



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UNIDAD MÉDICA DE ALTA

ESPECIALIDAD HOSPITAL DE

ONCOLOGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS
NO CLARAS METASTÁSICO, TRATADOS CON INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA EN PRIMERA
LÍNEA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. ASLHIE OYUKI ORZUNA VÁZQUEZ

ASESOR:

DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR

DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

DR. MIGUEL TRUJILLO MARTÍNEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX. 2021



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. Ana Elena Martin Aguilar

Adscripción: Hospital de Oncología CMN SXXI

Teléfono: 56276900, ext. 22818

Matricula: 99282011

E-mail: ana_em@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. Samuel Rivera Rivera

Adscripción: Hospital de Oncología CMN SXXI

Teléfono: 5519520105

Matricula: 11234393

E-mail: samuelriv1123@gmail.com

Dr. en C. en Epidemiología Miguel Trujillo Martínez

Adscripción: Médico Familiar en HGZ c/MF No 7 Delegación Morelos

TEL. 735 128 0124

E-mail: csmet@hotmail.com, miguel.trujillom@imss.gob.mx

matricula 99182564

Dra. Aslhie Oyuki Orzuna Vázquez

Adscripción: Médico Residente de tercer año de la especialidad de Oncología

Médica, Hospital de Oncología CMN SXXI

Teléfono: 7772052748

E-mail: ashoyu@hotmail.com

Matricula: 97362042

ÍNDICE	PÁGINA
1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS	20
5. CUADRO DE VARIBALES	21
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
7. RESULTADOS	36
8. DISCUSIÓN	42
9. CONCLUSIONES	44
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
11. ANEXOS	51

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer renal ocupa el lugar número 14 de todos los tipos de cáncer en el mundo. La supervivencia a 5 años en enfermedad metastásica es del 12%. Dentro del carcinoma de células renales existen dos grandes grupos histológicos, de células claras y de células no claras. Se describirá la supervivencia libre de progresión en los pacientes con carcinoma renal de células no claras en contexto metastásico en primera línea de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

Objetivos: Determinar la supervivencia libre de progresión, evaluar las tasas de respuesta y la supervivencia global en un periodo de 5 años.

Material y métodos: se trata de un estudio descriptivo de cohorte retrospectiva con pacientes con cáncer renal de células no claras metastásico tratados con ITK (inhibidores de tirosina cinasa, Sunitinib, Pazopanib) en primera línea, en el Depto. De Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI, diagnosticados de 2015 a 2019. Los datos se recabaron del expediente clínico físico y electrónico y con ellos se realizó estadística descriptiva, calculando medidas de tendencia central, dispersión y frecuencia de acuerdo con el tipo de variable, además se realizó un análisis de supervivencia con el estimador de Kaplan –Meier para determinar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de la población de estudio.

Resultados. Se incluyeron 19 pacientes. La supervivencia libre de progresión media fue de 11.2 meses. La supervivencia global media fue de 26.8 meses en este estudio y se reporta en 68% a 27 meses. La tasa control de la enfermedad fue de 91.4%, tasa de respuesta objetiva de 31.6%, de los cuales presentaron una tasa de respuesta parcial de 26.34%, respuesta completa en 5.3% de los pacientes, enfermedad estable se presentó en 52.6% de los casos.

Conclusión. La supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal de células no claras metastásico tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea es de 11.2 meses.

Recursos e infraestructura: Para este protocolo se requirió el expediente clínico electrónico, sistema de informática de la unidad hospitalaria y no requirió de ningún recurso económico.

Palabras clave: cáncer renal, inhibidores de tirosina cinasa, tratamiento, metastásico.

ABSTRACT

BACKGROUND: Kidney cancer ranks 14th of all cancer in the world. The 5-year survival in metastatic disease is 12%. Within renal cell carcinoma there are two large histological groups, clear cells and non-clear cells. Progression-free survival will be described in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma in first-line treatment with tyrosine kinase inhibitors.

Objectives: To determine the progression-free survival, to evaluate the response rates and the overall survival in a period of 5 years.

Material and methods: This is a descriptive retrospective cohort study with patients with metastatic non-clear cell renal cancer treated with first-line ITK (tyrosine kinase inhibitors, Sunitinib, Pazopanib) in the Department. From Medical Oncology of the High Specialty Medical Unit Oncology Hospital of the Centro Médico Nacional Siglo XXI, diagnosed from 2015 to 2019. The data were collected from the physical and electronic clinical record and descriptive statistics were performed with them, calculating measures of central tendency, dispersion and frequency according to the type of variable. In addition, a survival analysis was performed with the Kaplan-Meier estimator to determine progression-free survival and overall survival of the study population.

Results. 19 patients were included. Median progression-free survival was 11.2 months. Median overall survival in this study is reported to be 26.8 months, 68% at 27 months. The disease control rate was 91.4%, objective response rate of 31.6%, of which they presented a partial response rate of 26.34%, complete response in 5.3% of the patients, stable disease was presented in 52.6% of the patients.

Conclusions. Progression-free survival in patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor first-line is 11.2 months.

Resources and infrastructure: This protocol required the electronic clinical record, the hospital unit's computer system, and did not require any financial resources.

Key words: kidney cancer, tyrosine kinase inhibitors, treatment, metastatic.

INTRODUCCIÓN

El cáncer renal es una neoplasia que se origina del revestimiento del túbulo contorneado proximal. Ocupa el lugar número 14 de todos los tipos de cáncer en el mundo. Según el Globocan en un periodo de 5 años, la incidencia en 2018 en latinoamérica fueron 31 938, en Norteamérica 67 424, y en el mundo 403 262; la mortalidad en latinoamérica fue del 8.2%, y en Norteamérica del 9.9%, con un total de 175 098 muertes en el mundo; la prevalencia de latinoamérica en 2018 fue de 77 682 casos, de Norteamérica 190 876 casos y en el mundo de 1 025 730. En 2019, representó el 0.29% de las muertes totales en el mundo. En México el número de casos nuevos en 2018 fue de 4492, la prevalencia de 2821 casos que representan el 2.1% y la mortalidad de 2720 casos que representan el 3.3%. La supervivencia es altamente dependiente del estadio clínico al diagnóstico y ha tenido una tendencia favorable en las últimas décadas. Para la enfermedad local, localmente avanzada y metastásica, la supervivencia a 5 años comprende 92%, 62% y 12% respectivamente(1)(2).

La mayoría de los cánceres de células renales son esporádicos. Se relacionan con factores de riesgo como la edad, con mayor riesgo en la séptima década de la vida, obesidad, tabaquismo e hipertensión. Existe una asociación entre la enfermedad renal crónica y la poliquistosis renal. Algunos síndromes aumentan el riesgo de presentar cáncer de células renales, asociados en 3% de todos los carcinomas de células renales. Estos incluyen el síndrome de Von Hippel – Lindau, carcinoma de células renales papilar hereditario, leiomiomatosis hereditaria y síndrome de Birt-Hogg Dubé. Una historia personal de carcinoma de células renales (CCR) aumenta al doble el riesgo de desarrollar otro CCR (3).

El CCR ha sido entendido como una enfermedad con alteraciones de la vía de señalización de la hipoxia. La pérdida del gen de Von Hippel Lindau (VHL), alteración genética más común en este cáncer, lleva a la acumulación de los factores de transcripción del factor inducible por hipoxia (HIF), el cual activa genes involucrados en la respuesta a la hipoxia incluyendo aquellos que codifican factores de crecimiento proangiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La vía de señalización de VEGF ha sido la diana molecular para el desarrollo de múltiples agentes para el tratamiento del CCR, incluyendo sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib y bevacizumab. Se ha obtenido aprobación para lenvatinib y cabozantinib que son fármacos contra el receptor de VEGF (VEGFR) y ofrecen mecanismos de resistencia proangiogénica mediado por factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento

de fibroblastos (FGFR) y el receptor del factor de crecimiento del hepatocito (cMET). En el contexto metastásico estos fármacos han demostrado beneficios clínicos, incluyendo mejoría en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Su eficacia en etapas tempranas de la enfermedad resulta poco clara y se han probado como tratamiento adyuvante, es decir, posterior a la cirugía, en pacientes con alto riesgo de recurrencia(4)(5).

Clasificación. De acuerdo con la Organización Mundial De La Salud, los CCR incluyen los subtipos histológicos de células claras (75-85%), papilares (10-15%) y cromóforos (4-5%). Dentro de los subtipos histológicos de células no claras, además de los cromóforos y papilares tipo I y II, se encuentran los subtipos de ductos colectores, tipo translocación, medular y no clasificado. Múltiples histologías de células no claras tienen asociaciones con síndromes genéticos o familiares específicos. Von Hippel Lindau está típicamente descrito y asociado con cáncer renal de células claras. Para cáncer renal de células no claras se ha reportado asociación con el carcinoma papilar renal hereditario, Birt Hogg Dubé, leiomiomatosis hereditaria, deficiencia de succinato deshidrogenasa, esclerosis tuberosa compleja y enfermedad de Cowden (3)(6).

Se han propuesto varios sistemas de calificación de acuerdo con las características estructurales y citoplásmicas de los tumores renales. En 1982 se creó un sistema de calificación, que ha sido el más utilizado. Este sistema, está basado exclusivamente en las características del núcleo celular del carcinoma de células renales (7).

