²

El mecanismo de acción de estos medicamentos es a través del bloqueo de 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)¹³.

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.¹⁴

En el Instituto Mexicano del Seguro Social contamos con ambos tratamientos de primera línea aprobados para estos pacientes. La efectividad de ambos ha sido demostrado en varios estudios internacionales. Incluso se realizó uno en el cual se demuestra la no inferioridad de pazopanib al compararlo con sunitinib. Este es el estudio COMPARZ donde se reportó una mediana en la supervivencia libre de progresión (SLP) de 8.4 meses con pazopanib vs 9.5 meses con Sunitinib y tasa de respuesta global (respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP)) del 33% con pazopanib vs 29% con sunitinib. La supervivencia global (SG) reportada fue de 28.4 meses con pazopanib vs 29.3 meses con sunitinib, con efectos adversos menores en el grupo de pazopanib.¹⁵

Actualmente no existen estudios que reporten la efectividad de Pazopanib en población mexicana. Hay algunos estudios retrospectivos donde se reporta la experiencia de centros latinoamericanos. Uno de los estudios que más pacientes incluye es en población brasileña donde se reporta la supervivencia global y duración del tratamiento de 222 pacientes de los cuales 109 recibieron sunitinib con una duración media de tratamiento de 6.4 meses y SG de 15.2 meses, y 113 pacientes con pazopanib con duración media de tratamiento de 6.7 meses y SG de 14.2¹⁶ meses lo cual resulta muy bajo al compararlo con los estudios con los cuales se aprobó el medicamento.

En el Instituto contamos con la aprobación de Pazopanib para el tratamiento de cáncer renal desde agosto de 2015 y un año posterior a su aprobación se realizó un trabajo de tesis para valorar la SLP de los pacientes que se encontraban con este tratamiento. Fueron incluidos 25 pacientes en el análisis en los cuales se encontró una SLP media de 10.7 meses con un rango máximo de 12.7 y mínimo de 4 meses al momento del corte con 12 pacientes que aún seguían en tratamiento. Los resultados obtenidos en ese momento superan a los reportados en el estudio brasileño, por lo cual buscamos obtener información actualizada en un mayor número de pacientes posterior a 3 años de uso en nuestro hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer renal de células claras representa la neoplasia renal más frecuente, la cual ha ido incrementando en incidencia a nivel mundial y sigue siendo una neoplasia no curable en la gran mayoría de los pacientes, aun con el uso de nuevos tratamientos que son de alto costo tanto para las instituciones como para los pacientes. Los TKI siguen siendo tratamientos de primera línea aprobados por guías internacionales. Pazopanib es uno de estos medicamentos con el cual contamos en el Instituto a través de Catálogo II (torre de control). Al momento se desconocen resultados que da este tratamiento en población mexicana. Debido a que nuestro hospital es un centro de referencia que capta a un importante número de pacientes con esta neoplasia y con este tratamiento, podemos obtener resultados que podrían ser representativos de nuestra población en cuanto a SLP, tasa de respuesta y seguridad del medicamento.

JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Mexicano del Seguro Social contamos con 2 medicamentos de primera línea los cuales están aprobados internacionalmente. Previamente se realizó un estudio en nuestra unidad pero debido al bajo número de pacientes y el tiempo de uso no se considera que esos resultados reflejen realmente la experiencia que se tiene en nuestro centro por lo cual con este estudio se busca obtener resultados actualizados que nos permitan compararnos con lo reportado en la literatura y en otros centros.

El valor científico y social de este estudio consiste en que no se tienen datos de ningún tipo de cáncer renal en México. En primer lugar nos permitirá reflejar la experiencia que tiene nuestro centro con el uso de este medicamento, que al ser un hospital de tercer nivel y centro de referencia es el que tiene el mayor número de pacientes en México tratados con Pazopanib. Además los datos obtenidos de este estudio podremos saber como responde nuestra población a este medicamento, los efectos adversos que se presentan principalmente y si es como lo que se reporta en otros países ya que se sabe que con algunos medicamentos hay distintas respuestas y toxicidades de acuerdo a la raza o grupo étnico tratado.

Otro valor es que en la actualidad hay nuevos medicamentos en el tratamiento del cáncer renal los cuales son sumamente costosos para las instituciones e incluso para el medio privado, por lo cual si en este estudio determinamos que Pazopanib es un medicamento que permite tener una supervivencia libre de progresión prolongada con baja toxicidad podemos tener la seguridad de que a nuestros pacientes se les está otorgando un medicamento efectivo.

OBJETIVOS

Primario:

Medir la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer renal metastásico o recurrente, tratados con pazopanib en la consulta externa del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Diciembre de 2018.

Secundarios:

Reportar la tasa de respuesta en los pacientes con cáncer renal metastásico o recurrente tratados con pazopanib en la consulta externa del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Diciembre de 2018.

Reportar la toxicidad en los pacientes con cáncer renal tratados con pazopanib en la consulta externa del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Agosto 2015 a Diciembre de 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño estadístico

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de una Cohorte histórica.

2. 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 4 ciclos de tratamiento con pazopanib para valorar sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta y un ciclo completo con para valorar toxicidad.
- e. ECOG 0-2.
- f. Pacientes con buen riesgo y riesgo intermedio de acuerdo a criterios MSKCC (anexo 2).

3. 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.

4. Variables de estudio

Variable	Tipo variable/ Escala
Edad al diagnóstico	Cuantitativa discreta/ Años cumplidos
Sexo	Cualitativa dicotómica Masculino/Femenino
Estadio clínico TNM	Ordinal 1-4
Criterios MSKCC (anexo 2)	Cualitativo
Nefrectomía	Cualitativa:No/Completa/ Parcial
Tiempo diagnóstico a la nefrectomía	Cuantitativa: Días
Tiempo diagnóstico al inicio de tratamiento de primera línea	Cuantitativa: Días
Tiempo de la nefrectomía a la recaída	Cuantitativa: Días
Tratamiento con radioterapia	Dicotómica Sí /No
Tratamiento con metastasectomía	Dicotómica Sí /No
Metástasis SNC	Dicotómica Sí/No
Metástasis a pulmón	Dicotómica Sí/No
Metástasis óseas	Dicotómica Sí/No
Metástasis a Hígado	Dicotómica Sí/No
Metástasis a Hueso	Dicotómica Sí/No
Metástasis a riñón contralateral	Dicotómica Sí/No
Metástasis a suprarrenal	Dicotómica Sí/No
Metástasis a páncreas	Dicotómica Sí/No
Metástasis a tejidos blandos	Dicotómica Sí/No
Metástasis a otros sitios	Dicotómica Sí/No
Número de ciclos completados de Pazopanib	Cuantitativa discreta
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa discreta: Días

(Fecha de primera consulta a fecha de ultima consulta)	
VARIABLES DE RESPUESTA	
Progresión	Dicotómica: sí/no
Tiempo a la progresión (Fecha de inicio de pazopanib a fecha de progresión)	Cuantitativa discreta: días
Mejor respuesta después de iniciar Pazopanib de acuerdo a criterios RECIST (Anexo 4)	Respuesta completa/ Respuesta parcial/ enfermedad estable/ Progresión.
VARIABLES DE TOXICIDAD (ANEXO 5)	
Episodios de Mucositis grado 3 ó 4	Cuantitativa discreta
Toxicidad hematológica grado 3 ó 4	Cuantitativa discreta
Toxicidad dermatológica grado 3 ó 4	Cuantitativa discreta
Toxicidad gastrointestinal con diarrea grado 3 ó 4	Cuantitativa discreta
Toxicidad hepática por elevación de bilirrubinas grado 1 a 4	Cuantitativa discreta
Fatiga asociada al tratamiento	Cuantitativa discreta
Hipotiroidismo relacionado al tratamiento	Cualitativa Sí / no
Síndrome mano-pie	Cuantitativa discreta
Hipertensión asociada al tratamiento	Cualitativa Sí/ no
Toxicidad grave	Cualitativa Dicotómica sí/no

