



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**Estudio epidemiológico del cáncer renal metastásico y su tratamiento
sistémico en el hospital Médica Sur**

Tesis para obtener el grado de especialista en Medicina Interna

Presenta:

María del Coral Durand Muñoz

Asesor de Tesis:

Dr. José Manuel Ruiz Morales

Ciudad de México, Agosto de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla de contenido

Marco Teórico	3
<i>Introducción</i>	3
<i>Definición</i>	4
<i>Epidemiología</i>	4
<i>Factores de Riesgo</i>	5
<i>Cuadro Clínico</i>	5
<i>Diagnóstico</i>	6
<i>Estadificación</i>	6
<i>Tratamiento</i>	8
Tratamiento de la enfermedad localizada.....	8
Tratamiento de la enfermedad metastásica	9
Antecedentes	11
Justificación	13
Planteamiento del problema	13
Objetivos	14
Metodología	14
<i>Diseño de la investigación</i>	14
<i>Análisis de la información</i>	14
<i>Análisis univariado de la información</i>	14
<i>Análisis multivariado de la información</i>	14
<i>Ubicación espacio-temporal</i>	14
Sede:	14
Periodo:.....	15
<i>Población</i> :.....	15
<i>Selección de la población de estudio</i>	15

Universo de estudio:.....	15
Criterios de selección:.....	15
<i>Determinación del tamaño de muestra y muestreo.</i>	16
<i>Definición de variables</i>	16
<i>Descripción general del estudio</i>	18
Consideraciones éticas.....	19
<i>Consentimiento Informado</i>	19
<i>Comité de ética</i>	19
Recursos humanos, físicos y financieros.	19
<i>Investigadores</i>	19
<i>Recursos Materiales</i>	20
<i>Recursos financieros</i>	20
Cronograma de actividades.....	20
Resultados	21
Discusión y Conclusiones	25
Anexos.....	26
Bibliografía	27

Marco Teórico

Introducción

El cáncer renal representa el 2% de los diagnósticos de cáncer a nivel de mundial. Comprende un grupo heterogéneo de neoplasias renales con diferentes subtipos histológicos. Cada subtipo comprende alteraciones genéticas y moleculares distintas (1). Generalmente afecta adultos en edades de 60 – 70 años siendo los hombres dos veces más propensos a padecerlo comparados con las mujeres (2). Las causas que llevan al desarrollo de cáncer renal son múltiples, entre las que se describe la predisposición genética junto con la influencia ambiental. Entre los factores de riesgo más comúnmente descritos se encuentran: tabaquismo, hipertensión, obesidad y trastornos genéticos como la enfermedad de von Hippel-Lindau.

En países desarrollados es cada vez mayor la cantidad de tumores renales que se diagnostican de manera incidental. En nuestro país el 30% de los pacientes reciben diagnóstico cuando la enfermedad ya es metastásica (3), lo cual contrasta con el 16% de los diagnosticados en USA (2).

El tratamiento de los pacientes con cancer renal depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico. Los pacientes con enfermedad localizada pueden ser candidatos a tratamiento quirúrgico con intención curativa. El tratamiento para pacientes con enfermedad metastásica se norma tomando en cuenta escalas pronósticas entre otros factores; y los tratamientos que se ofrecen son diversos (4).

Como se ha mencionado en México los reportes epidemiológicos sobre cáncer renal metastásico difieren de los reportes de otras partes del mundo. Gracias a los nuevos tratamientos se ha modificado el pronóstico de esta enfermedad, y contamos con poca información sobre el uso de estas terapias y su impacto en la población mexicana con cáncer renal.

Definición

El término “carcinoma renal” se refiere a un grupo heterogéneo de tumores, cada uno con alteraciones histológicas y moleculares diferentes reflejadas en distintos subtipos (1). El carcinoma renal de células claras comprende aproximadamente el 80% de los casos de cáncer renal. Le siguen en frecuencia los subtipos papilar y cromóforo (5).

Epidemiología

De acuerdo con GLOBOCAN 2018 a nivel mundial el cáncer renal representa el 2.2% de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados, lo que significa 403,262 nuevos casos y la causa de muerte en 175,098 pacientes (1.8%).

En reportes previos de GLOBOCAN ya se ha destacado que la incidencia de este tipo de cáncer es mayor en regiones desarrolladas como EUA, Australia, Nueva Zelanda y Europa comparado con África y las islas del Pacífico en donde la incidencia es menor (6).

Respecto a nuestro país, los datos arrojados por GLOBOCAN 2018 indican que en México se diagnosticaron 4,492 casos de cáncer renal; representado así el 2.4% entre todos los nuevos casos de cáncer en nuestro país, ocupando el lugar 15 en incidencia. En cuanto a mortalidad en México se reportaron 2,720 muertes (3.3% de muertes debidas a cáncer), ubicando al cáncer renal en el lugar 12 en cuanto a mortalidad (7). Estos datos contrastan con lo reportado a nivel mundial, en donde si bien la incidencia en nuestro país es similar a la del resto del mundo; la mortalidad se da en un mayor porcentaje (1.8% vs 3.3%).

Uno de los factores que vale la pena destacar y que podrían influir en la mayor mortalidad para este tipo de cáncer en nuestro país es el hecho de que en México el 30% de los pacientes reciben diagnóstico cuando la enfermedad ya es metastásica (3), lo cual contrasta con USA en donde solo el 16% de los casos diagnosticados se hace en estadio avanzado (2).

