



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 en pacientes con cáncer renal tratados con
Sunitinib o Pazopanib en 3 unidades del IMSS**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:

ONCÓLOGO MÉDICO

Presenta:

Abel Hernández De la O

Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital General de Zona #1 Zacatecas
Calle Torreón # 313 Zacatecas
Tel 01 492 9226373 hdezo_4@hotmail.com

Asesor clínico:

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.

Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital de oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 col. Doctores, cp. 06720
Tel. 56276900, ext. 22818, ana_em@hotmail.com

Investigador asociado:

Dra. Alba Dinorah Pacheco Vázquez

Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital General de Zona #1 Pachuca Hidalgo
Av Madero #407 Col Céspedes C.P. 42090
Tel 01771 7131274 albadpv@outlook.com



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Dr. Abel Hernández De la O

Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital General de Zona #1 Zacatecas

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.

Profesor Adjunto al curso de Oncología Médica
Hospital de oncología CMN Siglo XXI

Dr. Samuel Rivera Rivera.

Profesor Titular del curso de Oncología Médica
Hospital de oncología CMN Siglo XXI

Dra. Patricia Pérez Martínez.

Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de oncología CMN Siglo XXI

Dr. Odilón Félix Quijano Castro.

Director de Educación e investigación en Salud
Hospital de oncología CMN Siglo XXI



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



Dictamen de Aprobación

Martes, 27 de noviembre de 2018

Ref. 09-B5-61-2800/201800/ 3 0 2 0

Dra. Ana Elena Martin Aguilar
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer renal tratados con Sunitinib o Pazopanib en 3 unidades del IMSS**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2018-785-132.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

Se anexan documentos

SNN/ iah. F-CNIC-2018-226

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Edificio "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720. 56276900 ext. 21310 rcmise@cis.gob.mx

Dedicatoria

La presente tesis esta dedicada a Dios, quien ha sido el guía en mi caminar por esta senda.

A mis padres por velar, desde mi existencia, por mi futuro; por darme la oportunidad de poder realizarme como médico, con su apoyo y amor incondicional.

A mi futura esposa Iralí, quien me ha tenido enorme paciencia, comprensión, y demasiado amor.

A mis futuros suegros, quienes me han acogido como parte de su familia, contribuyendo a que este gran sueño haya culminado.

A la Dra. Ana Martin, quien fue la asesora de este proyecto y quien me brindó su valiosa ayuda.

A mis compañeros oncólogos, quienes forman parte de mi familia desde el inicio de mi residencia médica de esta especialidad, y que me proporcionaron su apoyo físico y moral para concretar este trabajo.

A mis maestros por compartirme su experiencia a través de la enseñanza para mi formación.

A mis amigos y compañeros, presentes y pasados; que compartieron conmigo sus conocimientos, alegrías, tristezas.

A los pacientes, a quienes no serán suficientes las palabras para agradecerles el poder ser la mayor fuente de aprendizaje para nuestro entrenamiento.

Gracias a todos

INDICE:

| | |
|-------------------------------------------|----|
| RESUMEN | 6 |
| ANTECEDENTES | 8 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 13 |
| JUSTIFICACIÓN | 14 |
| HIPÓTESIS | 14 |
| OBJETIVOS | 14 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 15 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 23 |
| RECURSOS | 24 |
| CRONOGRAMA | 25 |
| RESULTADOS | 26 |
| DISCUSIÓN | 37 |
| CONCLUSIÓN | 39 |
| BIBLOGRAFÍA | 40 |
| ANEXOS | 43 |
| INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 50 |

RESUMEN

El cáncer renal (CR) comprende del 3 al 5 % de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en adultos, con una edad media de presentación de 64 años. Alrededor de 295,000 casos de CR son diagnosticados y 134, 000 personas mueren anualmente por esta neoplasia a nivel mundial.

Los subtipos histológicos más comunes son el de células claras, papilar (tipos 1 y 2) y cromóforo.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para estadios tempranos de esta enfermedad. Para la enfermedad metastásica o recurrente, el tratamiento sistémico se selecciona en base a modelos pronósticos, el más frecuentemente utilizado es el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Múltiples agentes, incluyendo moléculas contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas(PDGF) y receptores relacionados; inhibidores de mTOR y los receptores de tirosin cinasa MET y AXL; así como inhibidores del punto de control inmunológico, se han aprobado en años recientes para el tratamiento de estos pacientes debido a la efectividad que han demostrado.

Dos de los fármacos aprobados para primera línea son los inhibidores de tirosin cinasa (TKI) Sunitinib y pazopanib que han mostrado prolongar la sobrevida libre de progresión. (SLP)

Ambos fueron comparados en el estudio COMPARZ el cual mostró no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib con respecto a SLP, sin diferencias en sobrevida global (SG) y un perfil de toxicidad diferente: con diarrea y hepatotoxicidad más frecuente con pazopanib, mientras que la fatiga y la eritrodisestesia palmo-plantar se observaron más con sunitinib.

Previamente se han realizado dos estudios en nuestra unidad uno con sunitinib y otro pazopanib, con la finalidad de valorar la SLP, mostrando cifras mayores a las reportadas en la literatura en el de sunitinib y similares en el de pazopanib. Actualmente no se tienen datos que comparen ambos fármacos en la población mexicana.

El objetivo de este estudio es conocer la diferencia en sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer renal tratados con TKI's de primera línea en tres unidades hospitalarias del Instituto Mexicano del Seguro Social: el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, el Hospital General de Zona (HGZ) #1 de Pachuca Hidalgo y el HGZ #1 de Zacatecas, Zacatecas.

ANTECEDENTES

El cáncer renal (CR) se encuentra entre los 10 cánceres más comunes en todo el mundo, comprende del 3 al 5 % de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en adultos, con una edad media de presentación de 64 años. La relación hombre : mujer es de 2:1.

Alrededor de 295,000 casos de CR son diagnosticados y 134, 000 personas mueren anualmente por esta neoplasia a nivel mundial. Se estima que en 2018 en los Estados Unidos 65,340 personas serán diagnosticadas con CR y 14,970 morirán por la enfermedad. Estas estadísticas también incluyen el cáncer urotelial de la pelvis renal [1, 2].

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNNM 2002), ocupó el décimo tercer lugar de incidencia de todas las neoplasias, con 2.13%, con un total de 1664 casos reportados [3]. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMN SXXI) se registro una frecuencia de casos nuevos de CR de 1272 pacientes (1.7%) y una mediana de edad de 60 años; dentro del período comprendido entre el 2005 a 2012 [4].

El CR comprende un grupo heterogéneo de tumores con diferentes alteraciones genéticas y moleculares subyacentes a los múltiples subtipos histológicos documentados. Células claras, papilares (tipos 1 y 2) y cromóforos son los carcinomas de células renales más frecuentes, representando el 75%, 15% y 5% respectivamente. Puede ser esporádico o hereditario, ambas formas asociadas con alteraciones estructurales del brazo corto del cromosoma 3.21. Las mutaciones somáticas o las alteraciones epigenéticas de VHL, un gen supresor tumoral, se observan en más del 80% de los subtipos de células claras [5,6].

Más del 50% de los casos se detectan de manera incidental, consecuencia del uso generalizado de técnicas radiológicas no invasivas, como la ecografía o la tomografía computarizada abdominal, realizadas por otro motivo. Los síndromes paraneoplásicos no son infrecuentes e incluyen: hipercalcemia, fiebre y eritrocitosis [7].

La estadificación se realiza en base a TNM (ANEXO 1) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) octava edición, señalando el tamaño del tumor, la extensión fuera del riñón, infiltración de los ganglios linfáticos y metástasis. La información del TNM se combina para asignar una etapa anatómica global de I-IV, que se correlaciona con el pronóstico [8].

Las tasas de supervivencia a 5 años en pacientes con CR en etapa I es del 80-95%; en estadio II del 80% y estadio III de aproximadamente 60%. Durante la era de las citoquinas, los pacientes con CR en etapa IV tenían una supervivencia específica de enfermedad a cinco años de menos del 10%, con una supervivencia global media de 10 a 15 meses. Con el desarrollo de la terapia blanco, la mediana de supervivencia global se ha extendido más allá de dos años [9].

La resección quirúrgica es el único tratamiento eficaz para el CR localizado, la supervivencia libre de recurrencia es de 90% a 5 años. Las opciones son nefrectomía radical y cirugía conservadora de nefronas [10, 11].

Los sitios más frecuentes de metástasis son los pulmones, huesos y sistema nervioso central; pero las glándulas suprarrenales, el riñón contralateral y el hígado podrían estar involucrados [12].

Para la enfermedad metastásica, el tratamiento sistémico se elige en base a modelos pronósticos. El modelo de factor pronóstico más utilizado es el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). (ANEXO 2) Los factores pronósticos incluyen cinco variables: intervalo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento menor a 1 año; Karnofsky inferior al 80%; (ANEXO 3) lactato deshidrogenasa sérica (LDH) mayor de 1.5 veces el límite superior (LSN) normal; calcio sérico corregido mayor que el LSN; y hemoglobina sérica menor que el límite inferior normal. Los pacientes sin ninguno de estos factores se consideran de buen pronóstico, aquellos con 1 o 2 factores presentes se consideran de riesgo intermedio, y los pacientes con 3 o más de los factores se consideran de pobre riesgo. Los criterios de MSKCC han sido validados por un grupo independiente en la Clínica Cleveland [13,14] Estos modelos nos permiten predecir cual será la SG de los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo al cual pertenecen.