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 17 para Windows

PROCEDIMIENTOS

Se revisará la base de datos de la consulta externa que se tiene en el servicio de oncología médica de la cual se obtendrán los pacientes que cumplan con las características para ser incluidos en el estudio. Se revisaran los expedientes físicos, electrónicos y radiológicos de cada paciente. Los datos se guardaran en una base de datos en Excel con un número identificador que solo tendrán los investigadores principales para guardar la confidencialidad de los datos. Finalmente se analizaran con el programa SPSS 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 solicitará su evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

Confidencialidad: Para guardar la confidencialidad de la información, se asignará un número identificador a cada participante. La relación de los identificadores con los nombres de los participantes será resguardado por un mínimo de 5 años por el investigador responsable. En ningún momento se darán a conocer datos personales a terceros.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico: Dra. Ana Elena Martin Aguilar, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dra. Haidé Nayeli Núñez López, Residente de último año de Oncología Médica.

Físicos

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

Uso de computadora personal.

Financieros

No requiere financiamiento económico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Elaboración del protocolo:	Enero y Febrero 2019
Solicitud de evaluación por CLIS:	Marzo –abril de 2019
Recolección de datos:	Mayo y junio de 2019 posterior a aprobación del protocolo
Análisis de datos:	Julio de 2019
Reporte final del protocolo :	Agosto de 2019

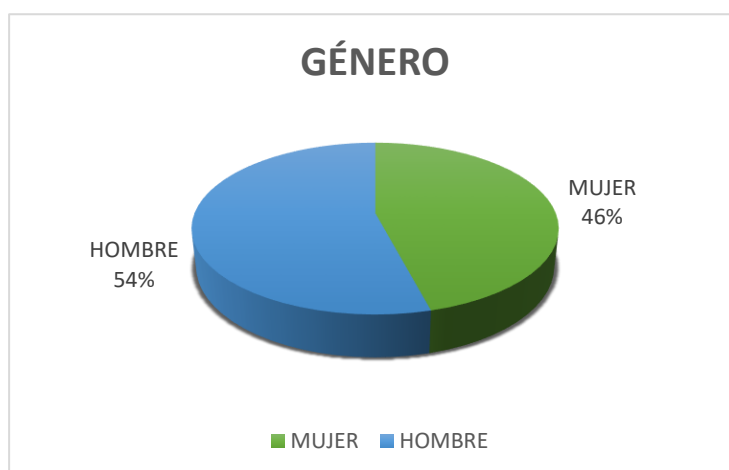
ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se recolectaron datos de 122 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras que cumplían con los criterios de inclusión. El análisis se realizó con el programa SPSS, versión 17 para Windows.

De los 122 pacientes incluidos en la cohorte, 45.9% (56 pacientes) fueron mujeres y 54.1% (66) correspondían a hombres. (Tabla 1, Gráfica 1).

GENERO		
	No. PACIENTES	PORCENTAJE
MUJER	56	45,9
HOMBRE	66	54,1
TOTAL	122	100,0

Tabla 1



Gráfica 1

En nuestra serie la edad media al diagnóstico fue de 64.3 años, con una edad mínima de 40 y edad máxima de 82 años. (Tabla 2).

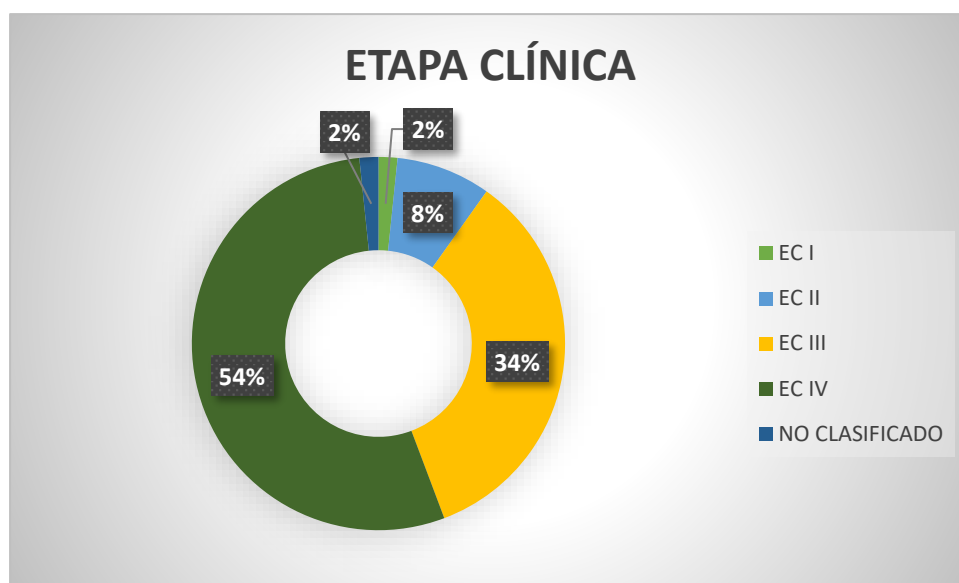
EDAD	
MEDIA	64,33
MÍNIMO	40
MÁXIMO	82

Tabla 2

Al agrupar por estadios encontramos que el 54.1% (66) tuvieron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, mientras que el 44.2% (54) correspondían a los pacientes con recurrencia; entre los cuales 1.6% (2) tenían etapa clínica I, con etapa clínica II encontramos al 8.2% (10), y con etapa clínica III 34.4% (42), mientras que un grupo reducido, 1.6% (2) de ellos no se pudo clasificar con los datos obtenidos. (Tabla 3, Gráfica 2).

ETAPA CLÍNICA		
PACIENTES POR ETAPA CLINICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EC I	2	1,6
EC II	10	8,2
EC III	42	34,4
EC IV	66	54,1
NO CLASIFICADO	2	1,6
TOTAL	122	100,0

Tabla 3

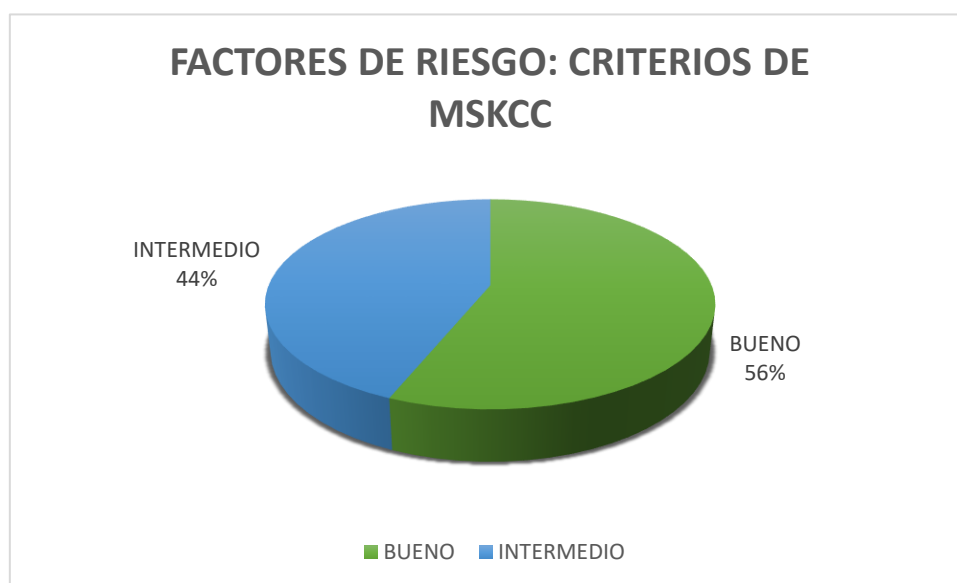


Gráfica 2

Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a los factores de riesgo con los criterios de MSKCC (Anexo 2) y obtuvimos que 56.2% (68) tenían un Buen riesgo, y 43.8% (53) de ellos un riesgo intermedio, mientras que los pacientes con pobre riesgo no se incluyeron en la cohorte ya que en nuestra institución no está autorizado el uso de estos medicamentos en este grupo de pacientes debido a su pobre pronóstico. (Tabla 4, Gráfica 3)