En 1982 Fuhrman realizó una clasificación histológica que otorgaría un valor pronóstico en el carcinoma de células renales. Dentro de esta clasificación se tomaron en cuenta tumores de células no claras siendo 30% histología mixta, 16% tubulares y 4% papilares. Está basada exclusivamente en características nucleares. El grado nuclear se determina utilizando los siguientes criterios: tumores grado 1 se componen de células con núcleos pequeños (aproximadamente 10 micras) con nucleolo discreto o ausente. los tumores grado 2 tienen núcleos grandes (15 micras aproximadamente) que presentan contorno irregular y nucleólo irregular. Los tumores grado 3 tienen núcleos grandes (aproximadamente 20 micras) con un contorno irregular y nucleolos grandes y prominentes. Tumores grado 4 muestran características similares a los grados 3 con adición de núcleos raros y en ocasiones multilobulados con grumos de cromatina pesados. Estos tumores en ocasiones tienen áreas de células con forma espiculada parecida a los sarcomas. los tumores son graduados de acuerdo con el mayor grado exhibido aun en una sola área. Múltiples grados llegan a presentarse en un tumor hasta en 15% (8).

- Carcinoma de células renales papilar. Esta neoplasia representa del 10 al 15% de los carcinomas de células renales, siendo el subtipo más común después de los tumores de células claras. El pronóstico de estos pacientes es similar a los subtipos de células claras. Es resistente a la quimioterapia convencional y a los tratamientos de inmunoterapia. Se han descrito dos histologías de los carcinomas papilares: tipo I, formados por células pequeñas con citoplasma pálido y tipo II, caracterizado por células eosinofílicas grandes. Los tumores tipo I se asocian con alteraciones en la vía cMET, mientras que el tipo II está ligado a mutaciones en el gen FH (6).
- Carcinoma de células renales cromóforo. Esta neoplasia representa 4 a 8% de todos los carcinomas de células renales y tiene un pronóstico más favorable comparado con el carcinoma de células claras y papilar. No hay un estándar de tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada (6).
- Carcinoma renal de túbulos colectores. También conocido como tumor del ducto de Bellini, representa menos del 3% de todos los carcinomas renales. Son usualmente diagnosticados en estadios avanzados y tienen peor pronóstico y supervivencia. Estos tumores muestran quimiosensibilidad (6).

Diferenciación sarcomatoide. La diferenciación sarcomatoide no es una entidad histológica distinta, pero presenta un patrón de crecimiento caracterizado por una histología celular en forma de huso, que puede ser observada en todos los subtipos de carcinoma de células renales, incluyendo en células claras, papilar, cromóforo y túbulos colectores. De hecho, la diferenciación sarcomatoide se piensa que representa transformación de carcinoma de células renales a forma muy indiferenciada, siendo por definición un Fuhrman grado 4. Estos tumores muestran una gran incidencia de metástasis óseas y pulmonares a la presentación, así como muy mal pronóstico. La supervivencia global media en estadio IV va de 3 a 10 meses y para aquellos pacientes con enfermedad localizada a 5 años la supervivencia es del 19% (6).

La estadificación en el cáncer renal de acuerdo con el Cáncer Staging Manual, octava edición del American Joint Committee on Cancer se realiza como se describe a continuación. T0 sin evidencia de tumor primario, T1 tumor < 7 cm en su mayor dimensión, limitada al riñón. T1a tumor <4 cm en su mayor dimensión, limitada al riñón. T1b tumor >4 cm, pero <7 cm en su mayor dimensión limitado al riñón. T2 tumor >7 cm en su mayor dimensión limitada al riñón, T2a tumor > 7 cm, pero menor de 10 en su mayor dimensión, limitado al riñón, T2b tumor >10 cm limitado al riñón, T3 el tumor se extiende dentro de las venas mayores o tejidos perinéfricos, pero no dentro de la

glándula adrenal ipsilateral pero no más allá de la fascia de Gerota. T3a el tumor se extiende dentro de la vena renal o sus ramas segmentarias, o invade el sistema pielocalicial, o invade la grasa perirrenal o del seno renal pero no más allá de la fascia de Gerota, T3b el tumor se extiende dentro de la vena cava debajo del diafragma, T3c el tumor se extiende dentro de la vena cava encima del diafragma o invade la pared de la vena cava. T4 el tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo extensión continua dentro de la glándula arenal ipsilateral). N1 se define con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M1 presencia de metástasis a distancia. De acuerdo a las características de la enfermedad respecto al tamaño de tumor, metástasis ganglionares o a distancia, se determinan los estadios clínicos que se enuncian en el cuadro 1(9).

Cuadro 1. Estadificación del cáncer renal de acuerdo con la American Joint Committee on Cancer

T	N	M	Estadio clínico
T2	NO	M0	I
T1	NO	M0	II
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	NX, NO	M0	III
T3	N1	M0	III
T4	CUALQUIER N	M0	IV
CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1	IV

(9)

Tratamiento y estudios en relación.

El enfoque del tratamiento actual para pacientes con carcinoma renal metastásico consiste en la administración secuencial de un solo agente inhibidor de tirosina cinasa, dirigidos contra VEGF, mTOR o fármacos contra PD-1 (Programmed Death cell -1). La primera línea de tratamiento consiste en la administración de fármacos anti-VEGF, típicamente sunitinib o pazopanib. En 2017 en el estudio CABOSUN, fase III aleatorizado, incluyó a 157 pacientes, con carcinoma de células claras, sin tratamiento previo, se comparó cabozantinib con sunitinib. Cabozantinib demostró eficacia superior comparado con sunitinib en primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma renal avanzado de riesgo IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma

Database Consortium) intermedio o alto, con la supervivencia libre de progresión media de 8.2 meses *versus* 5.6 meses y se asoció con una reducción de 34% de la tasa de progresión o muerte (HR 0.66; 95% IC 0.46-0.95; $p=0.012$). Sin embargo, 20 a 30% de los pacientes no responden al tratamiento inicial y progresan dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, indicando resistencia primaria o intrínseca a los agentes con dianas moleculares. El escape angiogénico debido a la activación de vías de señalización independientes de VEGF tales como asociadas a FGF (fibroblast growth factor) es un mecanismo importante de tal resistencia. La optimización de la eficacia debe ser lograda por combinación de agentes terapéuticos que tengan un mecanismo de acción de más amplio espectro o distinto. Se piensa que la combinación de agentes antiangiogénicos como inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin) puede ser una alternativa para los mecanismos de resistencia. Debido a lo anterior, se ha reportado la combinación exitosa de nivolumab más ipilimumab para el tratamiento de carcinoma renal avanzado previamente no tratado de riesgo intermedio o pobre en el estudio CheckMate 214, incluyendo solamente pacientes con histología de células claras. Más recientemente en el estudio IMmotion151, atezolizumab más bevacizumab, incluyó 10 pacientes con histología de células no claras de la población PD-L1 positiva y 26 pacientes de células no claras en la población por intención a tratar, y ha reportado mayor supervivencia libre de progresión versus sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico PD-L1 +, siendo la supervivencia libre de progresión de 11.2 meses *versus* 7.7 meses (HR 0.74 IC 0.57-0.96; $p=0.0217$), y la supervivencia global tuvo un HR 0.93 (IC 0.76-1.14). El estudio JAVELIN Renal 101 fase III en el cual se evaluó la eficacia de avelumab más axitinib versus sunitinib en primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma renal avanzado de células claras, reportó beneficio significativo de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer renal metastásico tratados con avelumab más axitinib, en el grupo pacientes PD-L1 (programmed death-ligand 1) positivo un HR de 0.62 (95% IC 0.49-0.77) $p < 0.0001$, y en la población general un HR 0.69 (95% IC 0.574-0.825) $p < 0.0001$ (10)(11)(12).

El lenvatinib es un potente inhibidor de tirosina cinasa multiobjetivo que inhibe selectivamente los receptores de VEGF (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), en adición a otras vías proangiogénicas y oncogénicas relacionada con las cinasas de tirosina, incluyendo FGFR 1-4 (fibroblast growth factor receptor 1-4), PDGFR alfa (platelet derived growth factor receptor), KIT (KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase) y RET (ret proto-oncogene). El estudio CLEAR (A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in

Combination With Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma), es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, diseñado para evaluar si la combinación de dos terapias blanco (lenvatinib más everolimus) o la combinación de una terapia blanco más un inhibidor de PD-1 (lenvatinib más pembrolizumab) puede ser superior a la terapia estándar de primera línea con un solo agente sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras. El objetivo primario fue evaluar la superioridad de la primera línea con lenvatinib más everolimus o lenvatinib más pembrolizumab, sobre sunitinib solo en prolongar la supervivencia libre de progresión, evaluados por imagen usando la herramienta Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Los objetivos secundarios fueron las tasas de respuesta, supervivencia global, seguridad y tolerancia. Un total del 1069 pacientes se aleatorizaron, la supervivencia libre de progresión fue mayor con lenvatinib más pembrolizumab que con sunitinib (mediana de 23.9 versus 9.2 meses, (HR para la progresión de la enfermedad o la muerte de 0.65 (95% CI, 0.53 - 0.80; $P < 0.001$) la supervivencia global fue mayor con lenvatinib más pembrolizumab que con sunitinib (HR 0.66; 95% CI, 0.49 to 0.88; $P = 0.005$) (13) .