Recientemente se ha validado un modelo pronóstico derivado de una población de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y se conoce como modelo de Heng [15, 16]. (ANEXO 4)

Hay reportes de regresiones espontáneas, lo que sugiere que el cáncer renal es un tumor inmunogénico [17]. Se ha observado que las células inmunes infiltran el tejido tumoral, por lo que en la década de los 80's se realizaron ensayos clínicos de inmunoterapia con Interleucina-2 (IL-2) e interferón alfa (IFN- α) con tasas de respuesta de hasta 30%, tasas de respuesta duraderas de hasta 7% pero con toxicidades muy elevadas.[18, 19].

Dada la naturaleza altamente vascular del cáncer renal, las estrategias terapéuticas actuales, incluyen la inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) por TKIs y el bloqueo del propio ligando (VEGF) por anticuerpos monoclonales. Sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab e interferón están aprobados como opciones de primera línea, mientras que axitinib, lenvatinib y cabozantinib están aprobados como opciones de segunda línea [20].

Los inhibidores de mTOR everolimus y temsirolimus están aprobados como agentes únicos en segunda y primera línea en pacientes con grupo de riesgo pobre, respectivamente [21, 22]. En inmunoterapia, nivolumab; un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, esta aprobado en segunda línea de tratamiento [23].

Sunitinib es un medicamento multikinasa oral dirigido contra los receptores de VEGF (VEGFR) 1, 2 y 3, PDGFR y otras tirosin cinasas. Mostró una SLP superior en comparación con IFN- α (11 meses vs 5 meses). Hubo una tasa de respuesta objetiva del 31% y el 48% de los pacientes con enfermedad estable. Los eventos adversos (EA's) comunes con sunitinib incluyeron diarrea, vómito, síndrome mano-pie, hipertensión y citopenias. El seguimiento a largo plazo de esta prueba mostró una mejor SG de sunitinib vs. IFN- α (26.4 vs. 21.8 meses), por lo que sunitinib se aprobó como el tratamiento estándar de primera línea [24, 25].

Pazopanib es un inhibidor multikinasa que se dirige a VEGFR, PDGFR y c-Kit. Un ensayo de fase III, doble ciego y controlado con placebo incluyó pacientes pre tratados con citoquinas y pacientes sin tratamiento previo con CR localmente avanzado y/o metastásico; 435 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a pazopanib 800 mg al día y placebo, la mayoría de ellos con riesgo bueno o intermedio de acuerdo con la clasificación MSKCC. Pazopanib se asoció con una mejor mediana de SLP en comparación con el placebo en la población general 9.2 vs 4.2 meses; en los pacientes pre tratados con citosinas 7.4 meses vs 4.2 meses; y en la subpoblación sin tratamiento previo: 11.1 meses vs. 2.8 meses. Con estos resultados, pazopanib fue aprobado por la FDA en octubre de 2009 en primera línea de tratamiento para pacientes con RC avanzado [26].

En el estudio COMPARZ, 1100 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir pazopanib o sunitinib en la dosis estándar hasta la progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad de pazopanib en comparación con sunitinib en términos de SLP. Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la SG y la calidad de vida. Los resultados mostraron una mediana de SLP de 8,4 y 9,5 meses para pazopanib y sunitinib, respectivamente, cumpliendo con el objetivo primario: la no inferioridad de pazopanib en comparación con sunitinib. En cuanto a los objetivos secundarios, se observaron tasas de respuesta objetiva en el 31% de los pacientes tratados con pazopanib y en el 25% de los pacientes tratados con sunitinib. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global con 28.4 y 29.3 meses para pazopanib y sunitinib, respectivamente. Los EA's fueron más comunes en el brazo de sunitinib : fatiga (55% vs 63%), eritrodisestesia palmo-plantar (29% vs 50%), trombocitopenia (41% vs. 78%), mucositis oral (11% vs 26%) e hipotiroidismo (12% vs 24%). Con Pazopanib se reportó toxicidad hepática con aumento de transaminasas (60% frente a 43%) y bilirrubina sérica total (36% frente a 27%) [27].

Se han realizado dos estudios retrospectivos en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, por parte del servicio de Oncología Médica, para valorar la SLP con sunitinib y pazopanib en primera línea, respectivamente. El primer estudio 130 pacientes tratados con sunitinib del 2011 al 2014, demostró una SLP de 15.5 meses, superior a lo reportado en el estudio pivotal (11 meses), con tasas de respuestas en el 36.9% (respuestas parciales, no se documentó respuestas completas); siendo las principales toxicidades diarrea 46.2%, fatiga 82.3% y náusea 26%. Eventos adversos (EA's) grado 3 más frecuentes mucositis 20.8%, eritrodiseestesia palmo-plantar 15%, diarrea 11.5%, trombocitopenia 13.8% [28].

En el segundo estudio realizado con 25 pacientes tratados con pazopanib, se encontró una SLP media de 10.7 meses, similar a lo reportado en la literatura, con tasas de respuesta global de 36% (8% respuestas completas, 28% respuestas parciales). Las principales toxicidades fueron: fatiga 88%, diarrea 68%, náusea 60%, mucositis 60%, transaminasemia 32%. Los EA's grado 3 más frecuentes fueron trombocitopenia 8%, eritrodiseestesia palmo-plantar 8%, Transaminasemia 8% [29].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer renal de células claras metastásico o recurrente es con inhibidores de tirosin cinasa. El Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con un número importante de pacientes con CR y el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI es uno de los principales centros de referencia.

En el Instituto, contamos con 2 medicamentos de primera línea para el tratamiento de estos pacientes: sunitinib y pazopanib ambos con toxicidades y costos diferentes. En el estudio COMPARZ se demostró que pazopanib no era inferior a sunitinib y en estudios de la vida real se han obtenido resultados similares.

En el servicio de Oncología médica se han realizado 2 estudios para valorar la SLP en estos pacientes. En el primero se analizaron 130 pacientes tratados de 2011 a 2014 con sunitinib encontrando una SLP de 15.5 meses lo cual fue superior a los 11 meses reportados en la literatura. En el segundo estudio se analizo la SLP en 25 pacientes tratados con pazopanib en el lapso de un año con resultados muy similares a los reportados en la literatura con una SLP media de 10.7 meses.

El motivo de realizar este estudio es para comparar si la sobrevida libre de progresión en los pacientes tratados en 3 unidades diferentes de nuestra Institución es similar con el uso de ambos medicamentos como se reporta en a literatura y como se ha reportado previamente en la institución y demostrar si al igual que en el estudio COMPARZ pazopanib no es inferior al uso de sunitinib.

JUSTIFICACION

En el tratamiento del cáncer renal de células claras estudios realizados con inhibidores de tirosin cinasa han demostrado beneficio en la sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta. Este estudio se realizará con la finalidad de conocer si la sobrevida libre de progresión de pacientes tratados sunitinib vs pazopanib es equivalente. Al momento no hay reportes de la población mexicana donde se comparen las SLP de ambos medicamentos. El Instituto Mexicano del Seguro Social es una institución que cuenta con un número importante de pacientes cuya información nos puede ayudar a obtener estos datos.

HIPOTESIS:

No requiere por ser un estudio retrospectivo.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer renal de células claras que fueron tratados con sunitinib o pazopanib en la consulta externa en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, HGZ #1 de Pachuca, Hidalgo y HGZ #1 de Zacatecas, Zacatecas del Instituto Mexicano del Seguro Social de agosto de 2015 a noviembre de 2017.

Secundario:

Determinar los grados de las toxicidades más frecuentes y tasas de respuesta en los pacientes con cáncer renal de células claras que fueron tratados en la consulta externa en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, HGZ #1 de Pachuca, Hidalgo y HGZ #1 de Zacatecas, Zacatecas del Instituto Mexicano del Seguro Social de agosto de 2015 a noviembre de 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño estadístico

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo

Universo de estudio

Se revisaran los expedientes clínicos, físicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras que hayan recibido tratamiento con TKI de primera línea atendidos en la consulta externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI; HGZ #1 de Pachuca, Hidalgo y HGZ #1 de Zacatecas, Zacatecas del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de agosto de 2015 a noviembre de 2017.

Tipo de muestreo

Información en el expediente clínico de casos que fueron atendidos en la consulta externa de oncología médica de las 3 unidades durante el periodo de agosto de 2015 a noviembre de 2017.

Criterios de selección

Inclusión

- a. Expedientes de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Renal de células claras corroborado histológicamente
- b. Expedientes de pacientes mayores de 18 años.
- c. Expedientes de pacientes con ECOG menor o igual a 2
- d. Expedientes de pacientes con enfermedad metastásica o recurrente

- e. Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con sunitinib o pazopanib por lo menos un ciclo completo de tratamiento para valorar toxicidades y que se haya realizado por lo menos una tomografía para valorar respuesta objetiva.