FACTORES DE RIESGO: CRITERIOS DE MSKCC		
RIESGO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
BUENO	68	56,2
INTERMEDIO	53	43,8
Total	121	100,0

Tabla 4



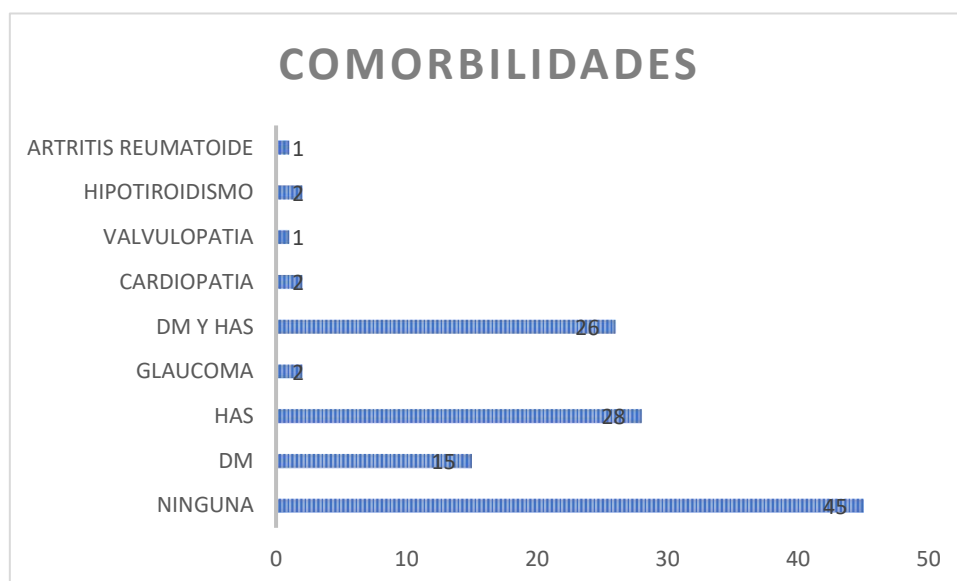
Gráfica 3

Dentro de las características de los pacientes encontramos que 45 (36.9%) de ellos no tenían ningún tipo de enfermedad crónica degenerativa asociada, 69 (56.6%) pacientes tenían diagnóstico de DM y HAS, de los cuales 15 (12.3%) únicamente tenían DM, 28 (23%) correspondían solo a los pacientes con HAS, y el resto 26 (21.3%) ambas.

Otras enfermedades asociadas encontradas con menor frecuencia fueron: glaucoma (1.6%), cardiopatía isquémica (1.6%), hipotiroidismo (1.6%), algún tipo de valvulopatía (0.8%) y artritis reumatoide (0.8%). Tabla 5, Gráfica 4

COMORBILIDADES		
ENFERMEDAD	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
NINGUNA	45	36,9
DM	15	12,3
HAS	28	23,0
GLAUCOMA	2	1,6
DM Y HAS	26	21,3
CARDIOPATIA	2	1,6
VALVULOPATIA	1	,8
HIPOTIROIDISMO	2	1,6
ARTRITIS REUMATOIDE	1	,8
TOTAL	122	100,0

Tabla 5

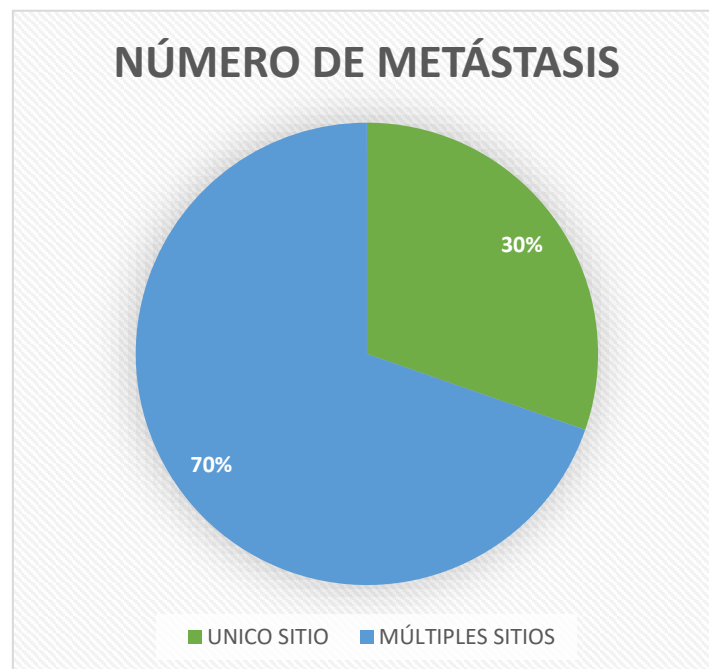


Gráfica 4

Dentro de los sitios de metástasis, encontramos que 69.6% (85) tenían 2 o más lesiones metastásicas y 30.3% (37) de ellos un sitio afectado. (Tabla 6 y Gráfica 5). El 83.6% (102) presentó metástasis pulmonares, 33.6% (43) ganglionares, 23% (28) recurrencia locorregional, 17.6% (22) metástasis óseas, 11.5 (14) hepáticas, suprarrenal 8.2%(10), en sistema nervioso central 7.4% (9), pacientes con metástasis musculares 5.7% (7), en pleura 4.9% (6), metastásicos a páncreas 4.1% (5) y en riñón contralateral 3.3% (4). Encontramos sitios poco frecuentes como piel cabelluda (2), encía (1) y laringe (1). (Tabla 7, Gráfica 6).