En cuanto al sexo y grupo de edad el cáncer renal es más frecuente en hombres, con una relación 2:1 (7). Afecta en su mayoría a adultos entre 60 – 70 años de edad, con una edad media de 64 años al diagnóstico (1).

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de cáncer renal son múltiples, entre los que se incluyen: Tabaquismo y la exposición pasiva a humo de tabaco, siendo significativo un consumo de 20 paquetes por año o mayor, así como la exposición de no fumadores a humo de tabaco en el ámbito doméstico durante más de 20 años; hipertensión y obesidad (8–10). Aunque la asociación del cáncer renal con estos factores podría estar sesgada debido a la mayor probabilidad de que estos pacientes se sometan a estudios de imagen de rutina, lo que aumenta la probabilidad de detectar masas renales de manera incidental (1).

Se describen síndromes que confieren predisposición genética para cáncer renal, entre los que se encuentran la enfermedad de Von Hippel-Lindau, síndrome de Birt-Hogg-Dube, carcinoma papilar renal hereditario, esclerosis tuberosa y mutaciones en genes PBRM1, BAP1, SETD2, TCEB1, and KDM5C (1)

Cuadro Clínico

En países desarrollados actualmente la mayoría de casos se detecta de manera incidental. En aquellos pacientes en que el diagnóstico no se hace de manera incidental se ha descrito la siguiente triada: dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable. En cualquier estadio de cáncer renal se pueden presentar síndromes paraneoplásicos debido a la secreción de productos similares a hormonas o citocinas (1). Entre estos síndromes se encuentran: hipertensión, anemia, caquexia o pérdida de peso; fiebre de origen desconocido, colestasis no relacionada a infiltración tumoral o enfermedad hepática (síndrome de Stauffer), hipercalcemia o incluso policitemia. Síntomas como dolor óseo, linfadenopatía o respiratorios son sugerentes de metástasis (4).

Diagnóstico

Como se mencionó previamente, muchos tumores renales se detectan al realizar estudios de imagen de rutina. En cualquier paciente con sospecha de cáncer renal, se debe realizar una historia clínica y exploración física completa; estudios de laboratorio como biometría hemática y química sanguínea. Los estudios de imagen para confirmar el diagnóstico que se emplean son tomografía computarizada de abdomen, pelvis y tórax con contraste, como parte del abordaje inicial y evaluación de la extensión de la enfermedad. También se puede optar por resonancia magnética de abdomen como alternativa a la tomografía, en quienes esté contraindicado el uso de contraste o para descartar involucro de la vena cava inferior.

Generalmente no se requiere de biopsia para confirmar el diagnóstico, la toma de biopsia se reserva para los siguientes casos: confirmar el diagnóstico en lesiones pequeñas candidatas a vigilancia, ablación por radiofrecuencia o crioablación; en enfermedad metastásica antes de iniciar tratamiento sistémico, en caso de masas centrales para descartar carcinoma urotelial o si existe infiltración homogénea del parénquima renal, lo que obliga a descartar linfoma (4).

Estadificación

En el carcinoma de células renales la extensión anatómica se considera uno de los factores pronósticos más importantes. De acuerdo a la extensión del tumor, cada caso se clasifica de acuerdo con el sistema TNM propuesto por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2017, de acuerdo al que se definen distintos grupos pronósticos (4):

Tabla 1. Sistema de estadiaje para cáncer renal

T	Tumor
TX	Tumor no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor
T1	Tumor \leq 7 cm, limitado a riñón

T1a	Tumor > 4 cm, limitado a riñón
T1b	Tumor > 4 cm pero < 7 cm, limitado a riñón
T2	Tumor > 7 cm, limitado a riñón
T2a	Tumor > 7 cm, pero < 10 cm, limitado a riñón
T2b	Tumor > 10 cm, limitado a riñón
T3	Tumor que se extiende hasta venas renales o tejido perinérico, sin alcanza glándula adrenal o fascia de Gerota
T3a	Tumor que se extiende hasta vena renal o ramas segmentarias, sistema pielocalicial o seno renal pero no más alla de la fascia de Gerota
T3b	Tumor que alcanza la vena cava por debajo del diafragma
T3c	Tumor que alcanza la vena cava por arriba del difragma o invade la pared de la vena cava
T4	Tumor invasivo más allá de fascia de Gerota
N	Ganglios linfáticos regionales
NX	No evaluables
N0	Sin evidencia de metastásis
N1	Metastásis ganglionar
M	Metástasis a distancia
M0	Sin metastasis
M1	Metástasis

Tabla 2. Grupos pronósticos

	T	N	M
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1-T2	N1	M0
Estadio Iv	T3	NX, N0 – N1	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento

El tratamiento, al igual que en otros tipos de cáncer se establece de acuerdo al estadio de la enfermedad al diagnóstico, por lo que se habla de: enfermedad localizada (estadios I, II y III) y enfermedad avanzada (tumores más allá de la fascia de Gerota o que se extienden hasta la glándula suprarrenal ipsilateral y enfermedad metastásica) (11).

Tratamiento de la enfermedad localizada

Respecto a la enfermedad localizada, el tratamiento preferido es el quirúrgico, el cual puede llegar a ser curativo. En ocasiones es necesario realizar nefrectomía radical; sin embargo en pacientes seleccionados es posible realizar nefrectomía parcial (preservadora de nefronas).