No inclusión

- a) Expedientes de pacientes con histología diferente a células claras.
- b) Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad.
- c) Expedientes de pacientes con pobre riesgo de acuerdo a criterios de Motzer.
- d) Expedientes de pacientes con ECOG mayor a 3

— VARIABLES INDEPENDIENTES

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| EDAD | Tiempo de vida de una persona medida en años | Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial de la Consulta Externa de Oncología Médica | Menor de 64 años Mayor de 64 años |
| GÉNERO | Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer. | Género del paciente | 1 Femenino 2 Masculino |
| ECOG | Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer | Número del estado funcional del paciente según escala del ECOG | (0,1, 2) |
| ENFERMEDAD METASTÁSICA DE INICIO | Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició al momento del diagnóstico. | Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada durante el diagnóstico. | 1.- Si 2.-No |
| ENFERMEDAD RECURRENTE | Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad | Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada posterior a un periodo libre de enfermedad. | 1.- Si 2.-No |
| SUNITINIB | Pequeña molécula, de administración oral, con múltiples sitios blanco, constituidos por los receptores de tirosin cinasa para el tratamiento del CR. | Inhibidor multicitinasa para el tratamiento del carcinoma de células renales | 1.- Si 2.-No |

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| PAZOPANIB | Pequeña molécula, de administración oral, con múltiples sitios blanco, constituidos por los receptores de tirosin cinasa para el tratamiento del carcinoma de CR | Inhibidor multikinasa para el tratamiento del carcinoma de células renales | 1.- Si 2.-No |
| COMORBILIDAD | Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario | Presencia de enfermedad metabólica, autoinmune o cardiovascular | 1.- Si 2.-No |

— VARIABLES DEPENDIENTES

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN | Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento adyuvante hasta la progresión de la enfermedad | Tiempo en meses que contribuyen las pacientes con sobrevida libre de progresión | Meses |
| TOXICIDAD HEPÁTICA | Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de transaminasas y/o bilirrubina en una muestra de sangre. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| SINDROME MANO PIE, ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR | Trastorno caracterizado por enrojecimiento, marcada incomodidad, hinchazón y hormigueo en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3 (anexo 5) |
| HIPOTIROIDISMO | Desorden caracterizado por la disminución de producción la hormona tiroidea por la glándula tiroides | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| TROMBOCITOPENIA | Desorden caracterizado por la disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo con niveles por debajo de 150,000/mm ³ | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3,(anexo 5) |

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| HIPERTENSION | Trastorno caracterizado por un aumento patológico en la presión sanguínea; una elevación repetida en la presión arterial que excede 140/90 mm Hg | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| DIARREA | Trastorno caracterizado por deposiciones frecuentes y acuosas. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| MUCOSITIS | Desorden caracterizado por inflamación de la mucosa oral | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| NAUSEA | Trastorno caracterizado por una sensación de mareo y / o la necesidad de vomitar | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| VOMITO | Trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |
| FATIGA | Trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una incapacidad pronunciada para reunir energía suficiente para realizar las actividades diarias. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3, G4 (anexo 5) |

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TASAS DE RESPUESTA | Disminución en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento | Evaluación por imagen mediante tomografía axial computarizada realizada a los 4 meses a partir de la primera dosificación para evaluar respuesta tumoral de acuerdo a RECIST 1.1 | 1.- Completa: desaparición de todas las lesiones medibles. 2.-Disminución en mas del 30% del tamaño de las lesiones medibles. 3.-Estable: sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones no se puede clasificar como respuesta completa o parcial. 4.-Proesión: incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas. |
| PUNTUACION MSKCC | Sistema de puntuación pronóstica para definir los grupos de riesgo de pacientes mediante la combinación de factores de pronóstico independientes para la supervivencia en pacientes con cáncer renal metastásico | puntuación pronóstica para supervivencia basada en datos clínicos y de laboratorio en pacientes con cáncer renal metastásico | 1.- Bueno 2.- Intermedio |

Procedimientos

En las 3 instituciones se cuenta con una base de datos con el registro de pacientes que acuden a consulta. Se revisarán los expedientes (físicos y/o electrónicos) que cumplan con los criterios de inclusión, se recopilará la información en una base de datos y se realizará el análisis estadístico. Para realizar el análisis de datos, se hará una estratificación de los pacientes en ambos grupos de acuerdo a género, edad (40-50, 51-60, 61-70 y más de 70) Estado funcional (0, 1 y 2) grupo de riesgo (bueno o intermedio), número de metástasis (1 sitio, 2 sitios, 3 sitios, más de 3 sitios) comorbilidades como diabetes, e hipertensión y posteriormente se realizará un reporte con el análisis y discusión de los datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará con el programa IBM SPSS, versión 21 para Windows

La técnica para la recolección de los datos, será la revisión directa del expediente clínico y laboratorio por parte de los investigadores. Se diseñó una hoja de recolección de datos en la cual se consignarán de manera sistemática y estructurada las variables consideradas de interés para el estudio.

Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.

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

Mediante el método de Kaplan Meier y modelo de Cox, se reportará la SLP estimada en el cálculo de este trabajo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se rige bajo los acuerdo y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo.

Riesgo : se trata de un estudio retrospectivo, en el cual la información se obtendrá del expediente clínico, no habrá contacto con el paciente y no se realizara ninguna maniobra ni procedimiento en los pacientes incluidos, por lo cual no se requiere de consentimiento informado.

Para guardar la confidencialidad de la información, se asignará un número identificador a cada expediente y la relación de los identificadores con los nombres será resguardada por el investigador. En ningún momento se dará a conocer datos personales a terceros.

RECURSOS:

Humano:

Asesor clínico:

Dra. Ana Elena Martin Aguilar. Médico Adscrita de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de CMN S XXI

Investigadores asociados:

-Abel Hernández De la O. Medico Adscrito a servicio de Oncología Médica de HGZ #1 de Zacatecas, Zacatecas.

-Alba Dinorah Pacheco Vázquez Medico Adscrita al Servicio de Oncología Medica de HGZ #1 de Pachuca, Hidalgo.

Económico

No requiere financiamiento económico por parte del Instituto u otra dependencia.

Físico:

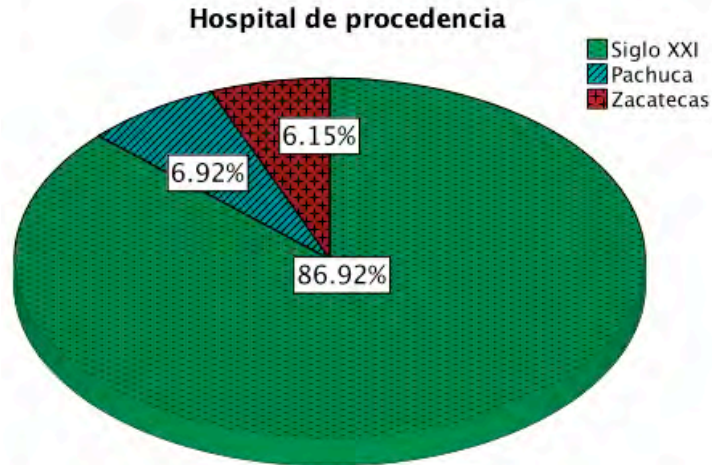
Expediente clínico físico o electrónico, Sistema de cómputo con acceso al Sistema electrónico de consulta del expediente clínico del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI y de los HGZ #1 de Pachuca y Zacatecas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

| 2018-19 | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|--------------|
| | Noviembre | Diciembre | Enero- Marzo | Abril |
| Revisión bibliográfica | XX | | | |
| Elaboración de protocolo | XX | | | |
| Solicitud de evaluación por el comité de investigación | | XX | | |
| Captura de información posterior a aprobación del comité de investigación | | | XX | |
| Obtención y análisis de resultados | | | XX | |
| Reporte final | | | | XX |

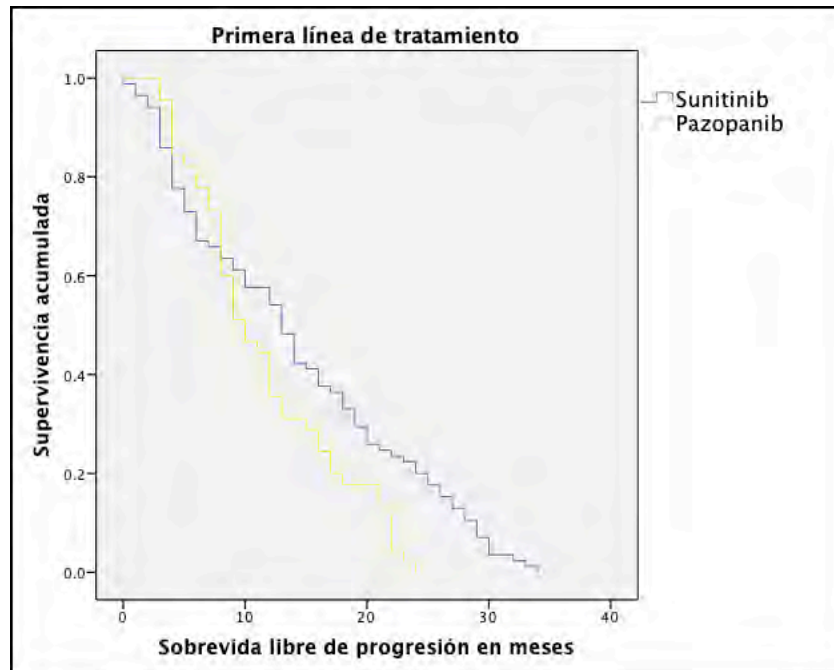
RESULTADOS

Se analizaron 130 pacientes, de los cuales se incluyeron 113 pacientes procedentes del hospital de oncología del CMN SXXI, 9 pacientes del HGZ1 Pachuca, y 8 pacientes del HGZ1 Zacatecas. (Gráfica 1).