Respecto al tratamiento para el cáncer renal de células no claras, éste ha tenido una evolución paralela al conocimiento de las bases genéticas y moleculares. Así, hay al menos seis diferentes fármacos que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) para el tratamiento de esta enfermedad, incluyendo sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, temsirolimus y everolimus. Sin embargo, existe un área de incertidumbre para el clínico, así como escasa evidencia disponible para decidir el tratamiento de pacientes con histología de células no claras. La mayoría de los estudios pivotaes que han llevado a la aprobación de los fármacos disponibles para cáncer renal excluyeron pacientes con variedad de células no claras. Diferentes análisis de la eficacia de inhibidores de tirosina cinasa han demostrado tasas de respuesta que van del 0 al 46%(6).

El tratamiento que ha demostrado mayor beneficio respecto a la supervivencia libre de progresión ha sido el sunitinib. Las opciones de tratamiento para el cáncer renal de células no claras son dependientes de su histología. Se han hecho estudios aleatorizados que han demostrado que el tratamiento con sunitinib en primera línea produce mejores resultados que el inhibidor del mTOR conocido como everolimus. Dos estudios el ASPEN y ESPN dirigidos específicamente en cáncer renal de células no claras confirman la mejoría de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global con tratamiento en primera línea con sunitinib. Estos

estudios muestran una mediana de supervivencia libre de progresión de 6.1 y 7.2 meses, en contraste con el observado en el cáncer renal de células claras tratado con sunitinib, en el que se observa una supervivencia libre de progresión de 11-12 meses.

En el estudio ASPEN se comparó everolimus y sunitinib. Se incluyeron 108 pacientes con carcinoma de células renales no claras con histología papilar, cromóforo o no clasificado que no tuvieran historia de tratamiento previo. La supervivencia libre de progresión fue significativamente incrementada con sunitinib comparado con everolimus, siendo de 8.3 versus 5.6 meses (HR 1.41 80% CI 1.03–1.92; $p=0.16$)(14).

El estudio ESPN es un fase 2, que compara la eficacia de sunitinib y everolimus en carcinoma renal de células no claras o pacientes con histología de células claras pero con >20% de componente sarcomatoide. Se incluyeron 108 pacientes con enfermedad metastásica sin tratamiento previo. La supervivencia libre de progresión media en primera línea fue 6.1 meses con sunitinib y 4.1 meses con everolimus ($p=0.06$). la supervivencia global no fue alcanzada con sunitinib y fue de 10.5 meses con everolimus, respectivamente ($p=0.014$). en el análisis final la supervivencia global media fue 16.2 y 14.9 meses con sunitinib y everolimus respectivamente ($p=0.18$)(15).

En el estudio PANORAMA fase II se evaluó la eficacia y toxicidad de pazopanib en 37 pacientes con cáncer renal de células no claras en primera línea de tratamiento. La Reportó control de la enfermedad en 81% y respuesta parcial en 27% de los pacientes. La supervivencia libre de progresión media y supervivencia global fueron de 15.9 y 17.3 meses respectivamente. La base de datos del consorcio internacional de cáncer renal metastásico evaluó los resultados con tratamiento anti VEGF en 377 casos de cáncer renal de células no claras. La mediana de supervivencia global fue de 15.7 meses en cáncer renal de células no claras (16) (14).

En un estudio de Lancet en 2019, multicéntrico, internacional y de cohorte retrospectiva, se analiza la actividad y toxicidad de cabozantinib, en pacientes con carcinoma renal metastásico de células no claras. Se evaluaron 112 pacientes con carcinoma renal metastásico de células no claras tratados con cabozantinib vía oral durante cualquier línea de tratamiento, se excluyó a los pacientes con histologías mixtas. Tras un seguimiento de 11 meses, los pacientes que obtuvieron una respuesta objetiva fueron 27%, incluyendo uno con respuesta completa y 29 pacientes con respuesta parcial. La tasa de beneficio clínico fue de 74%. El tiempo a la falla al tratamiento fue de 6.7 meses (95% CI 5.5–8.6), la supervivencia libre de progresión media fue de 7 meses (5.7–

9.0), y una supervivencia global media de 12 meses. Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, diarrea, erupción e hipertensión (17).

Temsirolimus, un inhibidor del mTOR, es efectivo en el tratamiento del carcinoma renal metastásico de células no claras con pobre pronóstico. Se estudio la eficacia y tolerabilidad de este fármaco en un estudio asiático en el tratamiento de pacientes asiáticos vírgenes a tratamiento del carcinoma renal metastásico de células no claras recurrente. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva y tolerabilidad a Temsirolimus. Se incluyeron 44 pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron 7.6 meses y 17.6 meses respectivamente. La tasa de respuesta objetiva fue 11% y la tasa del control de la enfermedad fue 83%. Los pacientes con previa nefrectomía tuvieron una supervivencia libre de progresión más larga (HR 0.16 95% IC 0.06-0.42; $p < 0.001$) y supervivencia global (HR 0.15 IC 95% 0.05-0.45; $p < 0.001$), comparado con el grupo de pronóstico favorable /intermedio, el grupo de pobre pronóstico tuvo una supervivencia libre de progresión más corta de 4.7 meses versus 7.6 meses (HR, 2.91; 95% CI, 1.39 a 6.12; $p = 0.005$) y menor supervivencia global media, siendo de 9.2 meses contra 17.6 meses (HR, 2.84; 95% CI, 1.23 a 6.56; $p = 0.015$). Como conclusión, Temsirolimus no solo beneficia a los pacientes de pobre riesgo, sino también al riesgo favorable e intermedio (18).

Respecto al sorafenib, en cáncer renal metastásico de células no claras se han reportado en el programa ARCCS con 118 pacientes de histología papilar y 18 pacientes con histología cromófila. La tasas de respuesta objetiva para tumor papilar fue de 80% y en cromófilo de 95%. Choueiri *et. al.* demostraron una tasa de enfermedad estable de 68% en 28 pacientes con cáncer renal papilar tratados con sorafenib. Así como en los datos de ARCCS, la tasa de respuesta en histología cromófila fue de hasta 100%(19).

En 2008 Choueiri *et. al.* Evalúan la actividad de sunitinib y sorafenib en carcinoma renal metastásico de células no claras, histología cromófila y papilar en primera línea de tratamiento. Se incluyeron a 53 pacientes, el número de pacientes con histología papilar y cromófila fue de 41 y 12 respectivamente. La tasa de respuesta fue de 10%, la supervivencia libre de progresión de 8.6 meses y la supervivencia global de 19.6 meses. Adicionalmente los pacientes con histología papilar tuvieron una mejor supervivencia con sunitinib que con sorafenib, siendo de 11.9 *versus* 5.1 meses, respectivamente ($p = 0.001$). En los pacientes con histología cromófila presentaron una tasas de respuesta de 25%, la supervivencia libre de progresión fue de 10.6 meses(20).

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con carcinoma de células renales se encuentra dado por el estadio clínico del sistema TNM al momento del diagnóstico (ver anexo 2). El estadio más común al diagnóstico es el estadio I. 70% son potencialmente curables a la presentación, sin embargo, en México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reporta enfermedad metastásica al diagnóstico de 20-30%, y que de aquellos a quienes se realizan nefrectomía, hasta 30% desarrollan metástasis. Tumores en estadio I tienen una supervivencia a 5 años del 97%. Por otro lado, los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico tienen un peor pronóstico con una supervivencia global de 10% a 5 años (3)(21).

Respecto al pronóstico del carcinoma renal de células no claras, en 2002, Motzer realizó un estudio que incluía 64 pacientes con carcinoma renal metastásico con histología de ductos colectores, papilar, cromóforo e histología no clasificada. De estos, 43 pacientes fueron tratados con tratamiento sistémico, y de interferón, 2 pacientes presentaron respuesta parcial. La supervivencia global media fue de 9.4 meses y fue mayor en el grupo con histología de tumor cromóforo, comparado con los ductos colectores o papilar(22).

Además de la extensión anatómica de la enfermedad, los factores clínicos pueden influir en la supervivencia. La nueva era del tratamiento dirigido necesita nuevos modelos de pronóstico y datos de supervivencia actualizados para un diseño preciso de ensayos clínicos, asesoramiento del paciente y tratamiento específico para el riesgo en cada caso. Así, el consorcio internacional de la base de datos del carcinoma de células renales metastásico realizó el primer modelo pronóstico desde el desarrollo de tratamiento dirigido de una cohorte multicéntrica grande. Seis predictores independientes de pobre supervivencia fueron identificados: un mal estado de rendimiento determinado por un Karnofsky Performance Status (KPS) <80, menos de un año de diagnóstico al tratamiento, anemia, hipercalcemia, neutrofilia y trombocitosis. De acuerdo al número de factores de peor pronóstico, los pacientes fueron agrupados en grupos de riesgo favorable (ningún factor), intermedio (1 a 2 factores) y pobre (≥ 3 factores) (Ver anexos 3 y 4) (23).