La nefrectomía parcial es la opción preferible en pacientes con tumores < 7 cm (T1), o en aquellos con deterioro de la función renal en quién se desea preservar la misma. En enfermedad estadio II-III (T2) la cirugía de elección es la nefrectomía radical laparoscópica (12), en enfermedad localmente avanzada (T3-T4) se prefiere la nefrectomía radical abierta con el objetivo de obtener márgenes libres de tumor.

Otras opciones de tratamiento son la ablación por radiofrecuencia y la crioablación; las cuales se reservan para tumores corticales pequeños (< 3 cm) en pacientes frágiles o con alto riesgo quirúrgico (13). Otra posibilidad para los pacientes ancianos o con

esperanza de vida corta es la vigilancia, debido a que la tasa de crecimiento de los tumores es lenta (3 mm/año) y la progresión a enfermedad metastásica es de 1-2% (14).

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Actualmente existe una gran cantidad de opciones terapéuticas para el manejo de la enfermedad metastásica; entre estas opciones se encuentran los inhibidores de tirosinasa (TKI), terapia anti angiogénica, inhibidores de mTOR y recientemente se ha incorporado la inmunoterapia con inhibidores del checkpoint inmune (15).

La elección de tratamiento en los pacientes con enfermedad avanzada se basa en el pronóstico del paciente. Actualmente se emplean dos modelos pronósticos para estadificar a los pacientes con cáncer renal. El primero de ellos es el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) el cual identifica tres categorías de riesgo. Actualmente el modelo validado para predecir pronóstico en pacientes candidatos a iniciar tratamiento anti angiogénico de inicio es el modelo de IMDC (16). Dicho modelo incluye los siguientes factores adversos:

- Estado Funcional por escala de Karnofsky < 80 por ciento.
- Tiempo del diagnóstico al inicio de tratamiento sistémico < 1 año.
- Concentración de hemoglobina < límite inferior del normal.
- Calcio sérico > límite superior normal.
- Conteo de neutrófilos > límite superior normal.
- Conteo plaquetario > límite superior normal.

En general los pacientes sin alguno de estos factores se consideran de riesgo favorable, aquellos con uno o dos factores presentes se consideran de riesgo intermedio y aquellos con tres o más factores de riesgo son considerados de riesgo pobre.

En pacientes con buen estado funcional y volumen limitado de enfermedad metastásica la nefrectomía con metastasectomía seguida de terapia sistémica es el tratamiento de elección. En pacientes no candidatos a cirugía se puede ofrecer tratamientos ablativos

seguidos de manejo sistémico (4). Cuando se trata de pacientes con riesgo pobre o intermedio se puede ofrecer Sunitinib sin nefrectomía cirotreductora, pues se ha visto que este manejo no es inferior comparado con cirugía seguida de sunitinib (17).

Los tratamientos que se consideran de primera línea para pacientes con pronóstico bueno o intermedio son: bevacizumab combinado con interferón, sunitinib o pazopanib (18–20). Todos ellos han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión. Como alternativas se pueden considerar sorafenib, interleucina 2 a altas dosis o bevacizumab con interferón. Pese a la cantidad cada vez mayor de ensayos clínicos con inhibidores de checkpoint inmunológico, estos no se consideran aún tratamiento de primera línea (11).

Respecto a los pacientes con pronóstico pobre, el único fármaco que cuenta con evidencia apoyada en un estudio fase III es Temsirolimus; el cual demostró mejorar la supervivencia global al compararse contra interferon o ambas drogas juntas (21).

Las líneas subsecuentes de tratamiento se eligen de acuerdo al fármaco ofrecido como primera línea, entre las opciones preferidas se encuentra: cabozantinib, nivolumab, axitinib, sorafenib y pazopanib (11).

Antecedentes

En México no contamos con registros confiables acerca de la incidencia de cáncer a nivel nacional, en cambio sólo se cuenta con cifras relacionadas con mortalidad (22). La información más aproximada es la provista por GLOBOCAN, en donde a partir de la mortalidad se calcula la incidencia.

Previamente se ha realizado el esfuerzo de registrar adecuadamente la incidencia del cáncer en nuestro país. El Instituto Nacional de Cancerología realizó un estudio con el objetivo de describir el perfil demográfico y epidemiológico de su población durante el periodo de 1985 a 1994; en donde se identificaron 28,581 pacientes con confirmación histológica de cáncer. Hubo 8,984 (31.4%) casos en hombres; los tumores más frecuentes fueron en testículo (8.3%), en pulmón (7.4%), linfoma no hodgkiniano (7.1%) y de próstata (5.5%). Entre las mujeres se registraron 19,597 (68.6%) casos; el cáncer cervicouterino invasivo (30.6%) y el cáncer de mama (20.6%) representaron más del 50% del total de pacientes (23). Sin embargo, la información que aporta sobre el cáncer renal es poca.

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, realizó un estudio transversal con base en el análisis de morbilidad por tipo de cáncer entre los años 2005 a 2012. Identificaron 74,402 casos; siendo los tipos de cáncer más frecuentes en su hospital: mama (17.4%), colon y recto (6.2%), cervicouterino (5.2%) y piel (5.1%). El cáncer renal se reportó en un 1.7%, y no aporta mayor información respecto al cáncer renal en estadio avanzado ni sobre su tratamiento (24).