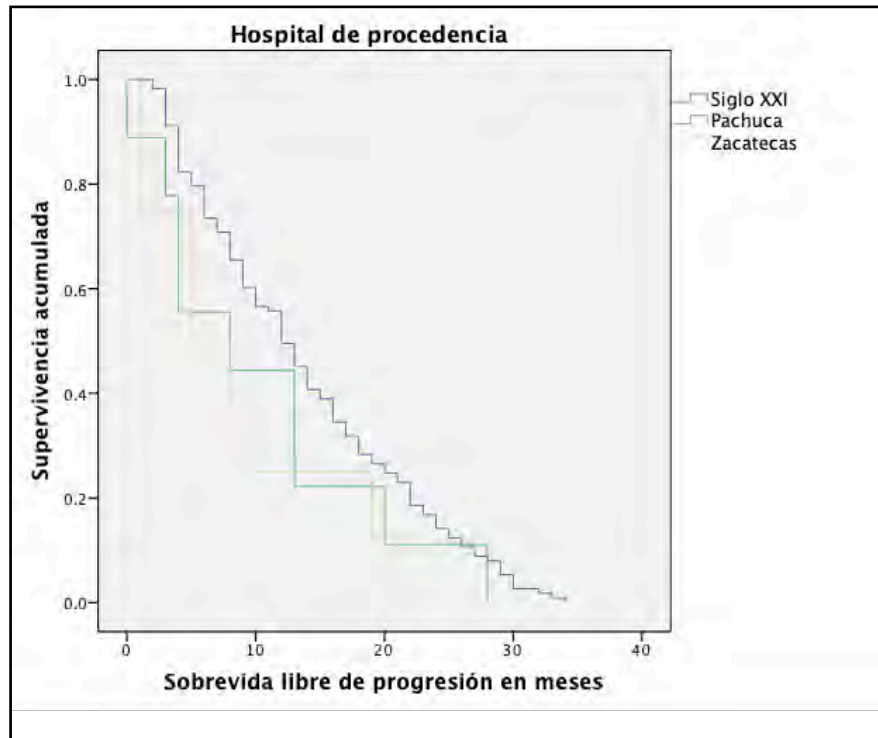
Gráfica 1. Distribución del Hospital de atención.

Para los pacientes con Sunitinib la media de meses de SLP fue de 14.1 con IC al 95% de 12.0 a 16.1, y para los pacientes con Pazopanib fue de 11.6 con IC al 95% de 9.7 a 13.4 ; $p=0.020$ (Gráfica 2).



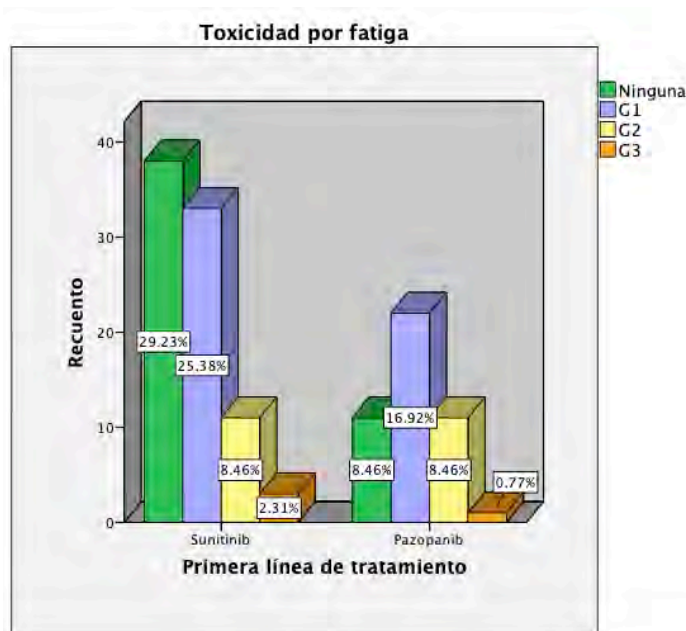
Gráfica 2. Sobrevida libre de progresión en meses con primera línea de tratamiento.

La media de SLP en meses para los pacientes tratados con primera línea de tratamiento procedentes de CMN SXXI fue de 13.7 con IC al 95% de 12.2 a 15.3; para los pacientes procedentes de HGZ 1 Pachuca fue de 10.3 con IC al 95% de 4.3 a 16.2; para los pacientes procedentes de HGZ 1 Zacatecas fue de 8.7 con IC al 95% de 3.4 a 14.0; $p= 0.036$ (Gráfica 3).



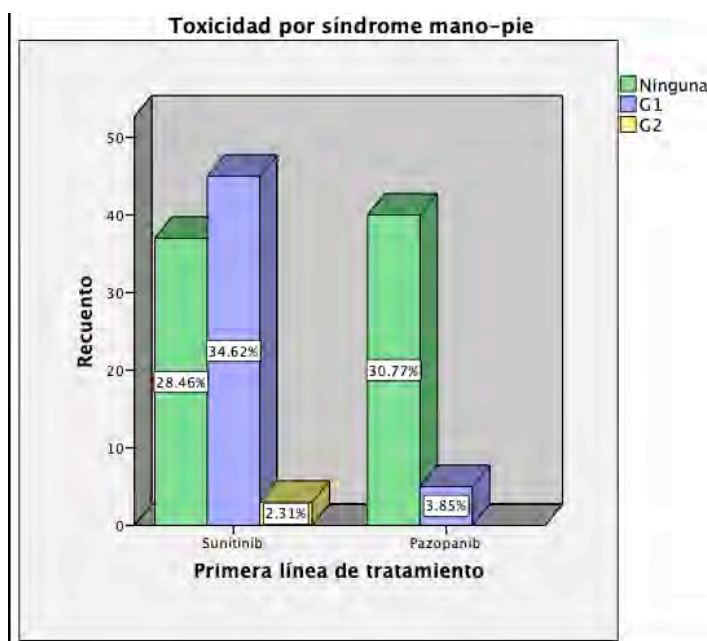
Gráfica 3. Sobrevida libre de progresión en meses con primera línea de tratamiento por hospital de procedencia

El total de pacientes con toxicidad por fatiga que tomaron Sunitinib como tratamiento de primera línea fue de 47: Grado 1= 33, Grado 2= 11, Grado 3= 3. Con Pazopanib, 34 pacientes presentaron fatiga: Grado 1= 22, Grado 2= 11, Grado 3= 1; $p= 0.095$, (Gráfica 4).



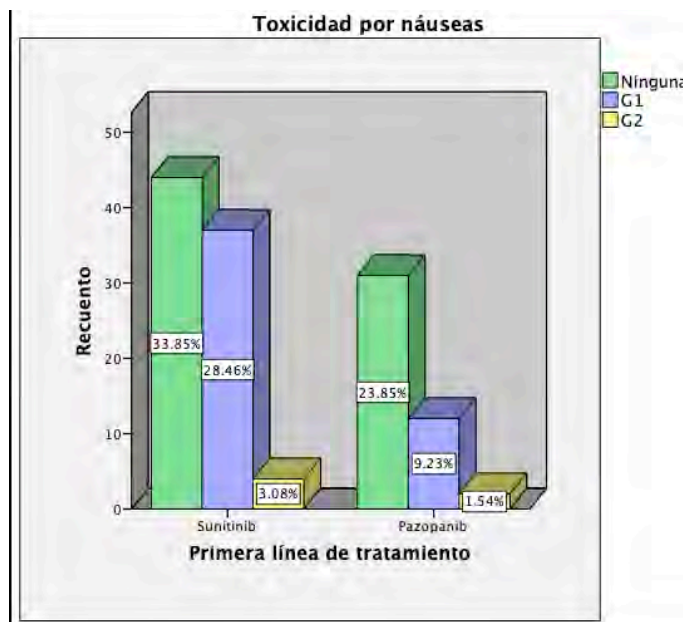
Gráfica 4. Distribución toxicidad por fatiga con primera línea de tratamiento

Los pacientes que cursaron con síndrome mano pie fueron 48 con Sunitinib: Grado 1= 45, Grado 2= 3; con Pazopanib, 5 pacientes: Grado 1= 5; $p= 0.000$, (Gráfica 5).



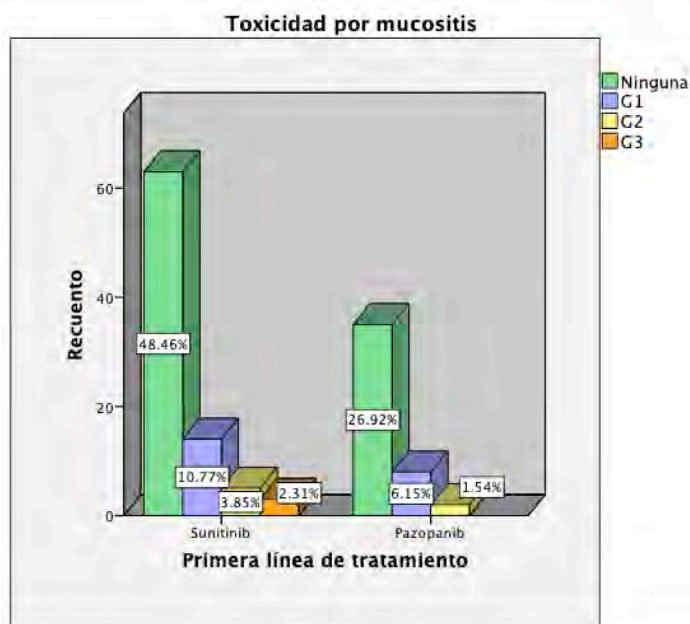
Gráfica 5. Distribución toxicidad por síndrome mano-pie con primera línea de tratamiento

La toxicidad por náuseas se presentó en 41 pacientes con esquema de Sunitinib: Grado 1= 37, Grado 2= 4; con Pazopanib, 14 pacientes: Grado 1=12, Grado 2= 2; $p= 0.156$, (Gráfica 6).