Descripción de los fármacos.

Inhibidores de tirosina cinasa.

Los inhibidores de tirosina cinasa son fármacos que generalmente inhiben las enzimas de tirosina cinasa, las cuales catalizan la transferencia de grupos fosfato del adenosín trifosfato (ATP), la cual es una molécula de energía, a los residuos de tirosina de las proteínas. Esto puede ser un evento activado para proteínas involucradas en la señalización y lleva al incremento de la proliferación celular y promoción de la angiogénesis y metástasis. Los receptores de tirosina cinasa (RTKs) como el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) están localizados en la membrana celular y traducen señales del interior celular al ambiente extracelular. Numerosas vías de señalización con regulación supresora como RAS/RAF/MEK/ERK y PI3K/Akt pueden ser activadas por los ligandos unidos a RTK. Las tirosinas cinasas no receptoras como c-ABL, son de localización intracelular y pueden ser activadas por mecanismos como la fosforilación. Los TKIs alteran la señalización de las tirosinas cinasas, mediante la prevención de la unión ya sea de la unión de sustratos de proteína o ATP. Ejemplos de los TKIs con actividad en carcinoma renal de células no claras, incluyen sunitinib, sorafenib, erlotinib y pazopanib (24).

Toxicidades

Las toxicidades de clase de los inhibidores de tirosina cinasa incluyen anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipertensión, tromboembolismo, sangrado, rash cutáneo, edema, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, alteraciones óseas, fatiga, fiebre, neuropatía, elevación de las enzimas hepáticas. Estas toxicidades varían de frecuencia de presentación de acuerdo al fármaco, según se representa en la siguiente tabla, así como la dosis estándar (25).

Cuadro 2. Toxicidades por tipo de fármaco.

Toxicidad	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib
Dosis estándar	50 mg por 4/2	400 mg continuo	800 mg continuo
Anemia	+++	+	+
Neutropenia	+++	++	+
Trombocitopenia	++	++	+
Hipertensión	+	++	++

Trombosis/ embolismo	+	+	+
Sangrado	+	++	+
Erupción cutánea	++	+++	+++
Edema	+	+	+
Náusea, vómito	+	++	++
Diarrea	+++	+++	+++
Estreñimiento	+	+	+
Calambres	+	+	+
Alteraciones óseas	+	+	+
Fatiga	+++	+++	+++
Fiebre	+	+	+
Neuropatía	+	++	+
Elevación de enzimas hepáticas	+	+	+++

Frecuencia de los efectos secundarios: + < 10%, ++ 10-24%, +++ 25-50%, ++++ 51-75%, +++++ > 75% (25).

En oncología, la evaluación de la respuesta a tratamiento y de la carga tumoral, se realiza con la herramienta Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1, que evalúa el comportamiento del tumor, la disminución del tumor (respuesta objetiva) y el tiempo al desarrollo de la progresión de la enfermedad (Ver anexo 1). Para evaluar la respuesta objetiva a la futura progresión, es necesario estimar la carga tumoral basal, y usar esta comparando con mediciones subsecuentes. Solo pacientes con enfermedad medible basal deben ser incluidos en protocolo donde la respuesta tumoral objetiva es el objetivo primario. La enfermedad medible se define como la presencia de al menos una lesión medible, las cuales deben tener un mínimo de 10 mm por tomografía computada y por clínica y 20mm por radiografía de tórax. Respecto a los ganglios linfáticos, se considera enfermedad medible un ganglio de al menos >15 mm en el eje axial cuando es evaluado por tomografía computada. En estudios en los cuales el objetivo primario es la progresión del tumor, el protocolo debe especificar si se incluyera que los con enfermedad medible o cualquier paciente que no tenía enfermedad medible.

A continuación, se darán las definiciones de los criterios utilizados para determinar la respuesta tumoral objetiva para las lesiones diana. (26).

- Respuesta completa. Desaparición de todas las lesiones. Cualquier ganglio linfático con reducción en eje axial a menos de 10 mm
- Respuesta parcial. Disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.
- Progresión de la enfermedad. Incremento de al menos 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio. En adición al incremento relativo de 20%, la suma debe demostrar un incremento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.
- Enfermedad estable. Sin una disminución suficiente para calificar como respuesta parcial y sin incremento suficiente para calificar como progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mientras se está en estudio.

La mejor respuesta global es la mejor respuesta documentada del inicio del tratamiento en estudio hasta el final del tratamiento tomando en cuenta cualquier requerimiento para confirmación. En ocasiones la respuesta no se documenta hasta el final del tratamiento. Los protocolos deben especificar como un nuevo tratamiento introducido antes de la progresión afectará la designación de mejor respuesta.

La supervivencia libre de progresión

En la enfermedad avanzada, la supervivencia libre de progresión se define como el intervalo entre el inicio del tratamiento a la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. La medida equivalente en contexto adyuvante es la supervivencia libre de enfermedad, siendo el intervalo de la aleatorización a la recurrencia de la enfermedad o muerte por cualquier causa. (27)

La supervivencia global se define como el tiempo entre el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa y es comúnmente medida en la población con intención a tratar. La supervivencia global es aceptada como el objetivo más confiable en cáncer y es preferida por las unidades reguladoras. Sin embargo, es un hecho que la supervivencia global en general requiere largos periodos de seguimiento después de la progresión de la enfermedad, algunos otros

objetivos son incluidos en los ensayos clínicos en los que se incluye la supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión y la tasa de respuesta. El tiempo a la progresión es similar en significado comparado con la supervivencia libre de progresión, pero manejando la muerte como un punto en el tiempo y no un evento (28).

Respecto a la supervivencia global debemos partir de que se compone de dos partes como expresa la suma de supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre post progresión. La definición estándar de progresión incluye la muerte por cualquier causa y la progresión del evento puede ser la muerte. Si el evento de progresión es muerte, entonces la supervivencia post progresión es igual a cero. Dicho de otra forma, la supervivencia post progresión es mayor que cero, es una medida de tiempo al evento que puede ser analizada usando los métodos estándar de análisis de supervivencia. En los estudios clínicos en cáncer metastásico, los pacientes que progresan pueden tomar varios caminos, incluyendo continuar en el mismo esquema de tratamiento, cambiar de tratamiento o no recibir más (29).

Estudios similares:

En una revisión sistemática y metaanálisis en el que se determinó la efectividad y efectos adversos de diferentes tratamientos sistémicos en carcinoma renal de células no claras, en el cual como introducción se menciona que 15 a 17% de los pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales se estima que presenten enfermedad metastásica, y 30% de los no metastásicos que se someten a nefrectomía serán diagnosticados con enfermedad metastásica dentro de los posteriores 5 años. En contraste con el carcinoma renal de células claras metastásico, en el carcinoma renal de células no claras responde menos al tratamiento dirigido al VEGF o inhibidores del mTOR. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, semi aleatorizados y no aleatorizados, sin un mínimo de pacientes y los pacientes con carcinoma renal de células no claras constituyó el 90% de la cohorte de pacientes. La población de estudio consistió en pacientes diagnosticados con carcinoma renal de células no claras con enfermedad metastásica recibiendo tratamiento sistémico. Los agentes incluidos fueron sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, dovitinib, cabozantinib, tivantinib, erlotinib, bevacizumab, interleucina 2, interferón alfa, 5 fluorouracilo, y otros diferentes tratamientos sistémicos si se identificaron durante el estudio. Se incluyeron 5 estudios clínicos aleatorizados, un total de 365 pacientes fueron incluidos, el seguimiento varió de 13 a 23.6 meses. En los estudios evaluados las mejores supervivencias libres de progresión se reportan a favor de sunitinib con 6.1 hasta 8.3 meses. Y la supervivencia global

fue de 16.2 a 31.5 meses (10). Debido a la baja frecuencia en el carcinoma renal de células no claras, no hay literatura de alta calidad que ayude a guiar un tratamiento efectivo para estos tumores. Se han evaluado recientemente biomarcadores pronósticos; en otro estudio, se establecieron los predictores de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en carcinoma renal de células no claras en 31 pacientes, dándonos como resultado que el tiempo medio de supervivencia global fue de 15.5 meses y supervivencia libre de progresión de 10.9 meses (30).

Un estudio adicional realizado en pacientes con carcinoma renal de células no claras que recibieron tratamiento con terapia dirigida, investigó los resultados de los pacientes con este tipo de cáncer encontrados en los ensayos clínicos. Se realizó un análisis retrospectivo y la supervivencia global fue de 15.7 meses, la supervivencia libre de progresión se reportó en 6.1 meses en los tratados con anti VEGF y de 4.3 meses en los tratados con inhibidor del mTOR (31).

Justificación.

Para el tratamiento del carcinoma renal con subtipo histológico de células no claras, hay al menos seis diferentes fármacos que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) para el tratamiento de esta enfermedad, incluyendo sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, temsirolimus y everolimus. Sin embargo, existe un área de incertidumbre para el clínico, así como escasa evidencia disponible para decidir el tratamiento de pacientes con histología de células no claras. La mayoría de los estudios pivotaes que han llevado a la aprobación de los fármacos disponibles para cáncer renal excluyeron pacientes con variedad de células no claras.