Otro reporte similar es el realizado en el Hospital Juárez de México, en un estudio retrospectivo que analizó a los pacientes atendidos entre 2006 y 2010; con el objetivo de encontrar las neoplasias más frecuentes. Este estudio aporta información sobre la frecuencia de cáncer renal en dicho centro, sin dar a conocer datos sobre cáncer renal metastásico (25).

En 2007 se realizó el último consenso mexicano sobre el tratamiento del cáncer renal metastásico, quienes se basaron en datos epidemiológicos del 2002 obtenidos por medio del registro histopatológico de neoplasias malignas (RHPNM) (3).

Justificación

Actualmente en nuestro país no contamos con reportes epidemiológicos recientes de cáncer renal metastásico, por lo que surge la necesidad de contar con un registro epidemiológico de los casos de cáncer renal metastásico en México.

Además, en las últimas décadas el pronóstico de la enfermedad metastásica ha cambiado gracias a la introducción de las terapias blanco e inmunoterapia, sin embargo actualmente contamos con información escasa sobre el uso de estos tratamientos en población mexicana.

Planteamiento del problema

A nivel mundial el carcinoma de células renales es una de las principales neoplasias del tracto genitourinario. En nuestro país continúa siendo una causa de mortalidad importante, debido a que el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas.

En México hace falta contar con información epidemiológica fidedigna sobre el cáncer renal metastásico, ya que los reportes actuales contrastan con lo reportado a nivel mundial en cuanto a incidencia y mortalidad; por lo que se considera que estos datos en nuestra población se encuentran infraestimados.

La necesidad de generar información actualizada se debe a que los avances en el tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica han modificado el pronóstico de la enfermedad respecto a décadas pasadas. La información de la que disponemos en nuestro país acerca de la experiencia en el uso de la terapia dirigida y la inmunoterapia de nueva generación en el tratamiento de esta enfermedad es escasa.

Objetivos

Determinar la incidencia de cáncer renal metastásico en nuestra institución.

Evaluar de forma retrospectiva la experiencia en el uso del tratamiento sistémico de primera y segunda línea en cáncer renal metastásico en nuestro medio.

Metodología.

Diseño de la investigación.

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, no aleatorizado.

Análisis de la información

Se analizó de forma retrospectiva la información recabada en la base de datos de la siguiente manera:

Análisis univariado de la información

Se realizó una descripción de la muestra estudiada, se calculan las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, así como las proporciones de las variables cualitativas.

Análisis multivariado de la información

Se realizará el análisis estadístico de la supervivencia global definida como el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica hasta la fecha de último contacto con el paciente en función de la concordancia o discordancia de los modelos de riesgo MSKCC e IMDC graficado mediante curvas de Kaplan – Meier.

Para el análisis estadístico se empleó el software IBM SPSS Statistics 25.

Ubicación espacio-temporal

Sede:

Hospital Médica Sur.

Centro Oncológico Integral del hospital Médica Sur.

Periodo:

Fecha de inicio: Enero de 2019.

Fecha de terminación: Julio de 2019.

Población:

Pacientes con el diagnóstico de cáncer renal metastásico que recibieran tratamiento sistémico (inhibidores de tirosin cinasa, inmunoterapia o quimioterapia) en el hospital Médica Sur desde Enero de 2012 hasta Junio de 2019.

Selección de la población de estudio

Universo de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer renal metastásico en tratamiento sistémico en el hospital médica sur.

Criterios de selección:

A) Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico de cáncer renal incluyendo células claras y subtipos poco comunes.
- Estadio clínico IV e irresecables o recurrente que hayan iniciado tratamiento sistémico con alguna terapia aprobada por guías clínicas internacionales.

B) Exclusión

- Otras histologías como las derivadas del epitelio de los túbulos colectores, pelvis renal y ureteral.
- Cáncer renal metastásico a riñón de un primario en otro sitio.

- Carcinoma renal local o localmente avanzado sin evidencia de enfermedad a distancia o recurrente que hayan sido tratados inicialmente mediante cirugía o terapias ablativas locales con intención curativa.

C) Eliminación

- Pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que no hayan iniciado tratamiento sistémico con terapias aprobadas para dicha enfermedad.
- Pacientes sin expediente clínico electrónico o físico presente en el archivo clínico del Hospital Médica Sur.
- Información incompleta en el expediente clínico sobre el seguimiento de la evolución de la enfermedad y efectos del tratamiento sistémico.

Determinación del tamaño de muestra y muestreo.

V.5.1 Tamaño de la muestra: Estudio descriptivo, se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

V.5.2 Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Definición de variables

Tabla 3. Variables del estudio.