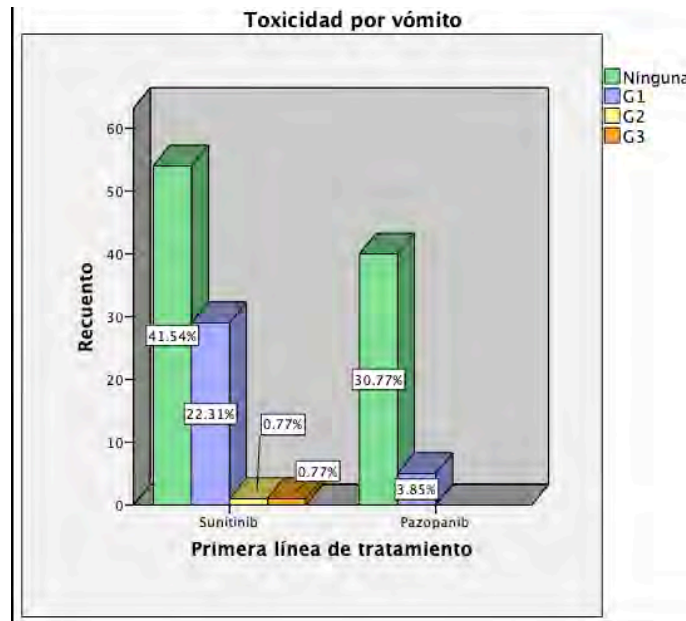
Gráfica 6. Distribución toxicidad por náuseas con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por mucositis en el esquema de Sunitinib fueron 22: Grado 1= 14, Grado 2= 5, Grado 3= 3; con Pazopanib, 10 pacientes: Grado 1= 8, Grado 2= 2; $p= 0.619$, (Gráfica 7).



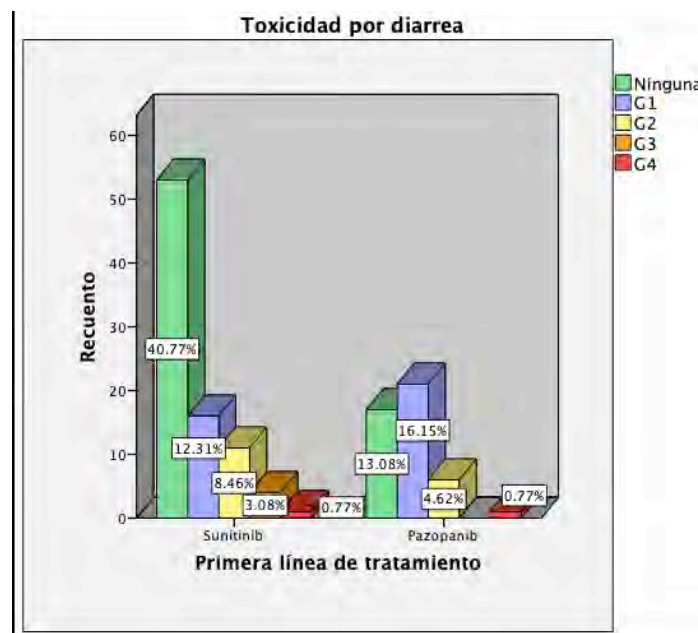
Gráfica 7. Distribución toxicidad por mucositis con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por vómito con el esquema de Sunitinib fueron 31: Grado 1= 29, Grado 2= 1, Grado 3= 1; con Pazopanib, 10 pacientes: Grado 1= 5; p= 0.022, (Gráfica 8).



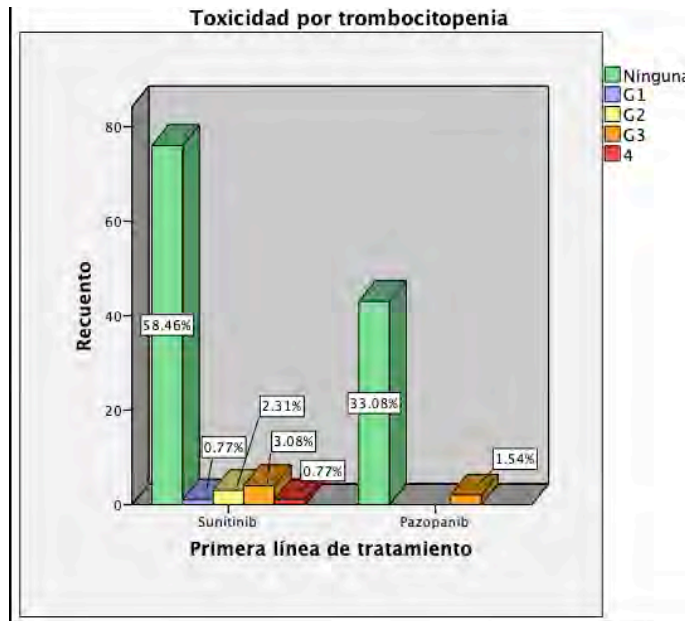
Gráfica 8. Distribución toxicidad por vómito con primera línea de tratamiento

Los pacientes con toxicidad por diarrea que tomaron Sunitinib fue de 32: Grado 1= 16, Grado 2= 11, Grado 3= 4, Grado 4= 1. Con Pazopanib, 28 pacientes: Grado 1= 21, Grado 2= 6, Grado 4= 1; p= 0.009, (Gráfica 9)



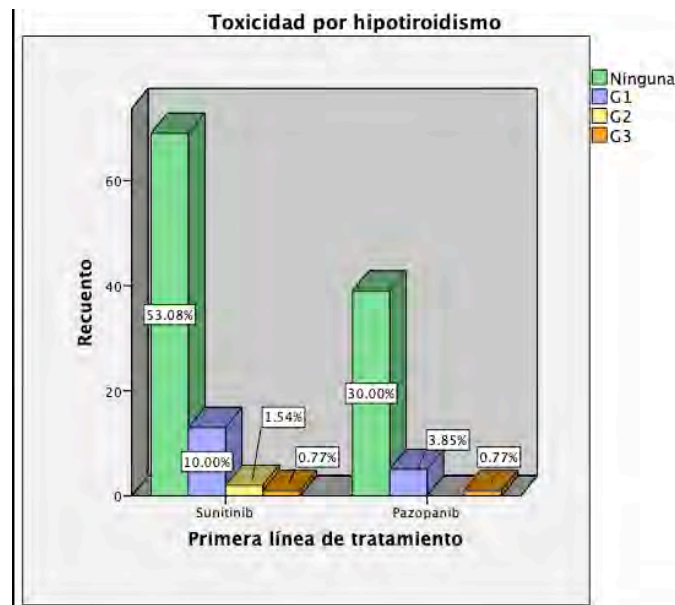
Gráfica 9. Distribución toxicidad por diarrea con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por trombocitopenia con el esquema de Sunitinib fueron 9: Grado 1= 1, Grado 2= 3, Grado 3= 4, Grado 4= 1; con Pazopanib, 2 pacientes: Grado 3= 1; p= 0.597, (Gráfica 10).



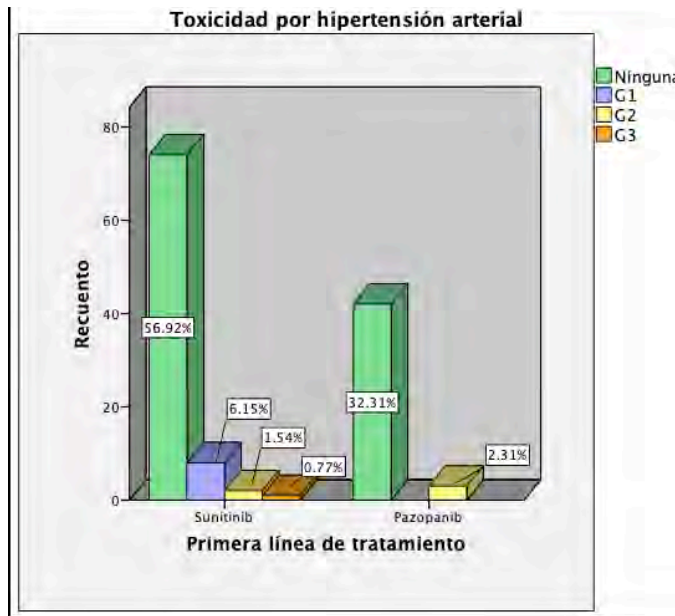
Gráfica 10. Distribución toxicidad por trombocitopenia con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por hipotiroidismo con el esquema de Sunitinib fueron 16: Grado 1= 13, Grado 2= 2, Grado 3= 1; con Pazopanib, 6 pacientes: Grado 1= 5, Grado 3= 1; p= 0.627, (Gráfica 11).