Debido a que nuestro centro hospitalario es una Unidad de referencia en el tratamiento del cáncer renal, la información que se obtuvo respecto a la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal de células no claras en contexto metastásico, es de utilidad para conocer más acerca del comportamiento de una neoplasia rara en nuestro medio con las terapias disponibles institucionalmente.

Planteamiento del problema.

Respecto a los pacientes que padecen carcinoma renal de células no claras metastásico, existe escasa información respecto a cuál es el mejor tratamiento para utilizar en población como la nuestra, por las características físicas, étnicas y genéticas. Lo anterior, debido a la escasa cantidad de pacientes y al tratarse de una histología poco prevalente de todos los tipos de carcinoma renal. No contamos con datos propios de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer renal de células no claras metastásico tratados con inhibidores de tirosina cinasa en primera línea terapéutica, en nuestra unidad hospitalaria, así como la supervivencia global, tasas de respuesta y toxicidades más frecuentes con este tipo de tratamiento. Por lo anterior es de suma importancia determinar el impacto en la supervivencia de los fármacos utilizados de forma institucional para el tratamiento de estos pacientes.

Por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en los pacientes con carcinoma renal de células no claras tratado con inhibidores de tirosina cinasa?

Hipótesis. La supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer renal de células no claras metastásico tratados con inhibidores de tirosina cinasa en primera línea, es de 8 meses, similar a lo reportado en la literatura.

Objetivo general

- Determinar la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo transcurrido al inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte, en pacientes con cáncer renal de células no claras tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea de tratamiento.

Objetivos específicos.

1. Evaluar las tasas de respuesta definida como el porcentaje de pacientes con disminución de tamaño tumoral o desaparición de la enfermedad después del tratamiento, en pacientes con cáncer renal de células no claras tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea.
2. Determinar la supervivencia global, definida como el tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento (2015) hasta el último control realizado (2019) o el fallecimiento, en pacientes con cáncer renal de células no claras tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea.

3. Describir las toxicidades y el grado de acuerdo a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) en que se presentan en pacientes con cáncer renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea.
4. Describir las características clínicas en pacientes con cáncer renal de células no claras tratados con inhibidor de tirosina cinasa.

Lugar y temporalidad del estudio. Pacientes atendidos en el Depto. de Oncología Médica de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre el 2015 a 2019.

Material y métodos.

Tipo de estudio. Observacional descriptivo, de cohorte retrospectiva.

Se recabarán los datos del expediente clínico físico y electrónico. Se obtendrá el seguimiento de forma mensual de acuerdo con notas del expediente clínico. Aquellos que se encuentren sin notas recientes, se revisará en el área de ARIMAC y se solicitarán datos en caso de defunción a la Clínica del Dolor y Medicina Paliativa.

Universo de trabajo. Pacientes con Cáncer Renal de Células no Claras Metastásico tratados con ITK (Sunitinib, Pazopanib) en primera línea, en el Depto. De Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI, diagnosticados de 2015 a 2019.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con cáncer renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa que sean mayores de 16 años.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa (cromóforo, papilar tipo I y II, tipo translocación, medular, no clasificado) con presencia o no de patrón sarcomatoide.
- Pacientes con cáncer renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa que cuenten con reporte histopatológico por biopsia o por nefrectomía.

- Pacientes con cáncer renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa (Sunitinib o Pazopanib).
- Pacientes con cáncer renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa que hayan recibido al menos un ciclo de tratamiento.
- Pacientes con cáncer renal de células no claras en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa que no cursen con otra neoplasia sincrónica.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que estén recibiendo un tratamiento diferente a inhibidor de tirosina cinasa (por ejemplo, Quimioterapia)
- Pacientes con histología de carcinoma de células renales de tipo ductos colectores.
- Pacientes con histología mixta de carcinoma de células renales.
- Pacientes que no cuenten con reporte histopatológico.
- Pacientes sin expediente clínico.

Cuadro 3. Variables

Definición de variables					
Variables dependientes	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Fecha de diagnóstico	Indicación de tiempo en que se realiza el diagnóstico de acuerdo con las notas del expediente clínico electrónico.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día (Fecha)
Fecha de inicio de tratamiento	Indicación de tiempo en que se inicia el tratamiento.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día

Fecha de final de tratamiento	Indicación de tiempo en que concluye la administración del tratamiento.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día
Fecha de progresión de la enfermedad	Indicación de tiempo en que existe progresión de la enfermedad por criterios RECIST 1.1.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Intervalo	Día
Fecha de muerte	Indicación de tiempo de la muerte.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Intervalo	Día
Progresión	Incremento de al menos 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio. En adición al incremento relativo de 20%, la suma debe demostrar un incremento absoluto de al	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o no

	menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.				
Muerte	Fin de la vida.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o no.
Supervivencia libre de la progresión	Intervalo entre el inicio del tratamiento a la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa Continua	Razón	Días
Supervivencia global	Tiempo del inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa continua	Razón	Meses
Tipo histológico	Composición estructura y características microscópicas del tumor.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Cromóforos papilares tipo I y II, tipo translocación, medular y no clasificado
Dosis de inhibidor de tirosina cinasa	Cantidad de un medicamento o una droga que se	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Miligramos

	ingiere en una toma.				
Toxicidad hematológica a los 30 días del inicio del tratamiento.					
Anemia	Desorden caracterizado por la reducción en la cifra de hemoglobina en 100 ml de sangre. Menor a 13 g/dl en hombres y menor a 12 g/dl en mujeres.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 5 Grado 1 <10 g/dl Grado 2 8-10 g/dl Grado 3 < 8 g/dl Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente. Grado 5 muerte
Neutropenia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 4 Grado 1 <1500 células/mm ³ Grado 2 1000- <1500 células/mm ³ Grado 3 500- <1000 células/mm ³

					Grado 4 <500 células/mm ³
Trombocitopenia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica un decremento en el número de plaquetas en una muestra de sangre.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 4 Grado 1 >75,000/mm ³ Grado 2 <75000-50000 /mm ³ Grado 3 <50,000-25,000/mm ³ Grado 4 <25,000/mm ³
Toxicidad no hematológica					
Hipertensión	Desorden caracterizado por un incremento patológico de la tensión arterial.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 5 Grado 1 sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg. Grado 2 sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg Grado 3 sistólica >160 mmHg o

					<p>diastólica >100 mmHg</p> <p>Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente.</p> <p>Grado 5 muerte</p>
Estomatitis	desorden caracterizado por ulceración o inflamación de la mucosa oral.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	<p>Grados 1 a 3</p> <p>Grado 1 asintomático síntomas leves, la intervención no está indicada.</p> <p>Grado 2 dolor moderado o úlceras que no interfieren con la ingesta oral, se indican cambios en la dieta.</p> <p>Grado 3. Dolor grave, interfiere con ingesta oral.</p>

					Grado 4. Compromete la vida. está indicada la intervención urgente.
Diarrea	Desorden caracterizado por un incremento en la frecuencia y/o disminución de la consistencia de las heces.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	Grados 1 a 5 Grado 1. Hasta 3 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento leve en el gasto de la estoma comparado al basal. Grado 2. 4 a 6 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento moderado del gasto de la estoma comparado con lo basal, limita el cuidado instrumental. Grado 3 > 7 evacuaciones por día sobre lo

					<p>basal, está indicada la hospitalización. Aumento grave en el gasto de la estoma, comparado con lo basal, limita el autocuidado.</p> <p>Grado 4. Consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente.</p> <p>Grado 5 muerte</p>
Fatiga	Trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una incapacidad pronunciada para reunir la suficiente energía para realizar actividades cotidianas.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	<p>Grados 1 a 3</p> <p>Grado 1. Se alivia con el descanso.</p> <p>Grado 2. No se alivia con el descanso, limita las actividades instrumentadas de la vida diaria.</p>

					Grado 3. La fatiga no mejora con el descanso, autocuidado limitado.
Elevación de aspartato aminotransferasa	Hallazgo de un resultado de laboratorio que indica un incremento en el nivel de la enzima aspartato aminotransferasa en una muestra sanguínea.	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.	Cualitativa	Ordinal	<p>Grados 1 a 4</p> <p>Grado 1. Hasta 3 veces el límite superior normal (108 UI/L).</p> <p>Grado 2. 3 a 5 veces el límite superior normal (109-180 UI/L).</p> <p>Grado 3. 5 a 20 veces el límite superior normal (181-720 UI/L).</p> <p>Grado 4. > 20 veces el límite superior normal (>721 UI/L).</p>
Incremento de alanino aminotransferasa.	Hallazgo de un resultado de laboratorio que indica un	Se tomará el dato del expediente clínico a partir del primer mes de	Cualitativa	Ordinal	<p>Grados 1 a 4</p> <p>Grado 1. Hasta 3 veces el</p>

	incremento en el nivel de la alanino aminotransferasa en una muestra sanguínea.	haber iniciado el tratamiento y cada mes siguiente.			<p>límite superior normal (123 UI/L).</p> <p>-Grado 2. 3 a 5 veces el límite superior normal (124-205 UI/L).</p> <p>Grado 3. 5 a 20 veces el límite superior normal(206-820 UI/L).</p> <p>Grado 4. > 20 veces el límite superior normal (>821 UI/L).</p>
Hiperbilirrubinemia	Hallazgo basado en resultados de laboratorio que indica un nivel alto anormal de bilirrubina en la sangre.	Se tomará el dato del expediente clínico en nota inicial de oncología médica.	Cualitativa	Ordinal	<p>Grado 1. >1.5 veces el límite superior normal si la basal era normal. >1-1.5 del límite superior normal si la basal era anormal.</p> <p>Grado 2. >1.5-3 LSN si el basal</p>

					era normal; >1.5-3.0 del basal si era anormal. Grado 3. >3- 10.0 LSN. Grado 4. > 10 veces LSN.
Síndrome de mano- pie (eritrodisestesia palmo-plantar)	Desorden caracterizado por enrojecimiento, incomodidad, edema, parestias en las palmas de las manos o las plantas de los pies.	Se tomará el dato del expediente clínico en nota inicial de oncología médica.	Cualitativa	Ordinal	Grado 1. Cambios mínimos en la piel o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema, hiperqueratosis) sin dolor. Grado 2. Cambios en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita actividades instrumentadas.