VARIABLE	CATEGORÍA
Número de expediente	Variable numérica
Fecha de nacimiento	Variable cualitativa
Institución	Variable cualitativa, nominal
Envío a otra institución	Variable cualitativa, nominal
Estado	Variable cualitativa, nominal
Sexo	Variable cualitativa, nominal
Edad	Variable cuantitativa, de razón
Nefrectomía	Variable cualitativa, nominal.
Fecha de la nefrectomía	Variable cualitativa

Histología	Cualitativa nominal
Patrón sarcomatoide	Cualitativa nominal
Fecha de diagnóstico de la enfermedad metastásica	Cualitativa de razón
Estadio IV al diagnóstico	Cualitativa, nominal
Tiempo del diagnóstico al inicio de tratamiento	Cuantitativa, discreta
Tiempo del diagnóstico al tratamiento menor de 1 año	Cualitativa nominal
Karnofsky < 80	Cualitativa, nominal
Hb baja	Cualitativa, nominal
Neutrófilos altos	Cualitativa, nominal
Plaquetas altas	Cualitativa, nominal
DHL elevada	Cualitativa, nominal
Hipercalcemia	Cualitativa, nominal
Pronóstico por MSKCC	Cualitativa, ordinal
Pronóstico por IMDC	Cualitativa, ordinal
Metástasis pulmonares	Cualitativa, nominal
Metástasis a hígado	Cualitativa, nominal
Metástasis a ganglios	Cualitativa, nominal
Metástasis a. Cerebro	Cualitativa, nominal
Metástasis a Hueso	Cualitativa, nominal
Metástasis a tejidos blandos	Cualitativa, nominal
Metástasis a otros sitios	Cualitativa, nominal.
Número de sitios metastásicos	Variable cuantitativa, discreta
¿Recibió tratamiento sistémico?	Variable cualitativa nominal
Fecha de inicio de tratamiento de primera línea	Cualitativa, de razón
Tratamiento de primera línea	Cualitativa, nominal

Tratamiento de segunda línea	Cualitativa, nominal
Tratamiento de tercera línea	Cualitativa, nominal
Tratamiento de cuarta línea	Cualitativa, nominal
Número de líneas de tratamiento	Cuantitativa discreta
Metastasectomía	Cualitativa, nominal
Radioterapia paliativa	Cualitativa nominal
Bifosfonatos	Cualitativa, nominal
Otros tratamientos	Cualitativa, nominal
Fecha de último contacto	Cualitativa de razón
Muerto	Cualitativa, nominal
Concordancia entre escalas	Nominal, dicotómica
Progresión	Nominal, dicotómica
Fecha de progresión	Cualitativa de razón
Supervivencia libre de progresión en meses	Cuantitativa, discreta
Supervivencia global	Cuantitativa, discreta

Descripción general del estudio

Se recabará la información utilizando la base de datos de estudios de patología en laboratorio de anatomía patológica del hospital Médica Sur, de los casos de diagnóstico de cáncer renal incluyendo nefrectomías y tomas de biopsia. Posteriormente se realizará la búsqueda mediante revisión de expediente clínico tanto electrónico como físico de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico desde Enero de 2012 hasta Junio de 2019 incluyendo en la base de datos los casos que cumplan con los criterios de inclusión.

Consideraciones éticas

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.”

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Consentimiento Informado

No requiere consentimiento informado. La información recabada solo será compartida con el equipo de trabajo del presente protocolo y será utilizada solo con fines de realización de la presente investigación.

Comité de ética

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Médica Sur, clave CONBIOÉTICA-09-CEI-018-20160729.

Folio: 04-2019-CEI-20.

Clave: 2019-EXT-382.

Recursos humanos, físicos y financieros.

Investigadores

Investigador: María del Coral Durand Muñoz

Actividad: Búsqueda de información, recolección de datos y redacción del protocolo.

Número de horas por semana: 8 horas.

Investigador: Hiram Josue Grimaldo Roque

Actividad: Búsqueda de información, recolección de datos y redacción del protocolo.

Número de horas por semana: 8 horas.

Investigador: Dr. José Manuel Ruiz Morales.

Actividad: Supervisión, revisión bibliográfica, diseño de base de datos, revisión y análisis de datos.

Recursos Materiales

Equipo de cómputo con conexión a la base de datos de Medsys, Médica Sur.

Recursos financieros

No requiere gastos especiales.