NÚMERO DE METÁSTASIS		
	No. PACIENTES	PORCENTAJE
UNICO SITIO	37	30.3
MÚLTIPLES SITIOS	85	69.6
TOTAL	122	100,0

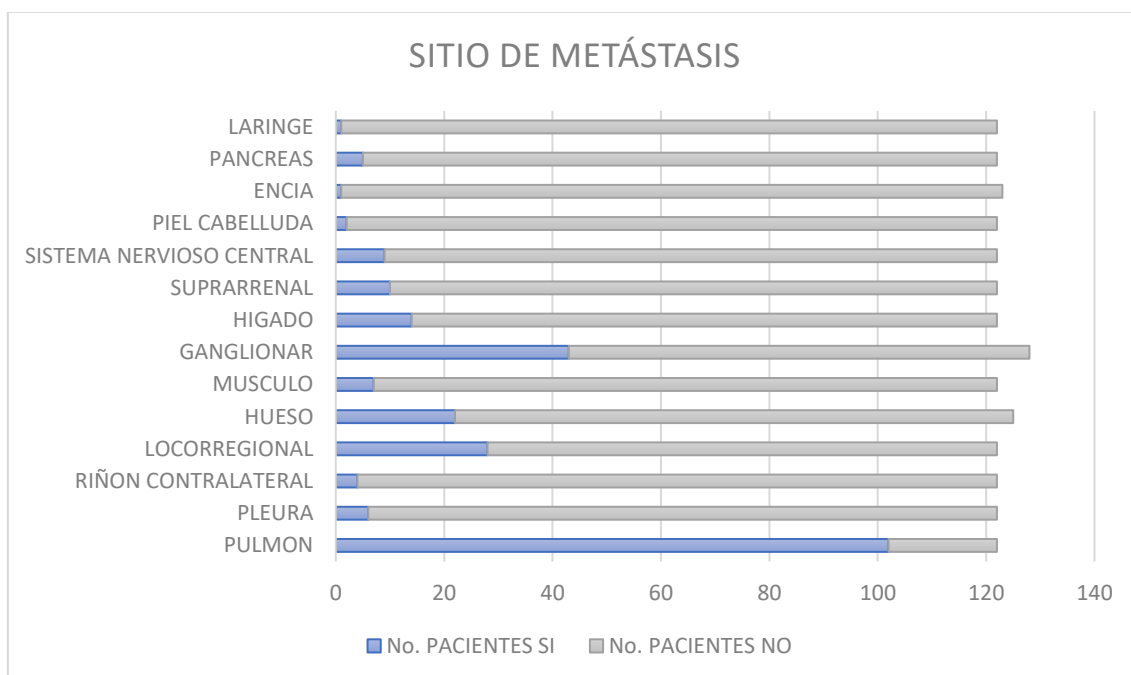
Tabla 6



Gráfica 5

SITIO DE MESTASTASIS				
SITIO	No. PACIENTES		PORCENTAJE	
	SI	NO	SI	NO
PULMON	102	20	83.6	16.4
PLEURA	6	116	4.9	95.1
RIÑON CONTRALATERAL	4	118	3.3	96.7
LOCORREGIONAL	28	94	23	77
HUESO	22	103	17.6	82.4
NO ESPECIFICADO	11	114	8.8	91.2
FEMUR	3	122	2.4	97.6
HUMERO	1	124	0.8	99.2
ESCAPULA	3	122	2.4	97.6
SACRO	2	123	1.6	98.4
ILIACO	1	124	0.8	99.2
PARRILLA COSTAL	1	124	0.8	99.2
MUSCULO	7	115	5.7	94.3
GANGLIONAR	43	85	33.6	66.4
RETROPERITONEAL	22	106	17.2	82.8
MEDIASTINAL	20	108	15.6	84.4
CERVICAL	1	127	0.8	99.2
HIGADO	14	108	11.5	85.5
SUPRARRENAL	10	112	8.2	91.8
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	9	113	7,4	92.6
PIEL CABELLUDA	2	120	1.6	98.4
ENCIA	1	122	0.8	99.2
PANCREAS	5	117	4.1	95.9
LARINGE	1	121	0.8	99.2

Tabla 7



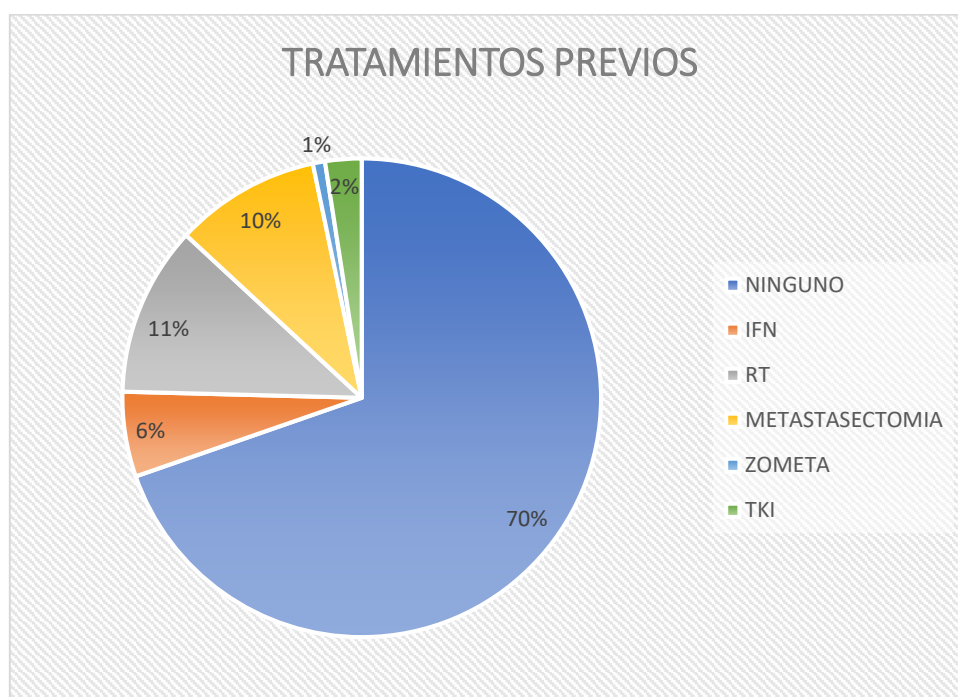
Gráfica 6

Observamos que el 69.7% (85) de los pacientes no usaron ningún tipo de tratamiento previo al uso de pazopanib, mientras que el 11.5% (14) recibieron radioterapia para control local o sintomático (dolor, principalmente), el 9.8% (12) fueron sometidos a metastasectomías, el antecedente de uso de interferón se presentó en 5.7% (7) de los pacientes. El uso de otros tratamientos con TKI (sunitinib, en todos los casos) se dio en 2.5% (3) de los pacientes, en los cuales se suspendió por intolerancia al tratamiento y que al contar con adecuada respuesta al mismo, se optó por realizar el cambio por pazopanib para mantener el beneficio de tratamiento con una primera línea. Un paciente (0.8%) recibió ácido zoledrónico (Zometa) como apoyo de metástasis óseas. Tabla 8, Gráfica 7

El 8.1% (10) de los pacientes recibieron más de un tratamiento previo, que para el análisis estadístico se agrupó de acuerdo a el primer tratamiento recibido (Tabla 8), de estos observamos que 2 pacientes recibieron radioterapia y otro TKI, 3 de ellos radioterapia y metastasectomía, otros 2 fueron sometidos a metastasectomía y posterior otro TKI, mientras que 1 paciente recibió IFN más radioterapia más metastasectomía previo al uso con pazopanib, 1 más recibió IFN mas radioterapia y por último 1 paciente recibió tratamiento con IFN y metastasectomía.

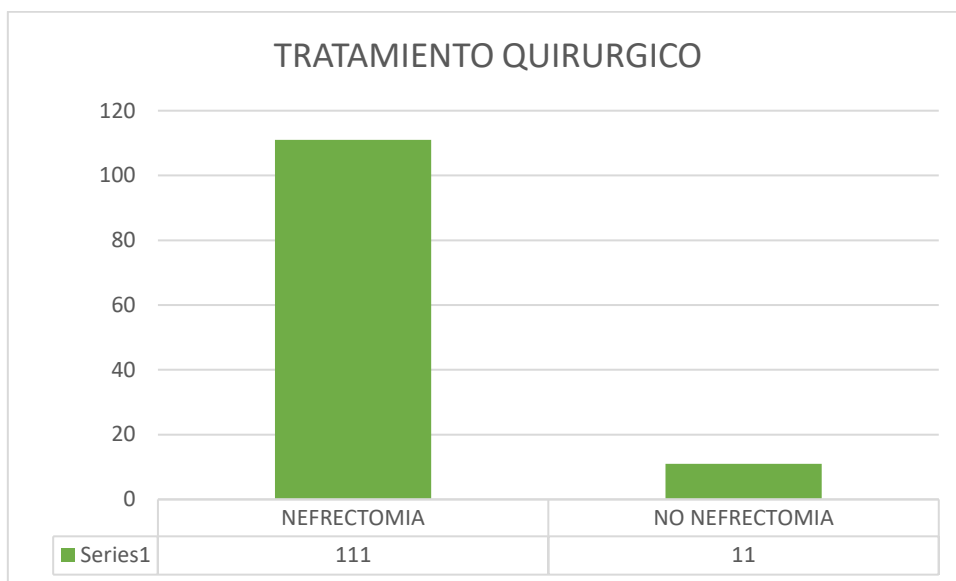
TRATAMIENTOS PREVIOS		
OTROS TRATAMIENTOS	No. PACIENTES	PORCENTAJE
NINGUNO	85	69,7
IFN	7	5,7
RT	14	11,5
METASTASECTOMIA	12	9,8
ZOMETA	1	,8
TKI	3	2,5
TOTAL	122	100,0