					Grado 3. Cambios graves en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita autocuidado.
Estadio clínico inicial	Cantidad o grado de diseminación de células tumorales en el cuerpo al momento del diagnóstico de la enfermedad.	Se tomará el dato del expediente clínico en nota inicial de oncología médica.	Cualitativa	Ordinal	I A IV
Clasificación de riesgo	Es un modelo pronóstico que incluye seis factores predictivos independientes de pobre supervivencia (mal estado de rendimiento determinado por un Karnofsky	Se tomará el dato del expediente clínico de la nota inicial de oncología médica.	Cualitativa	Ordinal	Favorable, intermedio y pobre riesgo.

	Performance Status (KPS) <80, menos de un año de diagnóstico al tratamiento, anemia, hipercalcemia, neutrofilia y trombocitosis).				
Estado funcional por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Medición de la forma en que el paciente puede llevar a cabo las tareas habituales y las actividades diarias.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Ordinal	1 a 4
Descontinuación del tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa.	Punto en el tiempo en que se suspende la administración del fármaco	Se tomará el dato del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Día (fecha)
Variables independientes					
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona al momento que se diagnostica la enfermedad	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa continua	Razón	Años

Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer
Peso	Medida del peso.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa continua	Razón	Kilogramos
Talla	Estatura o altura de las personas.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa continua	Razón	Metros
Creatinina sérica	Producto del metabolismo muscular, es excretada por los riñones y las heces. Su elevación en sangre indica alteración de la función renal.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa continua	Razón	miligramos/de cilitro
TFG (Tasa de filtración glomerular)	Se calculará a partir de Creatinina sérica con formula Crockoft Gault.	Se tomará el dato del expediente clínico	Cuantitativa continua	Razón	mililitros/minuto

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos de los pacientes se recolectaron en una hoja de cálculo de Excel 2017, posteriormente, se sometieron a una revisión de control de calidad para evaluar errores de captura. Con la base

de datos verificada, se exportó al paquete estadístico STATA versión 14, donde se realizaron todos los análisis posteriores.

Se realizó un análisis descriptivo para caracterizar a la población de estudio (objetivo específico 4), para variables cuantitativas se determinarán medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil), para variables categóricas se expresaron frecuencias absolutas y porcentajes.

La tasa de respuesta de los pacientes se expresó en porcentaje de acuerdo con las categorías de respuesta, de la misma forma se expresaron las frecuencias de toxicidades a evaluar (objetivo específico 1 y 3).

Con los datos anteriores determinamos la supervivencia global y libre de progresión (objetivo específico 2 y objetivo general) mediante el estimado de Kaplan-Meier realizando de forma gráfica y una tabla de vida por periodos mensuales. Para efectos de determinar la supervivencia libre de progresión se consideraron fallas a los pacientes que presenten progresión durante o al final del tiempo de seguimiento, y censuras a los que no presenten la progresión o se pierdan durante el seguimiento. Para efectos de la supervivencia global se consideraron fallas aquellos pacientes que presentaron muerte durante el tiempo de seguimiento o al final de este y censuras a aquellos pacientes que están vivos al final del seguimiento o se pierdan durante el seguimiento.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una hoja de recolección de datos en donde se incluirán la respuesta a las variables que utilizarán en este protocolo de investigación, en la cual se obtuvo la información por revisión de expedientes clínicos electrónicos y físicos de los pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, la cual incluye: Fecha de diagnóstico, Fecha de inicio del tratamiento, Fecha del final del tratamiento, Fecha de progresión de la enfermedad, Fecha de muerte, Tipo histológico, Dosis, Hemoglobina, Neutrófilos, Plaquetas, Tensión arterial, Estomatitis, Erupción cutánea, Diarrea, Fatiga, AST, ALT, Bilirrubina total, Bilirrubina directa, Bilirrubina indirecta, Eritrodistesestesia palmo-plantar, Estadio clínico, Riesgo, ECOG, sexo, Peso, Talla, Creatinina sérica, Tasa de filtrado glomerular calculada.

Ver anexo No. 6

RESULTADOS.

Durante el periodo de tiempo de la realización del estudio del 01 de enero de 2015 al 01 de enero de 2019 fueron atendidos un total de 38 pacientes con carcinoma renal de células no claras metastásico, de los cuales 19 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del presente protocolo. Los cuales se siguieron retrospectivamente desde la fecha de finalización del tratamiento hasta que ocurrió alguno de estos eventos: progresión, muerte o pérdida del seguimiento, la fecha de finalización del seguimiento fue el 15 de octubre de 2021. Todos los pacientes que no presentaron progresión fueron censurados en esa fecha. Respecto al objetivo general, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11.2 meses (tabla 1), y en porcentaje de 42% a 18 meses (figura 1).

Tabla 1. Tiempo (meses) de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de acuerdo con evento n=19.

Tiempo de seguimiento	Sin progresión (n=8)		Con progresión* (n=11)		p**	Total	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango		Mediana	Rango
Seguimiento a progresión	35	7.6-54.2	9.8	0.87-17.2	0.013	11.2	0.87-54.2
Seguimiento a muerte	35	7.6-54.2	14.2	0.87-81.6	0.620	26.8	0.87-81.6

*Progresión se define como:

**Valor p de prueba de rangos de Wilcoxon

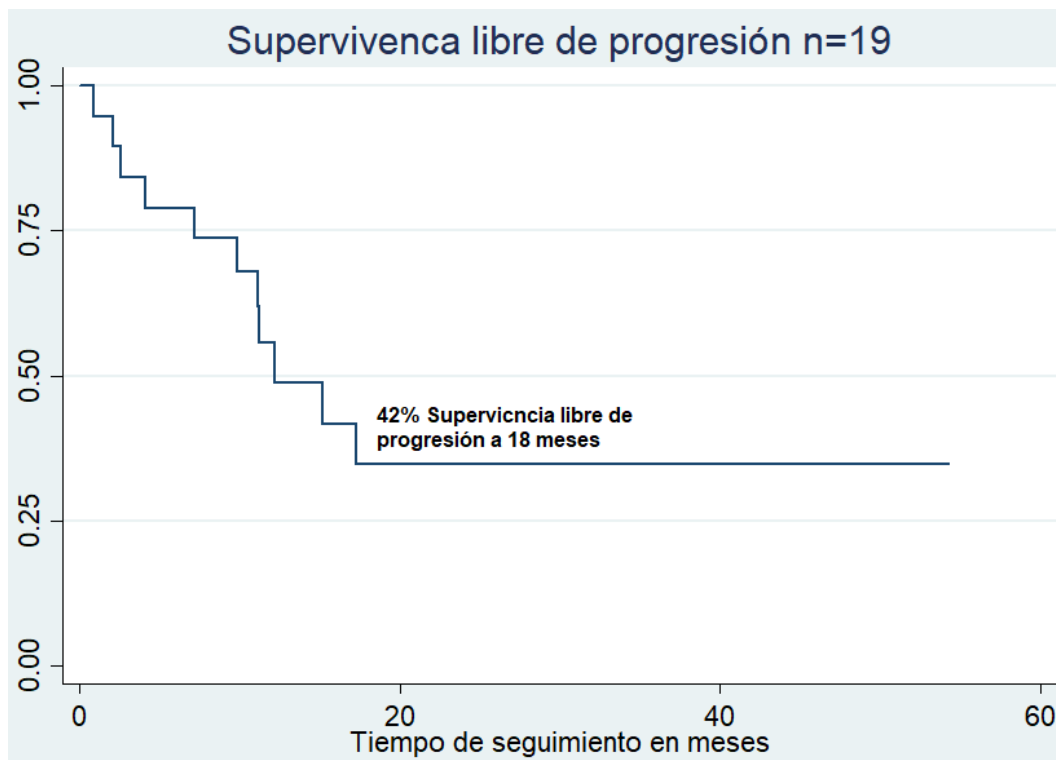


Figura 1. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio mediante el método de Kaplan Meier

De acuerdo con el sitio de metástasis, se evaluó la supervivencia libre de progresión siendo de 11% a 18 meses en aquellos con metástasis a páncreas, bazo e hígado y de 70% en aquellos con metástasis a otros sitios (figura 2).