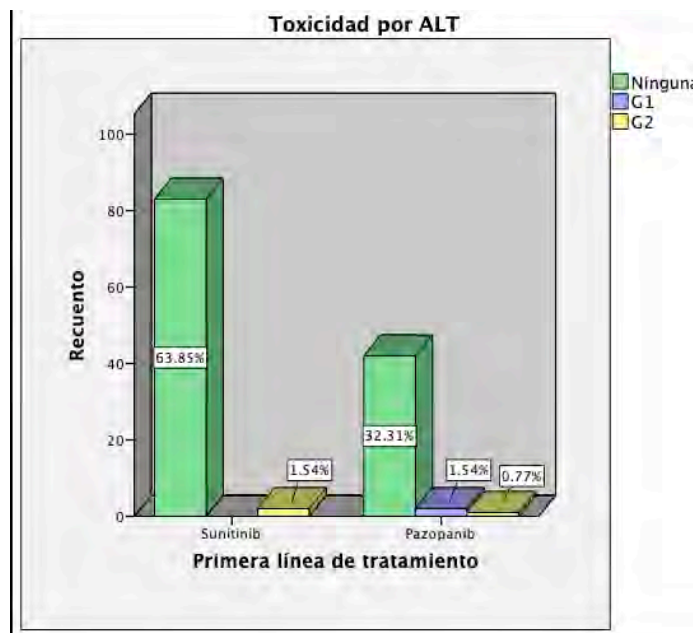
Gráfica 11. Distribución toxicidad por hipotiroidismo con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por hipertensión arterial con el esquema de Sunitinib fueron 11: Grado 1= 8, Grado 2= 2, Grado 3= 1; con Pazopanib, 3 pacientes: Grado 2= 3; $p= 0.097$, (Gráfica 12).



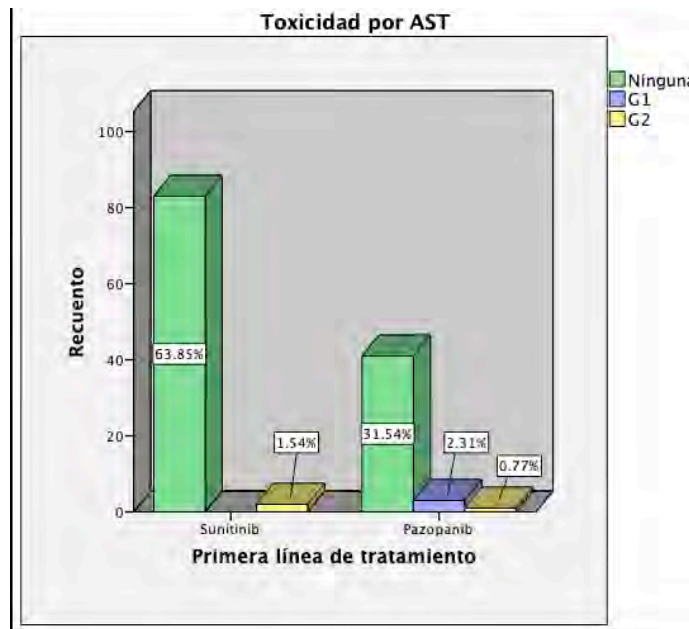
Gráfica 12. Distribución toxicidad por hipertensión arterial con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por elevación de ALT con el esquema de Sunitinib fueron 2: Grado 2= 2; con Pazopanib, 3 pacientes: Grado 1= 2, Grado 2= 1; $p= 0.147$, (Gráfica 13).



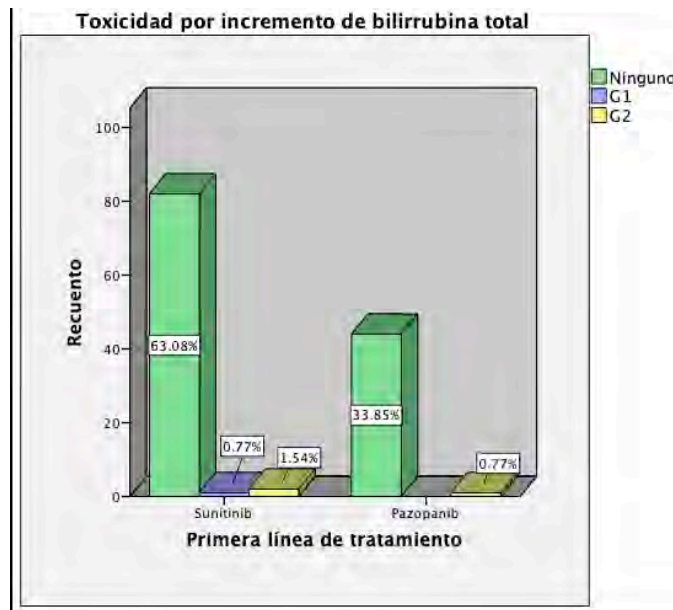
Gráfica 13. Distribución toxicidad por elevación de ALT con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por elevación de AST con el esquema de Sunitinib fueron 2: Grado 2= 2; con Pazopanib, 4 pacientes: Grado 1= 3, Grado 2= 1; p= 0.055, (Gráfica 14).



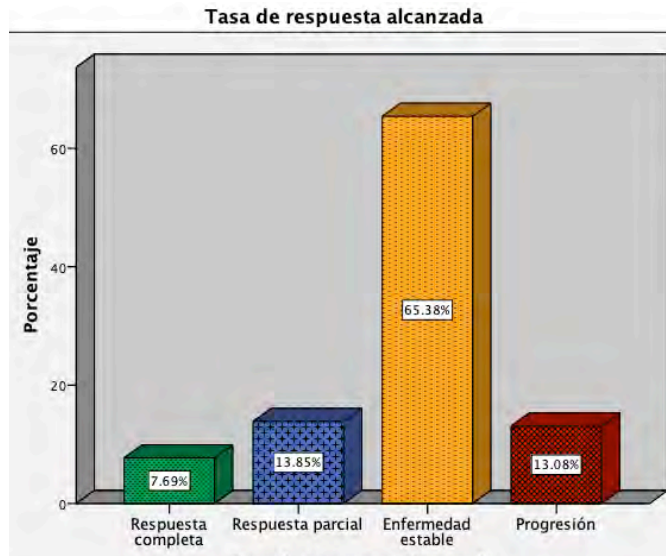
Gráfica 14. Distribución toxicidad por elevación de AST con primera línea de tratamiento

Los pacientes que presentaron toxicidad por incremento de bilirrubina con el esquema de Sunitinib fueron 3: Grado 1=, 1Grado 2= 2; con Pazopanib, 1 paciente: Grado 1= 1; p= 0.765, (Gráfica 15).



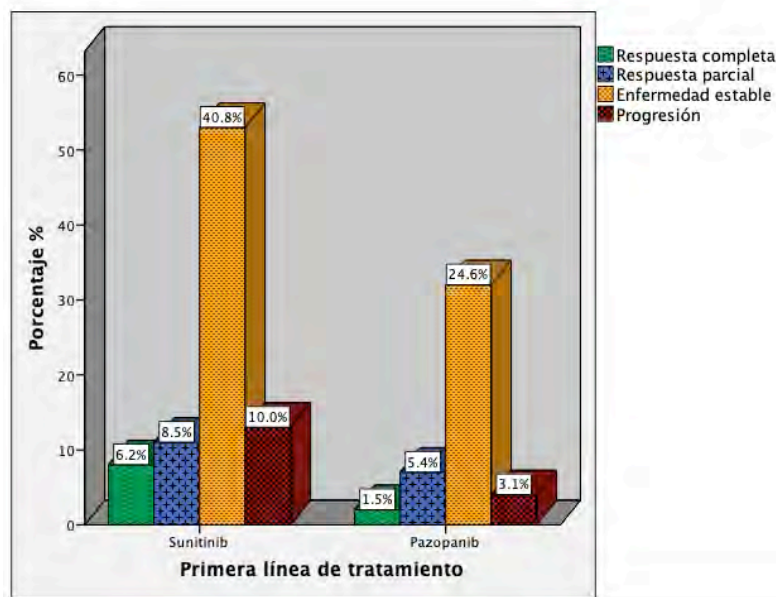
Gráfica 15. Distribución toxicidad por incremento de bilirrubina con primera línea de tratamiento

En general, la tasa de respuesta alcanzada con la primera línea de tratamiento fue: respuesta completa 10 pacientes; respuesta parcial 18 pacientes; enfermedad estable 85 pacientes; progresión 17 pacientes, (Gráfica 16).



Gráfica 16. Distribución de respuesta alcanzada con 1era línea de tratamiento.