Tabla 8



Gráfica 7

Se realizó nefrectomía en 111(90.9%) pacientes, mientras que los no nefrectomizados únicamente fueron 11 pacientes (9.0%). (Gráfica 8). La media del tiempo desde la nefrectomía a la recurrencia fue de 19.3 meses, en tanto que la media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento con pazopanib corresponde a 32.6 meses.

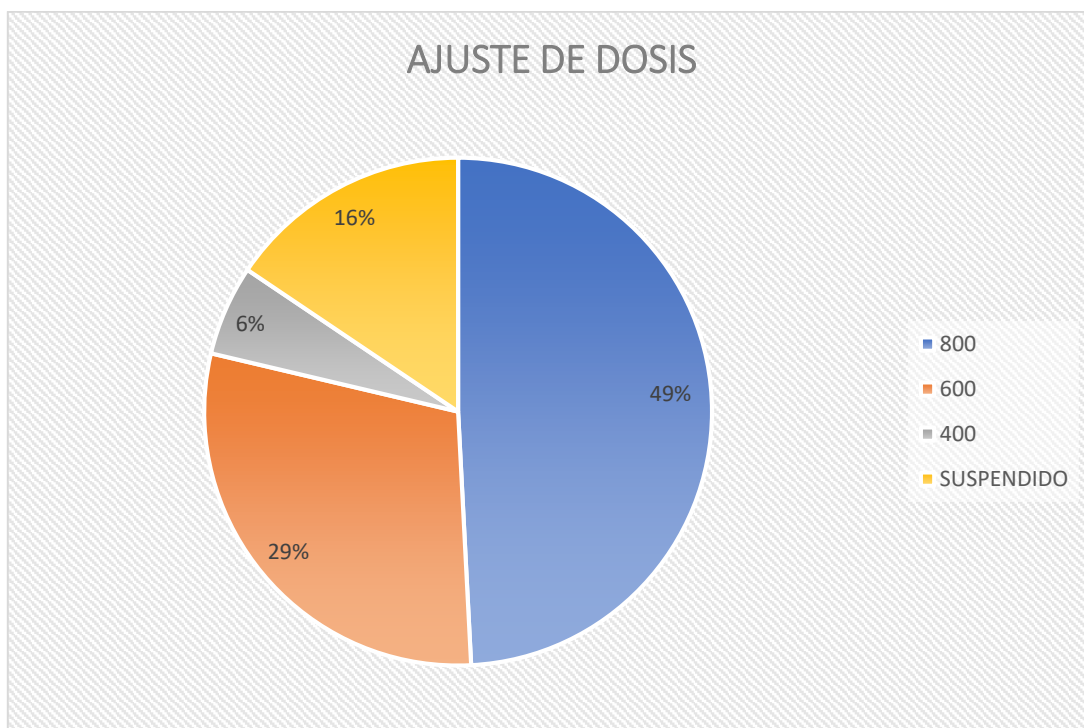


Gráfica 8

El inicio de tratamiento se dio en el 100% de los pacientes a dosis plenas de 800mg diarios, sin embargo el 51% de los pacientes requirió al menos ajuste de dosis en una ocasión, de estos el 49.2% (60) se mantuvo con dosis de 800mg, mientras que el 29.5% (36) continuó con dosis de 600mg, el 5.7% (7) con dosis de 400mg, y el 15.6% (19) requirieron de suspensión del tratamiento. Tabla 9, Gráfica 9

AJUSTE DE DOSIS		
DOSIS	No. PACIENTES	PORCENTAJE
800	60	49,2
600	36	29,5
400	7	5,7
SUSPENDIDO	19	15,6
TOTAL	122	100,0

Tabla 9



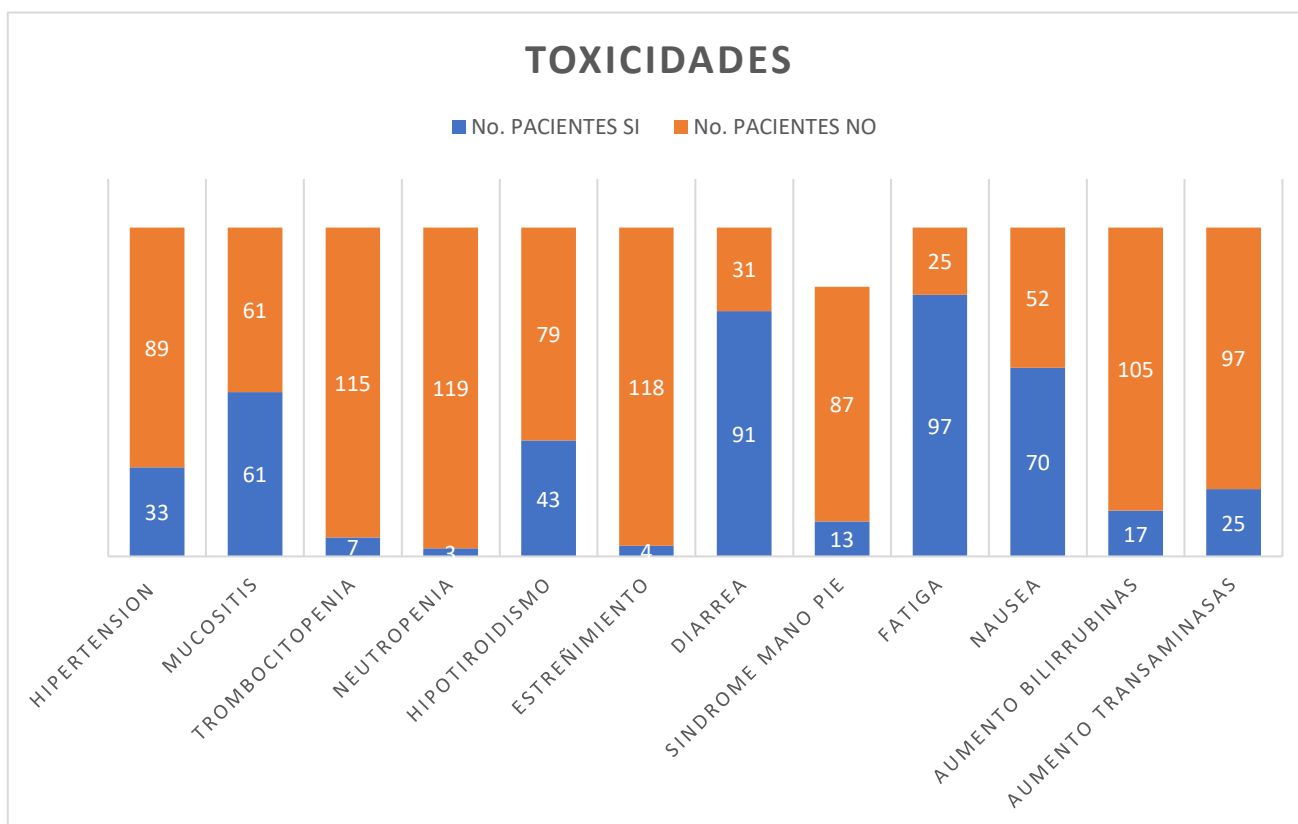
Gráfica 9

Las principales causas de reducción o suspensión de tratamiento se enlistan en la Tabla 10, en donde podemos observar que la principal toxicidad reportada es la fatiga en un 79.5% (97), la segunda toxicidad más frecuente fue la diarrea en todos sus grados en 74.6% (91) de los pacientes, en tercer lugar, encontramos la náusea en un 57.4% (70), seguida en el cuarto lugar está la mucositis hasta en un 50% (61). El hipotiroidismo se coloca en quinto lugar de toxicidad en 35.2% (43), el síndrome mano pie o eritrodisestesia palmo plantar se reportó en 28.7% (13) de los pacientes. El descontrol hipertensivo se observó en 27% (33), mientras que la toxicidad hepática se reportó en 20.5% (25) de los pacientes con elevación de las transaminasas, y en 13.9% (17) con elevación de bilirrubinas.