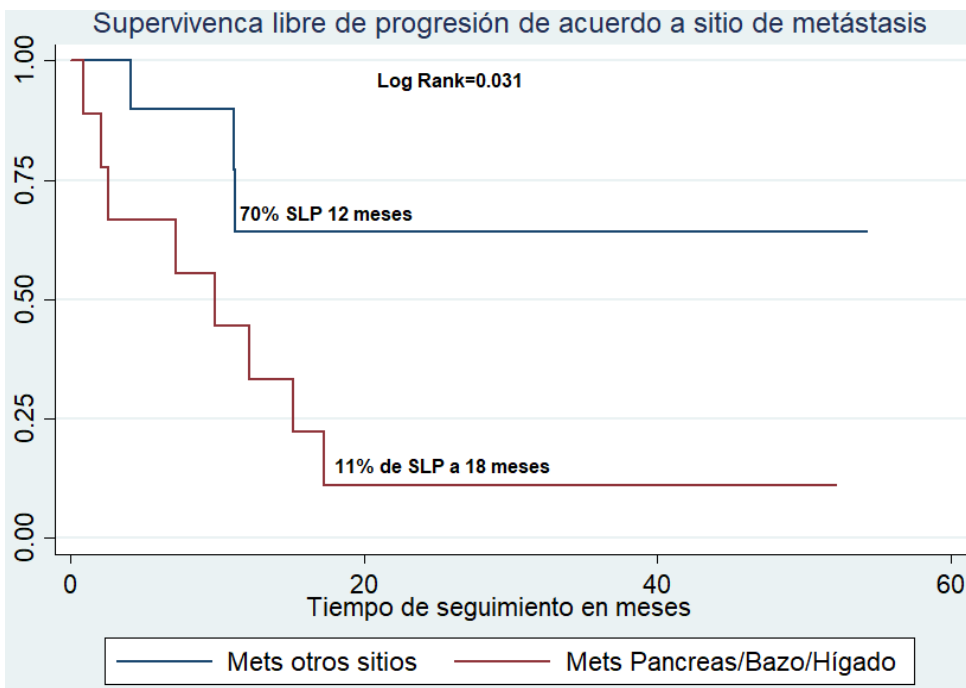


Figura 2. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio de acuerdo con sitio de metástasis mediante el método de Kaplan Meier

La supervivencia global media en este estudio se reporta en 26.8 meses, siendo de 68% a 27 meses (tabla 1 y figura 3). Respecto al sitio de metástasis a 27 meses se reporta una supervivencia global de 77% en aquellos con actividad tumoral en hígado, bazo y páncreas, y 70% a 15 meses en aquellos con metástasis en otros sitios (figura 4).

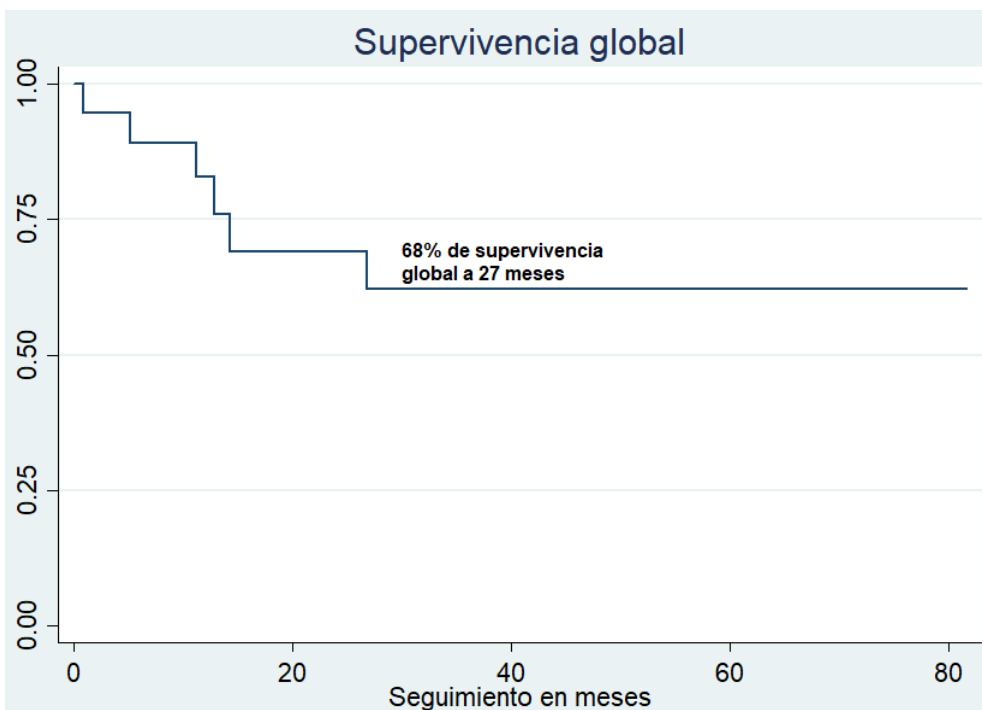


Figura 3. Supervivencia global de los pacientes del estudio mediante el método de Kaplan Meier

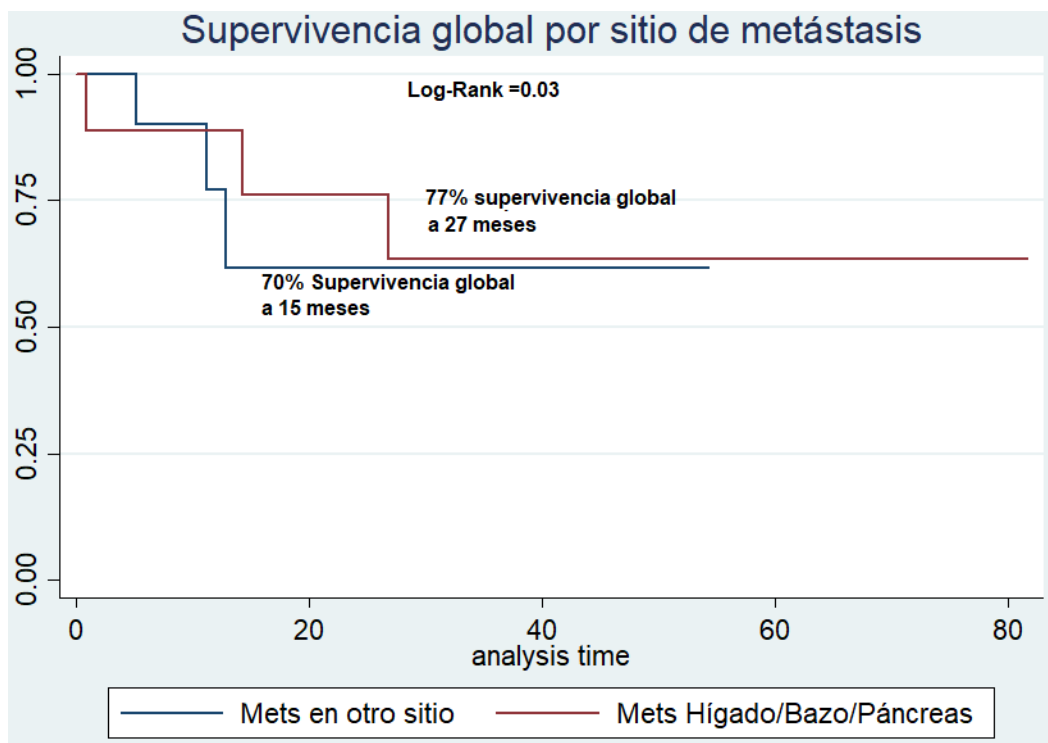


Figura 4. Supervivencia global de los pacientes del estudio de acuerdo con sitio de metástasis mediante el método de Kaplan Meier

En la tabla 2 se muestran las características clínicas de los pacientes, en la cual las medianas reportadas fueron edad de 53 años (RIC=27-74) , hemoglobina 12 g/dl, neutrófilos 1500 células/mm³, plaquetas 128 mil/ mm³, 1.6 metros de talla, 63 kg de peso, un índice de masa corporal de 24.6 kg/m², tensión arterial sistólica 110 mmHg, tensión arterial diastólica 70 mmHg, creatinina sérica 1.1 mg/dl, tasa de filtrado glomerular de 67 mL/min, el 42% fueron hombres, 57.9% mujeres, la etapa clínica inicial 10.5% etapa II, 15.8% etapa III y 73.7% etapa IV. La presencia de metástasis en un órgano fue de 63.2%, en dos órganos de 26.3% y entres órganos 10.5%. Las metástasis a hígado, páncreas y bazo represento un 47.4% y a otro sitio un 52.6%. Dentro de la clasificación de riesgo el 42.1% correspondió a riesgo favorable, el 47.4% a riesgo intermedio y 10.5% a riesgo desfavorable. Respecto al estado funcional 5.3% tuvieron ECOG 0, 68.4% ECOG 1 y 26.3% ECOG 2. La presencia de hipotiroidismo se encontró en 63.2% de los pacientes. Durante el seguimiento se reportan 31.6% de eventos de muerte. El 100% de los pacientes fue tratado con sunitinib.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes incluidos