Cronograma de actividades

Enero a Febrero 2019: Búsqueda bibliográfica

Marzo 2019: Elaboración del marco teórico y antecedentes

Abril 2019: Presentación ante comité

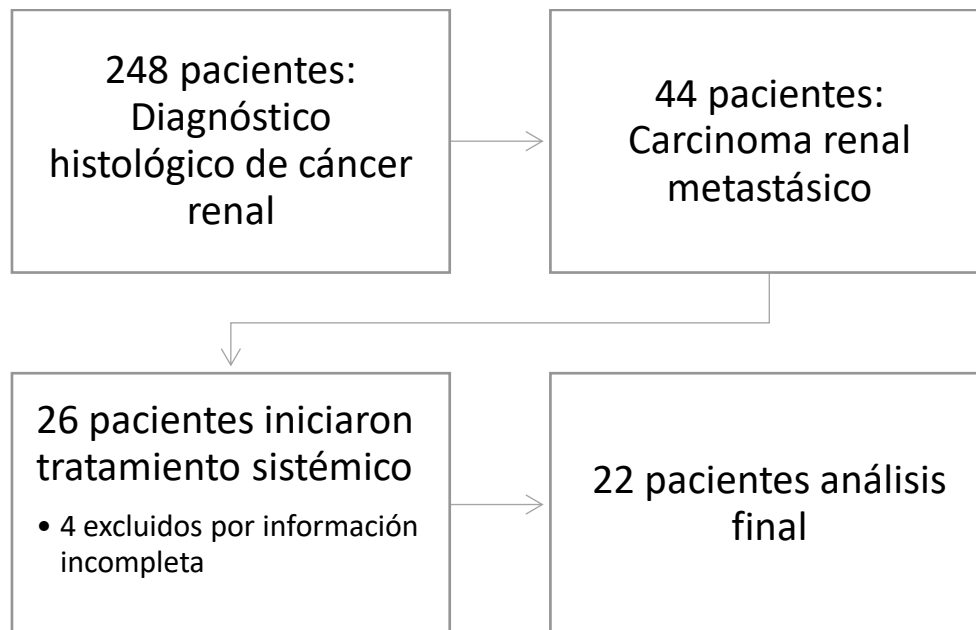
Abril a Julio 2019: Trabajo de campo

Agosto 2019: Análisis estadístico e informe final

Resultados

Se revisaron los reportes de patología de muestras quirúrgicas internas recibidas en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Médica Sur en el periodo de Enero de 2012 a Junio de 2019. Se identificaron 248 muestras de nefrectomías y biopsias de tejido con diagnóstico definitivo de carcinoma renal incluyendo otros subtipos histológicos. De estas 248 muestras las correspondientes a 44 pacientes fueron identificados como recurrencias a distancia o en estadio metastásico de inicio; de estos 44 pacientes sólo 26 pacientes cumplieron con el criterio de haber recibido tratamiento sistémico, se censuraron 4 pacientes al momento del análisis final por no contar con información completa en el expediente, por lo que se tomaron en cuenta 22 pacientes para el análisis final.

Figura 1. Diagrama de flujo criterios de selección



De los 22 pacientes que formaron la población de nuestro estudio, el 68% fueron hombres y la edad media al diagnóstico 64 años. Lo que concuerda con lo reportado a nivel mundial.

La histología más frecuentemente encontrada fue el carcinoma de células claras en un 90% (22 pacientes), los subtipos cromóforo (5%) y papilar (5%) fueron los otros subtipos histológicos encontrados, con un caso respectivamente.

Respecto al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, el 63% de nuestros casos (14 pacientes) fueron diagnosticados con enfermedad avanzada. Los sitios de metástasis en orden de frecuencia fueron pulmón (86%), sistema nervioso central (36%) e hígado (18%)

Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento sistémico de primera línea según lo indicado por guías de práctica clínica. De estos 54% (12) recibieron una segunda línea y finalmente 27% (6) alcanzaron una tercera línea de tratamiento (anexos).

Tabla 5. Características demográficas

Variable	Número de pacientes (n=22)	Porcentaje
Sexo		
Hombre	15	68.2%
Mujer	7	31.8%
Nefrectomía	20	90%
Histología		
Células Claras	20	90%
Cromóforo	1	5%
Papilar	1	5%
Estadio IV al diagnóstico	14	63%
Metástasis		
Pulmón	19	86%
Hígado	4	18%
SNC	8	36%

Respecto a los tratamientos empleados como primera línea, el 91% de los pacientes recibió tratamiento con inhibidores de tirocincinasa y el 2% con inhibidores de checkpoint inmunológico. Los fármacos más frecuentemente empleados fueron principalmente pazopanib (50%) aunque también se emplearon sunitinib (22.7%), sorafenib (9.1%) y entre los inhibidores de checkpoint inmunológico: nivolumab. (4.5%)

Tabla 6. Tratamiento

	Número de pacientes (n=22)	Porcentaje
Tratamiento primera línea	22	100%
Inhibidores tirocin cinasa	20	91%
Inmunoterapia	2	9%
Tratamiento segunda línea	12	54%
Inhibidores tirocin cinasa	9	41%
Inmunoterapia	3	13%
Tratamiento tercera línea	6	27%
Inhibidores tirocin cinasa	5	23%
Inmunoterapia	1	4%
Metastasectomía	9	41%
Radioterapia paliativa	5	22%
Bifosfonatos	4	18%

Entre otras opciones de tratamiento, el 41% de los pacientes fue sometido a metastasectomía. 22% de los pacientes fueron candidatos a tratamiento paliativo con radioterapia. También destaca que el 18% recibió manejo con bifosfonatos para la enfermedad ósea.

Tabla 6. Primera línea de tratamiento

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Sunitinib	5	22.7%
Pazopanib	11	50%
Sorafenib	2	9.1%
Temsirolimus	1	4.5%
Nivolumab	1	4.5%
Bevacizumab + interferón	1	4.5%
Otra inmunoterapia	1	4.5%

Discusión y Conclusiones

Este estudio constituye un análisis retrospectivo, en el que se analizó la población con cáncer renal metastásico en un hospital de alta especialidad perteneciente al sector privado. En la que se demuestra que si bien, el cáncer renal no es una patología poco frecuente en el periodo de 90 meses que comprendió nuestro estudio solamente se lograron captar 44 pacientes; lo que corresponde a una prevalencia del 17.7%. de los 44 pacientes seleccionados, sólo 26 cumplieron todos los criterios de inclusión.

Destaca que de los 24 pacientes incluidos en el análisis final; la edad de diagnóstico y mayor prevalencia entre los hombres coinciden con los que se han descrito previamente en otras poblaciones. Sin embargo, en nuestro estudio el 63% fue diagnosticado con la enfermedad en etapa avanzada, lo que contrasta con lo reportado en otras fuentes que estima el 30% de los pacientes mexicanos con cáncer renal reciben el diagnóstico con enfermedad estadio IV.

Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento sistémico, y la mayoría (40%) sólo recibió una línea de tratamiento, ya sea por progresión, muerte o pérdida de seguimiento. El pazopanib fue el tratamiento más empleado entre nuestra población de pacientes.

Este estudio cobra importancia en el contexto de nuestro país, ya que contamos con poca información epidemiológica fidedigna respecto a muchos tipos de cáncer. Además de aportar información sobre la experiencia en el tratamiento del cáncer renal en nuestro país. Aunque, la cantidad de pacientes de pacientes podría representar una limitación para nuestro estudio. Es posible que la incidencia del cáncer renal en nuestro hospital se encuentra infraestimada; esto debido a la ausencia de registros de diagnósticos de los pacientes en el área de consulta externa, lo que limitó nuestra búsqueda de casos a los diagnósticos obtenidos posterior a la cirugía.

Anexos

Tabla 7. Segunda línea de tratamiento

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Sunitinib	2	9.1
Pazopanib	4	18.2%
Everolimus	3	13.6%
Nivolumab	3	13.6%
Ninguno	10	45.5%

Tabla 8. Tercera línea de tratamiento

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Pazopanib	1	4.5%
Axitinib	1	4.5%
Everolimus	1	4.5%
Nivolumab	1	4.5%
Lenvatinib	1	4.5%
Bevacizumab + interferón	1	4.5%

Bibliografía

1. Capitanio U, Montorsi F. Seminar Renal cancer. *www.thelancet.com* [Internet]. 2016 [citado el 4 de agosto de 2019];387. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/>
2. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration. *Cancer* [Internet]. el 1 de julio de 2008 [citado el 3 de agosto de 2019];113(1):78–83. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23518>
3. Carrillo O, JI A, Tovar A. Actualización del tratamiento en cáncer renal metastásico: un consenso mexicano. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2007 [citado el 30 de julio de 2019];67(6):301–11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2007/ur076e.pdf>
4. Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Bhayani S, Choueiri TK, Costello BA, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2020 Kidney Cancer [Internet]. 2019 [citado el 12 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
5. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Moch H, Cubilla AL, et al. Platinum Priority-Guidelines The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. [citado el 4 de agosto de 2019];120–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. [citado el 4 de agosto de 2019]; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 19 de febrero de 2019];68(6):394–424. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
8. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. 2008 [citado el 12 de agosto de 2019]; Disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/8/387>

9. Joanne S. Colt, Kendra Schwartz, Barry I. Graubard, Faith Davis JR, Ralph DiGaetano, Mark Purdue, Nathaniel Rothman SW. Hypertension and Risk of Renal Cell Carcinoma Among White and Black Americans. *Epidemiology* [Internet]. 2011 [citado el 12 de agosto de 2019];22(6):797–804. Disponible en: file:///Users/mariadelcoraldurand/Downloads/Hypertension_and_Risk_of_Renal_Cell_Carcinoma.6.pdf
10. Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* [Internet]. el 1 de octubre de 2014 [citado el 12 de agosto de 2019];135(7):1673–86. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.28813>
11. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2016 [citado el 13 de agosto de 2019];27(suppl_5):v58–68. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdw328>
12. Maclennan S, Imamura M, Lapitan MC, Imran Omar M, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer UCAN Systematic Review Reference Group and the EAU Renal Cancer Guideline Panel. [citado el 13 de agosto de 2019]; Disponible en: [https://pdf.sciencedirectassets.com/272280/1-s2.0-S0302283812X00034/1-s2.0-S0302283812002333/main.pdf?X-Amz-Security-Token=AgoJb3JpZ2luX2VjEHEaCXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIBxC706kpC7aFeDALfVRdpitbg3vknGitDlejlvgnntwaAiAxXTgGyienp1UIC6W8ICdbfwQmx0SxjFB8s2jkb93mNyrjAwj6%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F8BEAlaDDA1OTAwMzU0Njg2NSIMsaBgiQKazk6QPYgBKrcDBno2ls%2FhXHn3MqcpmFI%2BUeZt9BdREr1TA7uIVetMr4fwDzyj6Xjl5phBbkwAKMFVO41kRDi0rIBJk2q6Cjcadwl01g4EQZcMpiNZpiWZwpVVjJfvCd78YGBJfi6b8CPQ%2BvqTJLdzHQDHYv02K0IGKpFLyEX9Sv4mivdhi7gG0o3fT4CKTFAi3d1RXlscxwVfaw5J%2B6V47azzohwdmCDX5pb%2BGLPFI%2FaCFR4llqzXSShSk%2FICz27EH4pmvxvO8YaZV35zgnWfiGR](https://pdf.sciencedirectassets.com/272280/1-s2.0-S0302283812X00034/1-s2.0-S0302283812002333/main.pdf?X-Amz-Security-Token=AgoJb3JpZ2luX2VjEHEaCXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIBxC706kpC7aFeDALfVRdpitbg3vknGitDlejlvgnntwaAiAxXTgGyienp1UIC6W8ICdbfwQmx0SxjFB8s2jkb93mNyrjAwj6%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F8BEAlaDDA1OTAwMzU0Njg2NSIMsaBgiQKazk6QPYgBKrcDBno2ls%2FhXHn3MqcpmFI%2BUeZt9BdREr1TA7uIVetMr4fwDzyj6Xjl5phBbkwAKMFVO41kRDi0rIBJk2q6Cjcadwl01g4EQZcMpiNZpiWZwpVVjJfvCd78YGBJfi6b8CPQ%2BvqTJLdzHQDHYv02K0IGKpFLyEX9Sv4mivdhi7gG0o3fT4CKTFAi3d1RXlscxwVfaw5J%2B6V47azzohwdmCDX5pb%2BGLPFI%2FaCFR4llqzXSShSk%2FICz27EH4pmvxvO8YaZV35zgnWfiGR)