Cabe destacar que cada una de las toxicidades antes mencionadas, se observó al menos en una ocasión en grados 3 o grado 4, considerados como toxicidades limitantes o meritorios de ajuste de dosis. Dentro de otras toxicidades que produjeron un ajuste de dosis encontramos la toxicidad hematológica representado por trombocitopenia en 5.7% (7), y neutropenia 2.4% (3). Gráfica 10

TOXICIDADES				
GRADO DE TOXICIDAD	No. PACIENTES		PORCENTAJE	
	SI	NO	SI	NO
HIPERTENSION	33	89	27.0	73.0
GRADO 1	13	109	10.7	89.3
GRADO 2	15	107	12.3	87.7
GRADO 3	4	118	3.3	96.7
GRADO 4	1	121	0.8	99.2
MUCOSITIS	61	61	50.0	50.0
GRADO 1	35	87	28.7	71.3
GRADO 2	19	103	15.6	84.4
GRADO 3	5	117	4.1	95.9
GRADO 4	2	120	1.6	98.4
TROMBOCITOPENIA	7	115	5.7	94.3
GRADO 1	4	118	3.3	96.7
GRADO 2	2	120	1.6	98.4
GRADO 3	1	121	0.8	99.2
NEUTROPENIA/ GRADO 3	2	119	1.6	97.5
GRADO 4	1	120	0.8	99.2
HIPOTIROIDISMO	43	79	35.2	64.8
GRADO 1	19	103	15.6	84.4
GRADO 2	23	99	18.9	81.1
GRADO 3	1	121	0.8	99.2
ESTREÑIMIENTO/ GRADO 1	4	118	3.3	96.7
DIARREA	91	31	74.6	25.4
GRADO 1	45	77	36.9	63.1
GRADO 2	32	90	26.2	73.8
GRADO 3	14	108	11.5	88.5
ERITRODISESTESIA	13	87	28.7	71.3
PALMOPLANTAR	24	98	19.7	80.3
GRADO 1	9	113	7.4	92.6
GRADO 2	2	120	1.6	98.4
GRADO 3				
FATIGA	97	25	79.5	20.5
GRADO 1	59	63	48.4	51.6
GRADO 2	32	90	26.2	73.8
GRADO 3	6	116	4.9	95.1
NAUSEA	70	52	57.4	42.6
GRADO 1	46	76	37.7	62.3
GRADO 2	13	109	10.7	89.3
GRADO 3	9	113	7.4	92.6
GRADO 4	2	120	1.6	98.4
AUMENTO BILIRRUBINAS	17	105	13.9	86.1
GRADO 1	11	111	9.0	91.0
GRADO 2	5	117	4.1	95.9
GRADO 3	1	121	0.8	99.2
AUMENTO TRANSAMINASAS	25	97	20.5	79.5
GRADO 1	8	114	6.6	93.4
GRADO 2	7	115	5.7	94.3
GRADO 3	9	113	7.4	92.6
GRADO 4	1	121	0.8	99.2

Tabla 10



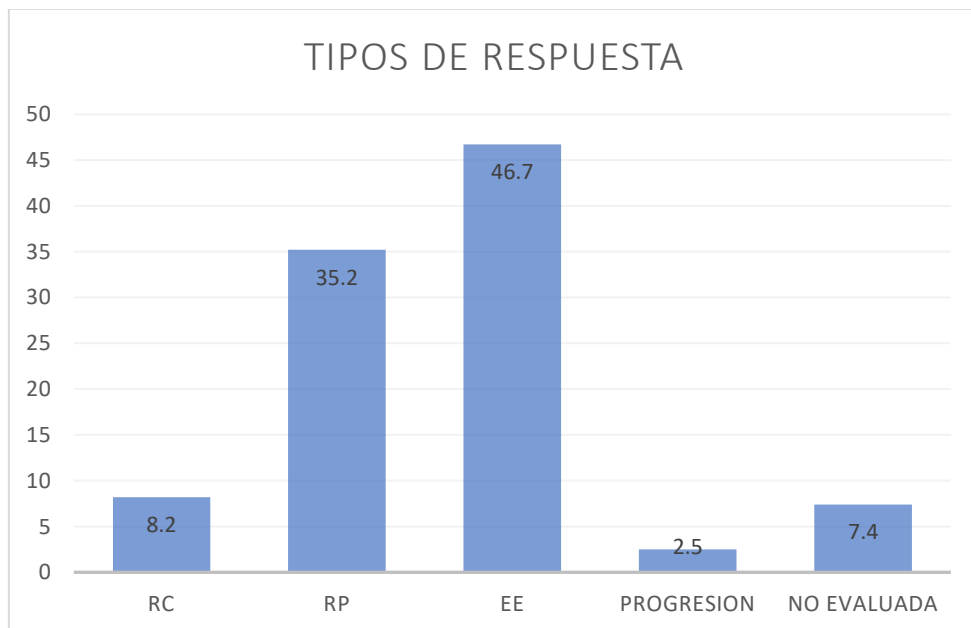
Gráfica 10

Con una media de seguimiento de 48.6 meses, se obtuvo que las tasas de respuestas alcanzadas con pazopanib fueron las siguientes: la principal fue Enfermedad estable (EE) reportándose en 57 (46.7%)pacientes, seguida de Respuesta parcial (RP) en 43 (35.2%) pacientes, y posterior Respuesta completa encontrada en 10(8.2%) pacientes.

En 9 (7.4%) pacientes no pudo ser evaluada la respuesta, por perdida de seguimiento o debido a que no completaron los 4 ciclos de tratamiento para poder valorarla, mientras que en 3 (2.5%) pacientes se reportó progresión como la máxima respuesta obtenida. Tabla 11, Gráfica 11