De los 85 pacientes tratados con Sunitinib; 8 alcanzaron respuesta completa, 11 respuesta parcial, 53 enfermedad estable y 13 progresión de la enfermedad. De los 45 pacientes tratados con Pazopanib se encontraron 2 pacientes con respuesta completa, 7 respuesta parcial, 32 enfermedad estable y 4 con progresión de la enfermedad; $p=0.502$, (Gráfica 17)



Gráfica 17. Distribución de respuesta alcanzada por cada esquema de primera línea de tratamiento.

| Características de los pacientes | | Sunitinib | Pazopanib |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Edad media (rango), años | 61 (25-84) | | |
| Edad > 64 años, n (%) | 53 (40.8) | 25(19.2) | 28 (21.5) |
| Hombre/Mujer, n (%) | 85/45 (65.4/34.6) | 55 (42.3) /30 (23.1) | 30 (23.1) / 15 (11.5) |
| ECOG, n (%) | | | |
| 1 | 116 (89.2) | 77 (59.2) | 39 (30) |
| 2 | 14 (10.8) | 8 (6.2) | 6 (4.6) |
| Enfermedad recurrente/metastásica, n (%) | 59/71 (45.4 / 54.6) | 39 (30) / 46 (35.4) | 20 (15.4) / 25 (19.2) |
| Grupo de riesgo MSKCC, n (%) | | | |
| Bueno | 63 (48.5) | 39 (30) | 24 (18.5) |
| Intermedio | 67 (51.5) | 46 (35.4) | 21(16.1) |
| Primera línea de tratamiento Sunitinib/Pazopanib, n (%) | 130 (100) | 85 (65.38) | 45 (34.62) |
| Segunda Línea de tratamiento, n (%) | | | |
| Sorafenib | 37 (28.5) | 32 (24.6) | 5 (3.8) |
| Interferon | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0) |
| Talidomida | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0) |
| Otro cáncer primario, n (%) | | | |
| Cáncer de próstata | 2 (1.6%) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| Enfermedad trofoblástica gestacional | 1 (0.8) | 0 (0) | 1 (0.8) |

| Características de los pacientes | | Sunitinib | Pazopanib |
|----------------------------------------------|-----------|------------------|------------------|
| Sitios de actividad tumoral, n (%) | | | |
| Metástasis Pulmonar | 94 (72.4) | 60 (46.2) | 34 (26.2) |
| Metástasis Hepática | 18 (13.8) | 9 (6.9) | 9 (6.9) |
| Metástasis Ósea | 22 (16.9) | 17 (13.1) | 5 (3.8) |
| Metástasis Mesenterio | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 |
| Metástasis Duodeno | 4 (3) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| Metástasis en SNC | 10 (7.7) | 8 (6.2) | 2 (1.5) |
| Metástasis mediastinal | 13 (10) | 8 (6.2) | 5 (3.8) |
| Metástasis local | 17 (13.1) | 9 (6.9) | 8 (6.2) |
| Metástasis retroperitoneal | 17 (13.1) | 11 (8.5) | 6 (4.6) |
| Metástasis páncreas | 8 (6.2) | 5 (3.8) | 3 (2.4) |
| Metástasis glándula suprarrenal | 13 (10) | 12 (9.1) | 1 (0.9) |
| Metástasis piel | 3 (2.4) | 3 (2.4) | 0 |
| Metástasis riñón contralateral | 7 (5.3) | 5 (3.8) | 2 (1.5) |
| Metástasis por trombo | 3 (2.4) | 3 (2.4) | 0 |
| Metástasis bazo | 3 (2.4) | 1 (0.9) | 2 (1.5) |
| Actividad tumoral en riñón no nefrectomizado | 5 (3.8) | 3 (2.3) | 2 (1.5) |
| Metástasis paladar | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) |
| Metástasis a tejidos blandos | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 |
| Metástasis ampulla de Vater | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| Comorbilidad, n (%) | | | |
| Hipertensión arterial sistémica | 58 (44.6) | 30 (23.1) | 28 (21.5) |
| Diabetes mellitus | 22 (16.9) | 12 (9.2) | 10 (7.7) |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| Cardiopatía | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) |
| Hipotiroidismo | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| Psoriasis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| Gota | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) |
| Valvulopatía | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) |
| Artritis reumatoide | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) |

DISCUSIÓN

El cáncer renal de células claras hasta el 85% de todos los tumores maligno renales, y del 2-3% de todas las neoplasias del adulto, con una edad de presentación promedio de 64 años. Mas de ciento treinta mil personas mueren a causa de esta entidad cada año; las tasas de sobrevida para pacientes con estadios tempranos van del 60-90%; sin embargo para pacientes con etapas clínicas IV, el pronóstico es muy precario.

Nuestra institución cuenta con dos fármacos inhibidores de tirosin cinasa, como primera línea de tratamiento para pacientes con ca renal de células claras recurrente o metastásico: Sunitinib y Pazopanib. Por lo general la elección de uno u otro fármaco, como primera de línea de tratamiento, se basa en la experiencia del oncólogo médico individualizando a cada paciente con respecto al perfil riesgo- beneficio, comorbilidades y toxicidades.

En el presente estudio, la edad promedio de presentación de cáncer renal de células claras recurrente o metastásico fue de 61 años, con predominio en el sexo masculino similar a lo que se describe en la literatura internacional. De ellos, poco más de la mitad corresponde a enfermedad metastásica al diagnóstico, lo que contrasta con el 20 a 30% reportado en epidemiología internacional. De un total de 130 pacientes, 85 de ellos recibieron Sunitinib como primera línea de tratamiento, y 45 pacientes, Pazopanib.

El objetivo primario fue describir la SLP con la primera línea de tratamiento para cáncer renal de células claras de tres unidades hospitalarias en nuestro país; encontrando una media de SLP de 14.1 meses con Sunitinib, y de 11.6 meses con Pazopanib, lo que de alguna manera contrasta con los resultados obtenidos en el estudio COMPARZ, con una media de SLP de 9.5 meses para Sunitinib y 8.4 meses para Pazopanib.

La SLP observada en nuestro estudio fue favorable para Sunitinib; sin embargo no sabemos con certeza si alguna característica de los pacientes como el sitio de actividad tumoral, o el grupo de riesgo influyeron en dicho resultado.

La sobrevida libre de progresión por cada una de las unidades hospitalarias fue significativa, con ventaja por el HOCMN SXXI. Esto puede ser debido a la cantidad de pacientes estudiados en cada una de las unidades, así como el manejo por parte del equipo multidisciplinario y los esquemas de dosis utilizados.

El objetivo secundario fue determinar las toxicidades y tasas de respuestas obtenidas con la primera línea de tratamiento.

La toxicidad más frecuente fue la fatiga; en pocos pacientes se presentó toxicidad grado 3 a 4. la toxicidad en general de Sunitinib comparado con Pazopanib se caracterizó por: fatiga 36% vs 26.1%, síndrome mano-pie 36.9% vs 3.8%, náuseas 31.6% vs 10.8%, mucositis 16.9% vs 7.7%, vómito 23.9% vs 3.8%, diarrea 24.6% vs 21.5%, trombocitopenia 6.9% vs 1.5%, hipotiroidismo 12.3% vs 4.6%, hipertensión arterial 8.5% vs 2.3%, ALT 1.6% vs 2.3% y AST 1.6% vs 3.1%.

Las tasa de respuesta objetiva en general fue del 21%, para Sunitinib del 14.7% (11 pacientes con respuesta parcial, 8 respuesta completa), y para Pazopanib del 6.9% (7 pacientes con respuesta parcial, 2 con respuesta completa). En comparación al estudio COMPARZ, los datos descritos en nuestro estudio muestran una tasa de respuesta objetiva más baja en nuestro estudio; sin embargo un número mayor de pacientes con respuestas completas con ambos fármacos.

En relación al estado funcional y comorbilidades, no se observaron diferencias significativas que pudieran influir en la elección del TKI de primera línea de tratamiento en carcinoma renal de células claras metastásico o recurrente.

CONCLUSION

A pesar de que en la actualidad se han presentado múltiples fármacos con adecuada respuesta antitumoral para el carcinoma renal de células claras. La inmunoterapia, nivolumab e ipilimumab, son parte de la primera línea de tratamiento; sin embargo en nuestro instituto solo contamos con Sunitinib y Pazopanib para el tratamiento de primera línea de pacientes con riesgo bueno e intermedio.

No hay por el momento un consenso para elegir un inhibidor de tirosin cinasa sobre el otro; se han comparando a través de escalas de calidad de vida; sin embargo no han sido concluyentes del todo.

Los resultados de sobrevida libre de progresión observados en el actual estudio, fueron superiores a los reportados en el estudio COMPARZ; además de reportar mayor cantidad de pacientes con respuesta completa, favoreciendo a Sunitinib; aún así, cabe aclarar que se trató de un estudio descriptivo, en el cual no se tuvo control de las variables, ni se realizó alguna intervención.

La toxicidad concuerda con lo descrito en la literatura internacional.