NE7vh3VUI%2Bzl6Zx0e9WxXxNrx67XYRivPHwfhBGLwXtZMpxP%2FUexLchEF9
8pXjkGOu8UnUCv3Ti2KHR%2B1chwCu3xhZioIfa6b4Vu2I5%2FUC%2F0Ruq8Zc
DzLkinppCpPbSVAYGMwFRLwp%2BcP7hpyMQaA5kFVLcaqCfGbwG139DdGFy
nbBSpOOXx4Esg%2BQ2Zleezmi96yrX55TpiLmhrXLMi4UMhIkWsyXIAlofXhBZAr
oPzZbS%2F86D7whWJ525W9XPz5A%2BCIADodUal%2BiBjYtIbu3rdipGbpFgH
oUdqGZxNGEdJxMukW%2FWBMs6U%2B7D8DCKsM3qBTq1AUIKaCycOvYfMw
jOIHgJUZC7NaZBcQvEOBvqa4DnxL1MYEas3ky304baeOzb9%2F5FjKtJqiOTy05
XdeGzkAr6fSm2DUymw%2FIP%2Fe4tohCLY5RZszvn6zP2mK63HXGZyqddgmy
RIHVSchjOrMYHNm7D0rMCKQ%2FjS08RzFj5bUPajwBNJI8zZUyxYAB1SZOS1
ABpy8jT2nqjYJoZDee2s%2Btq95AEt8sXXYJhv5%2F3z3pxJcpm7a2Bug%3D&X-
Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20190814T013022Z&X-
Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-
Credential=ASIAQ3PHCVTYVVTKNI6K%2F20190814%2Fus-east-
1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-
Signature=84f678f71fc4ecceefc51c4b865e21aeb1327579154ae18723529a034e4
9b179&hash=ed8442a4479db96d124fa2e80c3d105f84d6d2a0ad80da2a7accae
ca607df64&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176a
fe7c76c2c61&pii=S0302283812002333&tid=spdf-337d5598-79e9-4fef-ba28-
4e726a4b1009&sid=5e4ec0b3873702419d4a41d543ef9bd124f9gxrqa&type=clien
t

13. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfi SE, et al. Review Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review [Internet]. 2014 [citado el 13 de agosto de 2019]. Disponible en: www.thelancet.com/oncology
14. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: Progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2011 [citado el 13 de agosto de 2019];60(1):39–44. Disponible en: www.eu-acme.org/
15. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. EAU Recommendation Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal

- Cancer. 2017 [citado el 13 de agosto de 2019]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.016>
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. febrero de 2013 [citado el 13 de agosto de 2019];14(2):141–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512705594>
 17. Mejean A, Escudier B, Thezenas S, Beauval J-B, Geoffroy L, Bensalah K, et al. CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial. *J Clin Oncol* [Internet]. el 20 de junio de 2018 [citado el 13 de agosto de 2019];36(18_suppl):LBA3–LBA3. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3
 18. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. [citado el 14 de agosto de 2019]. Disponible en: www.thelancet.com
 19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. el 11 de enero de 2007 [citado el 14 de agosto de 2019];356(2):115–24. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065044>
 20. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial Russian Federation; Kran-kenhaus Heitzing, mit Neurologischem. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 [citado el 14 de agosto de 2019];28:1061–8. Disponible en: www.jco.org
 21. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. el 31 de mayo de 2007 [citado el 14 de agosto de 2019];356(2):950–59. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065044>

2019];356(22):2271–81. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa066838>

22. Sedano-Basilio JE, Mayorga-Gómez E, Garza-Sainz G, Cornejo-Dávila V, Uberetagoyna-Tello de Meneses I, Palmeros-Rodríguez AM, et al. Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Rev Mex Urol* [Internet]. mayo de 2016 [citado el 12 de agosto de 2019];76(3):131–40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S200740851600015X>
23. Mohar, Alejandro; Frías-Mendivil, Mauricio; Suchil-Bernal, Laura; Mora-Macías T. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 1997 [citado el 14 de agosto de 2019];39(4):1–6. Disponible en: <file:///Users/mariadelcoraldurand/Downloads/6010-11225-1-PB.pdf>
24. Martínez-Sánchez, Yazmín Lizeth; Escudero-de los Ríos, Pedro Mario; Arias-Flores R. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* [Internet]. 2013 [citado el 14 de agosto de 2019];81(6):508–16. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66229576008>
25. Herrera-Torres, Analy; García-Rodríguez, Francisco; Gi-García, Rebeca; Jiménez Villanueva, Xicoténcatl; Hernández-Rubio, Ángela; Aboharp-Hasan Z. Frecuencia de cáncer en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Implicaciones para el desarrollo de métodos de detección oportuna. *Cir Cir* [Internet]. 2014 [citado el 14 de agosto de 2019];82:28–37. Disponible en: www.amc.org.mx