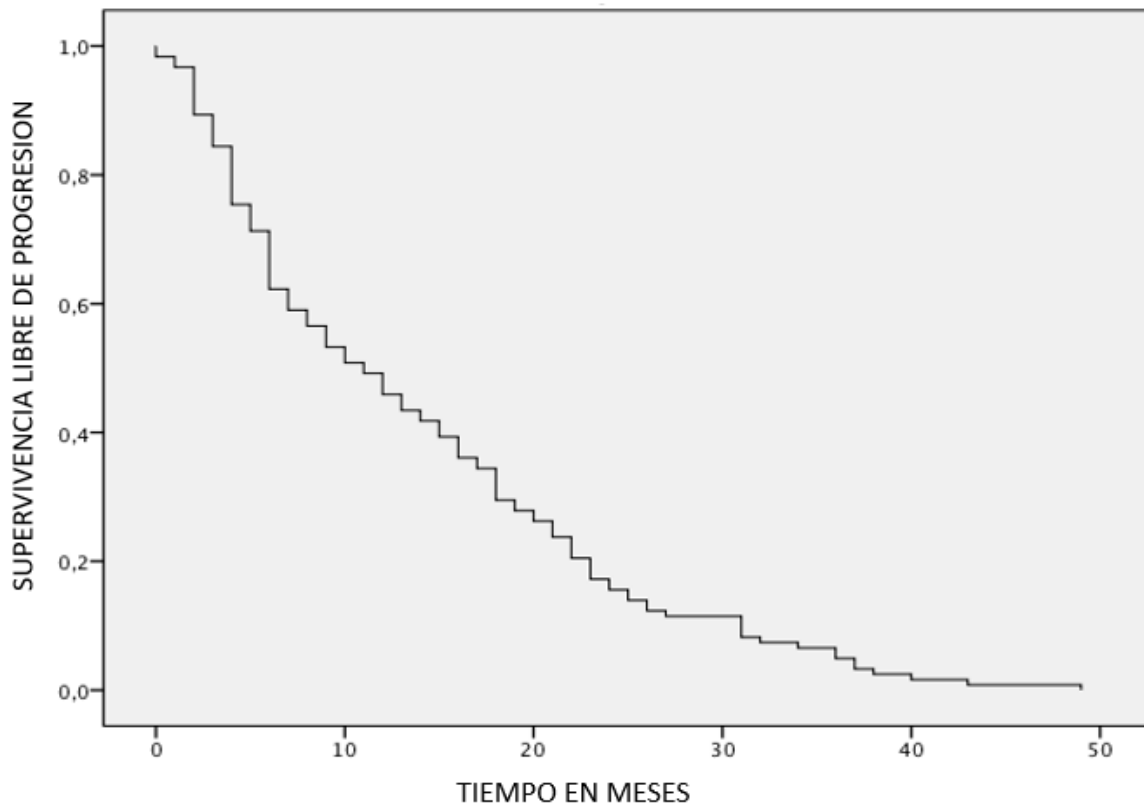
RESPUESTA		
TIPO DE RESPUESTA	No. PACIENTES	PORCENTAJE
RC	10	8,2
RP	43	35,2
EE	57	46,7
PROGRESION	3	2,5
NO EVALUADA	9	7,4
TOTAL	122	100,0

Tabla 11



Gráfica 11

La supervivencia libre de progresión alcanzada con tratamiento de pazopanib en los pacientes estudiados fue de 13.7 meses. Tabla 12, Gráfica 12



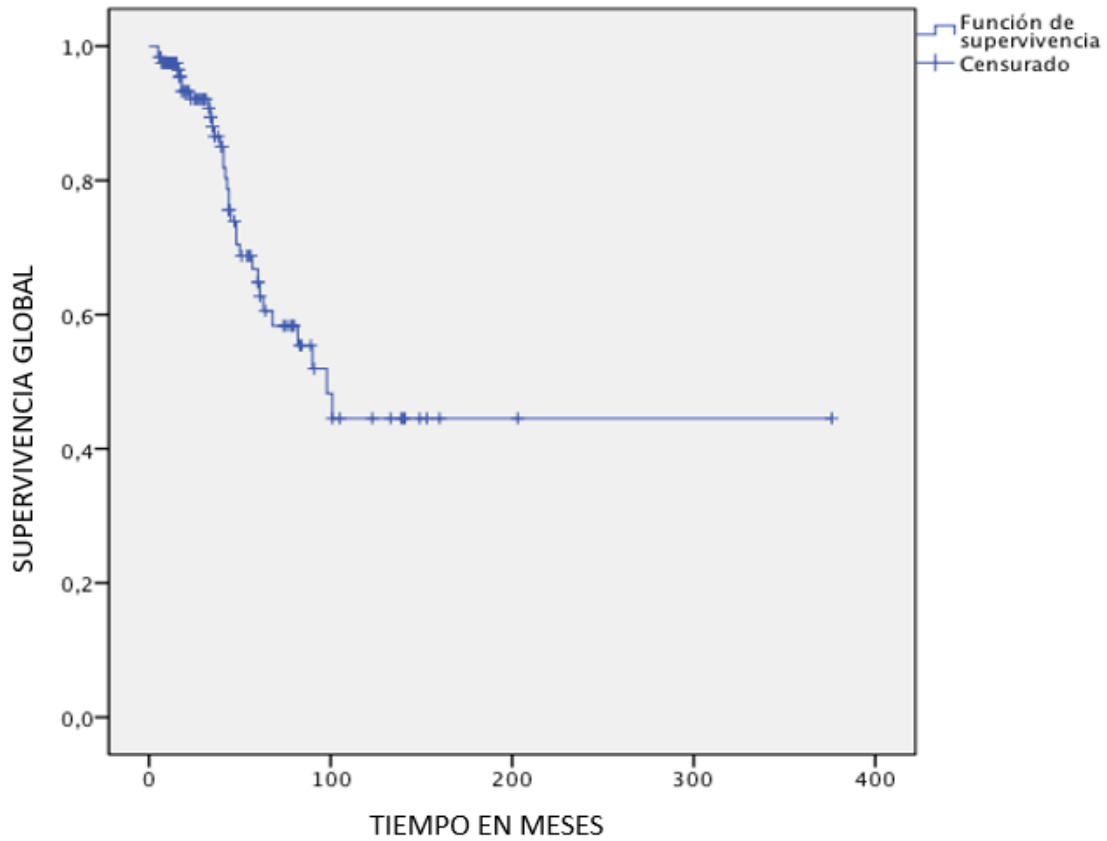
Gráfica 12

Medias y medianas para supervivencia libre de progresión							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
13,795	,993	11,849	15,741	11,000	1,726	7,618	14,382

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 12

La supervivencia global alcanzada con tratamiento de pazopanib en los pacientes estudiados fue de 13.7 meses. Tabla 13, Gráfica 13.



Gráfica 13

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
197,704	24,137	150,396	245,012	98,000	13,171	72,184	123,816

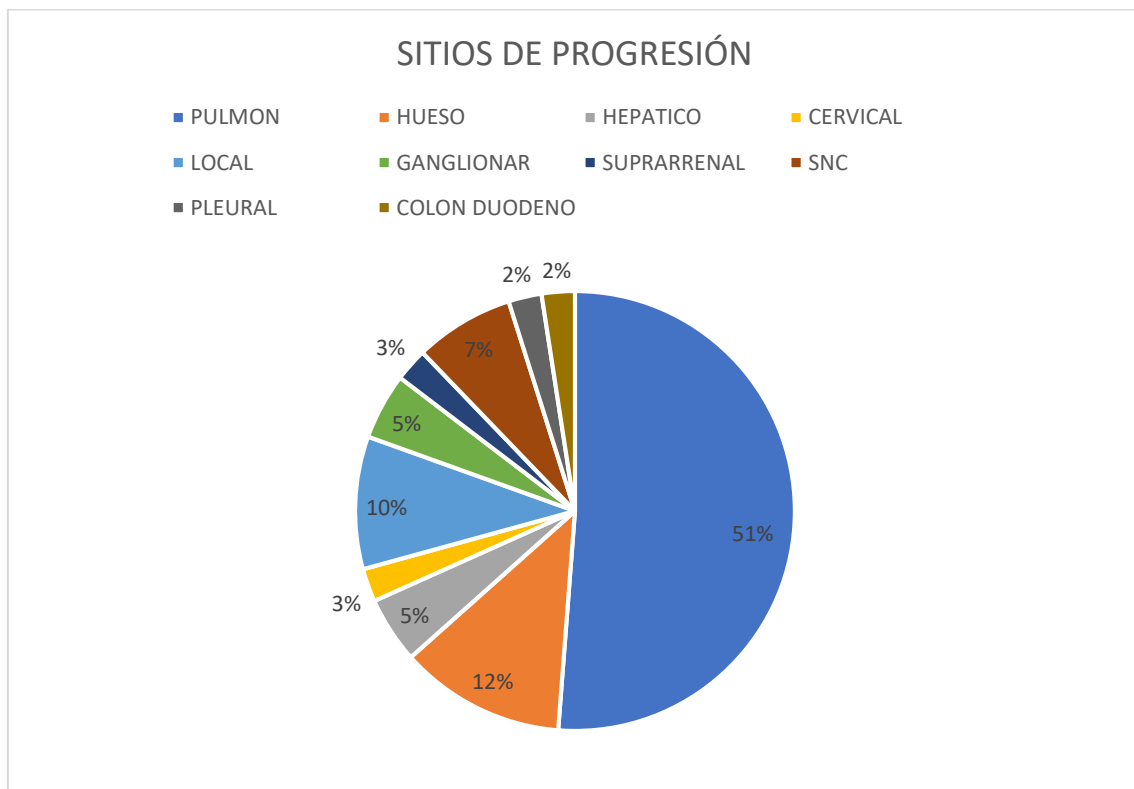
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 13