A pesar de lo anterior, consideramos que los datos obtenidos son limitados para tomar decisiones en la práctica diaria, debido al número de pacientes analizados, además de tratarse de un estudio retrospectivo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018, 68(1), 7-30.
2. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2015, 65(2), 87-108.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHPNM) 2000. Grupos etéreos, DGE/SSA.
4. Martínez-Sánchez, Y. L., Escudero-de los Ríos, P. M., 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. *Cirugía y Cirujanos* 2013; 81(6).
5. Shuch B., Amin A., Armstrong AJ.et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* 2015; 67: 85–97.
6. Srinivasan R., Ricketts CJ., Sourbier C., Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: Targeting the genetic and metabolic basis of disease. *Clin Cancer Res* 2015; 21:10-7.
7. Capitanio, U., & Montorsi, F. Renal cancer. *The Lancet* 2016; 387(10021), 894-906.
8. American Joint Committee on Cancer (AJCC),TNM Staging System for Kidney Cancer (8th ed., 2016)
9. Jonasch, E., Gao, J., & Rathmell, W. K.. State of the art review: renal cell carcinoma. *The BMJ* 2014; 349.
10. NCCN Guidelines. Kidney cancer. Version 3.2018
11. Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v58–v68.
12. Bianchi, M., Sun, M., Jeldres, C., et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 973–80

13. Motzer, R.J., Bacik, J., Murphy, B.A., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:289-96.
14. Makhail, T.M., Abou-Jawde, R.M., Boucherhi, G., et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832-41.
15. Heng ,D.Y., Xie, W., Regan, M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-99.
16. Heng, D.Y., Xie, W., Regan, M.M., 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* 2013;14:141-48.
17. Lokich, J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer: case report and literature review. *American Journal of Clinical Oncology* 1997; 20(4), 416-18.
18. Fisher, R. I., Rosenberg, S. A., & Fyfe, G. Long-term survival update for high- dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *The Cancer Journal From Scientific American* 2000; 6, S55-7.
19. Fosså, S. D. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. In *Seminars in Oncology* 2000; 27(2),187-93.
20. Choueiri, T. K., & Motzer, R. J. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med* 2017; 376(4), 354-66.
21. Motzer, R.J., Barrios, C.H., Kim, T.M., et al. Phase II. randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol* 2014; 32(25), 2765–72.
22. Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med* 2007; 356(22): 2271–81.
23. Motzer, R.J., Escudier, B., McDermott, D.F., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-13.

24. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med* 2007; 356(2): 115–24.
25. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol* 2009;27 (22): 3584–90.
26. 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):1061–8.
27. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Cella, D., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med* 2013; 369(8), 722–31.
28. Martin, A. Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer renal avanzado en tratamiento de primera línea con Sunitinib. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico, DF, 2015; 15 (1): 26-7.
29. Rosales, AC., Martin, A. Supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de células renales avanzado en tratamiento de primera línea con pazopanib. Tesis. Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico, DF, 2017.

ANEXO 1

TMN DE CANCER RENAL

Tx Tumor no valorable.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

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

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

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

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

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

T2b Tumor de más de 10 cm limitado al riñón.

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

T3a Tumor que se extiende hasta la vena renal o ramas segmentarias, o invade grasa perirrenal pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3b Tumor que se extiende a la vena cava por debajo del diafragma.

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

T4 Tumor que 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 del MSKCC (Motzer) para predecir la supervivencia de los pacientes con CR avanzado

| FACTOR DE RIESGO | PUNTO DE CORTE UTILIZADO |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Tiempo del diagnóstico al tratamiento con interferón | Menor 12 meses |
| Hemoglobina | Menor al límite normal de laboratorio |
| DHL | Mayor de 1.5 del límite normal de laboratorio |
| Calcio corregido | Mayor de 10 |
| Karnofsky | Menor de 80 |

| NUMERO DE FACTORES DE RIESGO | CATEGORIA | SOBREVIDA GLOBAL EN MESES |
|------------------------------|--------------|---------------------------|
| 0 | Favorable | 30 |
| 1-2 | Intermedio | 14 |
| 3-5 | Desfavorable | 5 |

ANEXO 3

Escala de Karnofsky para la valoración de la capacidad funcional.

| % | Estado físico |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 | Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad. |
| 90 | Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad. |
| 80 | Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. |
| 70 | Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo. |
| 60 | Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo. |
| 50 | Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día. |
| 40 | Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día. |
| 30 | Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo. |
| 20 | Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo. |
| 10 | Moribundo. |
| 0 | Fallecido. |

Equivalencias de escalas de estado funcional

| Estado físico | ECOG (escala) | Karnofsky (Escala en %) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|
| Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones) | 0 | 90-100 |
| Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa) | 1 | 70-80 |
| Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar) | 2 | 50-60 |
| Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones) | 3 | 30-40 |
| Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo) | 4 | 10-20 |
| Muerte | 5 | 0 |

ANEXO 4

Criterios de Heng /International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Criteria

| Parametros | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Karnofsky menor a 80% |
| 2 | Hemoglobina por debajo del límite normal |
| 3 | Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento menor a 1 año |
| 4 | Calcio corregido por mayor al límite superior normal |
| 5 | Plaquetas mayor al límite superior normal |
| 6 | Neutrofilos mayor a límite superior normal |

| Factores aplicables al paciente | Riesgo |
|---------------------------------|------------|
| 0 | Favorable |
| 1-2 | Intermedio |
| 3 o más | Pobre |

ANEXO 5

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versión 4

Toxicidad hepática:

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|---|
| Incremento de Alanino aminotransferasa (ALT) | Mayor al LSN-3.0 x LSN | Mayor de 3.0 - 5.0 x LSN | Mayor de 5.0-20.0 x LSN | Mayor de 20.0 x LSN | — |
| Incremento de aspartato aminotransferasa (AST) | Mayor al LSN-3.0 x LSN | Mayor de 3.0 - 5.0 x LSN | Mayor de 5.0-20.0 x LSN | Mayor de 20.0 x LSN | — |
| Incremento de bilirrubina sérica | Mayor al LSN-1.5 x LSN | Mayor a 1.5-3.0 x LSN | 3.0 - 10.0 x LSN | Mayor a 10.0 x LSN | — |

(LSN: límite superior normal)

Toxicidad hematológica:

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---|
| Trombocitopenia | Menor al LIN-75,000/mm ³ | Menor a 75,000 - 50,000/mm ³ | Menor a 50,000-25,000/mm ³ | Menor de 25,000/mm ³ | — |

(LIN: límite inferior normal)

Toxicidad por desórdenes generales:

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| Fatiga | Fatiga aliviada por el descanso | Fatiga no aliviada por el descanso; limitando instrumentación relacionada a la vida diaria | Fatiga no aliviada por el descanso; limitando el autocuidado relacionado con actividades de la vida diaria. | — | — |

Toxicidad Gastrointestinal:

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|
| Diarrea | Aumento de menos de 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con basal | Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal | Aumento de 7 a 10 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma | Diarrea que amenaza la vida que requiere intervención urgente | Muerte |
| Vomito | 1 -2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs | 3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 hrs | 6 o más episodios (separados por 5 mins) en 24 hrs, necesario colocación de sonda de alimentación, NPT u hospitalización. | Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente indicada | Muerte |
| Mucositis | Asintomático o con síntomas moderados: no se indica intervención | Dolor moderado: no interfiere con la ingesta oral: se indica modificar dieta | Dolor severo: interfiere con ingesta oral | Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente indicada | Muerte |
| Naúsea | Pérdida del apetito sin alteración de los hábitos alimentarios | Disminución de la ingesta oral sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición | Inadecuada ingesta calórica o de líquidos; se indica sonda de alimentación, NPT u hospitalización | Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente indicada | Muerte |

(NPT: nutrición parenteral total)

Toxicidad cutánea:

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| Síndrome mano pie, eritrodisestesia palmo-plantar | Cambios cutáneos mínimos o dermatitis (por ejemplo: eritema, edema, hiperqueratosis) sin dolor. | Cambios en la piel (por ejemplo, descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor; limitando instrumentación relacionada con actividades de la vida diaria. | Cambios severos en la piel (por ejemplo, descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor; limitando el autocuidado relacionado con actividades de la vida diaria. | — | — |

Toxicidad endocrina:

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hipotiroidismo | Asintomático; observaciones clínicas o de diagnóstico solamente; intervención no indicada | Sintomático; terapia de remplazo indicada; limitando instrumentación relacionada a la vida diaria | Síntomas severos; limita el autocuidado relacionado a la vida diaria; hospitalización indicada | Consecuencias que amenazan la vida. Intervención urgente indicada | Muerte |
| Hipertensión | Prehipertensión (PS 120-139 mmHg o PD 80-89 mmHg) | Hipertensión Estadio 1 (PS 140-159 mmHg o PD 90-99 mmHg); se indica intervención médica; recurrente o persistente (mayor o igual a 24hrs); sintomática por incremento mayor a 20mmHg (PD) o mayor a 140/90mmHg si previamente se encontraba en límites normales; se indica monoterapia | Hipertensión estadio 2 (PS mayor a 160 mmHg o PD mayor a 100 mmHg); se indica intervención médica; más de un fármaco o terapia más intensiva que la previamente utilizada esta indicado. | Consecuencias que amenazan la vida. (por ejemplo: hipertensión maligna, deficit neurológico transitorio o permanente, crisis hipertensiva) Intervención urgente indicada | Muerte |

(PS Presión sistólica, PD: presión diastólica)

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre: _____

NSS: _____

1. Edad al diagnóstico: _____

2. Sexo: _____

3. ECOG: _____

4. Enfermedad metastásica de inicio: si _____ no _____

5. Enfermedad recurrente: si _____ no _____

6. Puntuación MSKCC: Bueno _____ Intermedio _____

7. Tratamiento con Pazopanib: si _____ no _____

8. Tratamiento con Sunitinib: si _____ no _____

9. Fecha de inicio de tratamiento: _____ Fecha de progresión: _____

10. Tasa de respuesta objetiva:

Respuesta completa _____ Respuesta Parcial _____ Enfermedad estable _____ Progresión _____

11. Sitio de actividad tumoral:

12. Comorbilidades:

Si _____ No _____ ¿Cuál? _____

13. Toxicidades:

Nauseas _____ Vómito _____ Diarrea _____ Mucositis _____ Fatiga _____

ALT _____ AST _____ Bilirrubina sérica total _____ Trombocitopenia _____

Síndrome mano-pie _____ hipertensión _____ Hipotiroidismo _____