A la progresión 73.8% (90) no recibieron tratamiento de segunda línea, mientras que el 26.2% (32) continuaron con tratamiento de segunda línea, que en todos los casos fue con sorafenib. Los sitios más frecuentemente afectados a la progresión se muestran en la tabla 14; en los que encontramos, como sitios más frecuentes pulmón en 17.2% (21), hueso en 4.1%(5), locorregional 3.3% (4), sistema nervioso central 2.5% (3), hígado 1.6% (2) y ganglionar 1.6% (2). Tabla 14, Gráfica 14

SITIOS DE PROGRESION		
SITIO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
NO EVALUADO	81	66,4
PULMON	21	17,2
HUESO	5	4,1
HEPATICO	2	1,6
CERVICAL	1	,8
LOCAL	4	3,3
GANGLIONAR	2	1,6
SUPRARRENAL	1	,8
SNC	3	2,5
PLEURAL	1	,8
COLON DUODENO	1	,8
TOTAL	122	100,0

Tabla 14



Gráfica 14

CONCLUSIONES

Lo reportado en esta revisión refleja de manera cercana lo reportado en la literatura a lo largo del estudio del carcinoma de células renales. De esta manera observamos desde las características epidemiológicas como la edad a la presentación que en nuestra revisión la media fue de 64.3 meses, siendo más frecuente entre la 4ta y 6ta década de la vida, así mismo encontramos que es más frecuente en el género masculino hasta en un 54.1%.

Al momento del diagnóstico más de la mitad de los casos se presentan como estadios avanzados, que en nuestra serie se reportó en un 54% EC IV, siendo los sitios metastásicos múltiples lo más común reportándose en esta serie en casi un 70% de los casos, siendo el sitio más frecuente de metástasis las pulmonares en un 83%.

La nefrectomía sigue siendo una opción viable en el tratamiento del carcinoma renal de células claras, y se ve reflejado en este estudio ya que 90% de los pacientes fueron sometidos a dicho procedimiento, si bien esto fue previo a conocer los resultados de estudios más actuales, en donde está en controversia su uso, en cierto grupo de pacientes, en esta serie encontramos beneficio en la realización de la misma, sin embargo no fue el objeto de esta revisión y se requerirán nuevas series para determinarlo.

El tiempo medio a la recurrencia, posterior a la nefrectomía, fue alrededor de 35 meses, quizá podría estar relacionado a que al menos el 30% de los pacientes recibieron al menos un tipo de tratamiento previo, retrasando el inicio con pazopanib, lo cual de la misma manera afecta en las tasas de respuestas obtenidas en los pacientes, las cuales difieren según lo reportado en la literatura, haciendo la distinción entre aquellos pacientes vírgenes a tratamiento en donde se logran alcanzar respuestas objetivas hasta del 31%, en esta revisión las tasas de repuestas en población mexicana fueron significativamente altas, reportando RP de hasta 35% y RC de 8%.

La supervivencia libre de progresión, de 13.7 meses, lo cual fue el objetivo primario de nuestro estudio, rebasa lo reportado en la literatura que va de los 8.4 y hasta los 10 meses. Al compararlo con el estudio previo realizado en esta unidad se encontró un mes más de SLP, sin embargo, no contamos con más estudios en población mexicana, por lo que es difícil establecer una razón para esto. Sin duda llama la atención la excelente respuesta, pero aún falta por esclarecer las diferencias entre cada población estudiada y no podemos dejar de lado el hecho de que en este estudio solamente se incluyeron pacientes con histología de células claras y no hay pacientes de pobre riesgo debido a que en nuestra institución no está autorizado el uso de TKI's en este subgrupo de paciente.

Por otra parte, a diferencia de lo reportado en la literatura observamos que la dosis de 800mg fue poco tolerada, provocando reducción de dosis o hasta suspensión de tratamiento en la mitad de la población estudiada, siendo la dosis de 600mg utilizada en hasta un tercio de la población. Además, observamos un perfil de toxicidad distinto, si bien las toxicidades clínicas fueron similares presentándose la fatiga como la principal alrededor del 80%, sigue siendo más alta que en otras revisiones, y se agregan como principales toxicidades la diarrea en un 75% y náusea en 58%; además observamos que la toxicidad hepática fue menor, aunque aún significativa presentándose en más del 30% de los casos.

Estos resultados, nos orientan a pensar que la población mexicana es diferente a otras poblaciones, ya que a pesar de que la mitad de los pacientes requirió ajuste de dosis, se mantuvo el beneficio del tratamiento con una SLP mayor a la reportada en la literatura. Faltan más estudios que nos permitan esclarecer datos, Como podría ser la identificación de algún marcador biológico, o algún subtipo histológico más frecuente en población mexicana. Lo cual también ayudaría a establecer mejores estrategias de tratamiento e intentar prever las respuestas a terapias más recientes.

ANEXOS

ANEXO 1. TNM DE CÁNCER DE RIÑÓN (AJCC 8ava edición)

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 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 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).

Cada factor positivo suma un punto

Buen riesgo = 0 puntos

Riesgo intermedio= 1 o 2 puntos

Riesgo alto o pobre = 3 o más puntos

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 Criterios de RECIST

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

ANEXO 5. Grado de toxicidad (National Cancer Institute ¹⁷)

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, asintomática o minimamente sintomática no requiere tx	Ulceración que produce dolor moderado no interfiere con ingesta de alimentos. Modificar dieta.	Dolor severo que interfiere con ingesta de alimentos	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

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

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

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 5 es igual a muerte.)

Toxicidad Hematológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN – 10.0 g/dL	8.0 - < 10.0 g/dL	< 8.0 g/dL	Pone en riesgo la vida
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 5 es igual a muerte.)

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

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

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

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. Bray, F. , Ferlay, J. , Soerjomataram, I. , Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.*
5. 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.
6. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2477-90.
7. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, and Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol.*2009 ;16 (3):227-33.
8. 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.
9. 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.
10. Mejan A, Ravaud S, Thezenas S, et al Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal–cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:417-427
11. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Versión 3.2019

12. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v58-v68,2016.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Isaacsson Velho P, Nardo M, Souza MCLA et al analysis of efficacy and toxicity profile of first-line sunitinib or pazopanib in metastatic clear cell renal cell carcinoma in the brazilian population. *J Glob Oncol* 2018 4:1-10.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published November 27,2017. National Cancer Institute.