Variable	Sin progresión (n=8)		Con progresión* (n=11)		p**	Total	
	n=8	42%	n = 11	58%		n = 19	100%
Edad, en años	54	(44-74)	50	(27-66)	0.137	53	(27-74)

Hemoglobina	13.5	(11-16)	12	(9-14)	0.042	12	(8.5-16)
Neutrófilos (miles)	1.9	(1.15-4.27)	18	(0.51-9)	0.533	1.5	(0.51-9)
Plaquetas (miles)	120	(52-319)	150	(64-450)	0.433	128	(52-450)
Talla (metros)	1.58	(1.49-1.71)	1.60	(1.48-1.83)	0.709	1.6	(1.48-1.83)
Peso (Kg)	70	(43-75)	66	(50-76)	0.200	63	(43-76)
IMC (Kg/m ²)	24.1	(17.4-26)	25.6	(19.5-29.3)	0.216	24.6	(17.4-29.3)
TAS (mmHg)	115	(90-160)	110	(100-120)	0.500	110	(90-160)
TAD (mmHg)	70	(60-90)	70	(60-80)	0.480	70	(60-90)
Creatinina sérica (mg/mL)	1.15	(0.8-1.51)	1.03	(0.76-1.82)	0.62	1.1	(0.76-1.82)
TFG (mL/mn)	67.5	(25-135)	51	(35-109)	0.967	67	(25-135)

Para todas las variables se muestra mediana y rango, * El valor p para las variables cualitativas se obtuvo del estadístico prueba de rangos de Wilcoxon. TAS=Tensión arterial sistólica TAD Tensión arterial Diastólica, TFG= Tasa de filtración glomerular calculada con Cockcroft Gault.

Tabla 2 (continuación). Características clínicas de los pacientes incluidos

Variable	Sin progresión (n=8)		Con progresión* (n=11)		p**	Total	
	n=8	42%	n = 11	58%		n=19	100%
Sexo							
Hombre	3	37.5	5	45.5	0.551	8	42.1
Mujer	5	62.5	6	54.5		11	57.9
Etapa clínica							
II	1	12.5	1	9.1	0.762	2	10.5
III	2	25	1	9.1		3	15.8
IV	5	62.5	9	81.8		14	73.7
Metástasis							
Un órgano	5	62.5	7	63.6	0.415	12	63.2
Dos órganos	3	37.5	2	18.2		5	26.3
Tres órganos	0	0	2	18.2		2	10.5
Metástasis abdominales							
Otro sitio	7	87.5	3	27.3	0.015	10	52.6
Hígado/Páncreas/Bazo	1	12.5	8	72.7		9	47.4
Riesgo							
Favorable	5	62.5	3	27.3	0.354	8	42.1
Intermedio	3	37.5	6	54.5		9	47.4
Desfavorable	0	0	2	18.2		2	10.5
ECOG							
0	0	0.00	1	9.2	0.022	1	5.3
1	8	100.0	5	45.4		13	68.4
2	0	0.00	5	45.4		5	26.3
Hipotiroidismo							
No	3	37.5	4	36.4	0.66.3	7	36.8
Si	5	62.5	7	63.7		12	63.2
Muerte							
No	8	100	5	45.5	0.017	13	68.4
Si	0	0.00	6	54.5		6	31.6
Tipo histológico							
Papilar	4	50.0	5	45.5	0.605	9	47.4
Otro**	4	50.0	6	54.5		10	52.6

Los porcentajes se muestran en columnas en los totales. * El valor p para las variables cualitativas se obtuvo del estadístico exacta de Fisher. ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group. **En esta categoría se engloban los de tipo histológico cromóforo y un solo caso de traslocación

Dentro de los subtipos histológicos 47.4% fueron papilares y 52.6% representaron a los cromóforos y tipo traslocación (un caso).

Respecto a las toxicidades, se presentó anemia grado 1 en 10.5%, grado 2 en 21.1%, neutropenia grado 1 en 21.1%, grado 2 en 10.5%, trombocitopenia grado 1 en 36.8%, grado 2 en 15.8%, estomatitis grado 1 en 21.1%, grado 2 en 21.1% y grado 3 en 21.1%. La erupción cutánea se presentó en 5.3%, la diarrea grado 1 en 47.3%, grado 2 en 15.8%, grado 4 en 5.6%. elevación de transaminasas tanto AST como ALT en un 10.5%. El síndrome de mano pie grado 1 fue de 15.8%, grado 2 21% y grado 3 5.3% (tabla 3).

Tabla 3. Toxicidades presentadas en los pacientes incluidos

Variable	Sin progresión (n=8)		Con progresión* (n=11)		p**	Total	
	n=8	42%	n = 11	58%		n=19	100%
Anemia							
Sin anemia	7	87.5	6	54.5	0.118	13	68.4
Grado 1	1	12.5	1	9.01		2	10.5
Grado 2	0	0.00	4	36.4		4	21.1
Neutropenia							
Sin neutropenia	5	62.5	8	72.7	0.311	13	68.4
Grado 1	3	37.5	1	9.1		4	21.1
Grado 2	0	0.00	2	18.2		2	10.5
Trombocitopenia							
Sin trombocitopenia	3	37.5	6	54.5	0.825	9	47.4
Grado 1	3	37.5	4	36.4		7	36.8
Grado 2	2	25.0	1	9.1		2	15.8
Estomatitis							
Sin estomatitis	4	50.0	3	27.3	0.740	7	36.7
Grado 1	1	12.5	3	27.3		4	21.1
Grado 2	2	25.0	2	18.1		4	21.1
Grado 3	1	12.5	3	27.3		4	21.1
Erupción cutánea							
No	8	100.0	10	90.9	0.579	18	94.7
Si	0	0.0	1	9.1		1	5.3
Diarrea							
Sin diarrea	1	12.5	5	45.4	0.375	6	31.6
Grado 1	5	62.5	4	36.4		9	47.3
Grado 2	2	25.0	1	9.1		3	15.8
Grado 4	0	0.00	1	9.1		1	5.6
Elevación de AST							
No	7	87.5	10	90.9	0.678	17	89.5
Si	1	12.5	1	9.1		2	10.5
Elevación de ALT							
No	7	87.5	10	90.9	0.678	17	89.5
Si	1	12.5	1	9.1		2	10.5

Síndrome de mano pie						
No	3	37.5	8	72.7	0.087	11 57.9
Grado 1	3	37.5	0	0.0		3 15.8
Grado 2	2	25.0	2	18.2		4 21.0
Grado 3	0	0.0	1	9.1		1 5.3

Los porcentajes se muestran en columnas en los totales. * El valor p para las variables cualitativas se obtuvo del estadístico exacta de Fisher. Anemia Grado 1 <10 g/dl, Grado 2 8-10 g/dl. Neutropenia Grado 1 <1500 células/mm³, Grado 2 1000-1500 células/mm³. Trombocitopenia Grado 1 >75,000/mm³, grado 2 <75000-50000 /mm³ Estomatitis grado 1 asintomáticos síntomas leves, la intervención no está indicada. Grado 2 dolor moderado o úlceras que no interfieren con la ingesta oral, se indican cambios en la dieta. Grado 3. Dolor grave, interfiere con ingesta oral. Diarrea Grado 1. Hasta 3 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento leve en el gasto de la estoma comparado al basal. Grado 2. 4 a 6 evacuaciones por día sobre lo basal, incremento moderado del gasto de la estoma comparado con lo basal, limita el cuidado instrumental. Grado 3 > 7 evacuaciones por día sobre lo basal, está indicada la hospitalización. Aumento grave en el gasto de la estoma, comparado con lo basal, limita el autocuidado. Grado 4. Consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente. Síndrome de mano pie Grado 1. Cambios mínimos en la piel o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema, hiperqueratosis) sin dolor. Grado 2. Cambios en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita actividades instrumentadas. Grado 3. Cambios graves en la piel (descamación, ampollas, sangrado, fisuras, edema o hiperqueratosis) con dolor; limita autocuidado.

Respecto a las tasas de respuesta que se encontraron en el presente estudio, la tasa control de la enfermedad fue de 91.4%, tasa de respuesta objetiva de 31.6%, de los cuales presentaron una tasa de respuesta parcial de 26.34%, respuesta completa en 5.3% de los pacientes, enfermedad estable se presentó en 52.6% de los casos. El 15.8% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de respuesta de acuerdo a estado de progresión de la enfermedad n=19.

Tiempo de seguimiento	Sin progresión (n=8)		Con progresión* (n=11)		p**	Total	
	n	%	n	%		n	%
Progresión de la enfermedad	0	0.0	3	27.3	0.342	3	15.8
Enfermedad estable	5	62.5	5	45.4		10	52.6
Respuesta parcial	2	25	3	27.3		5	26.3
Respuesta Completa	1	12.5	0	0.0		1	5.3

*Progresión de la enfermedad. Incremento de al menos 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio. En adición al incremento relativo de 20%, la suma debe demostrar un incremento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión. Enfermedad estable. Sin una disminución suficiente para calificar como respuesta parcial y sin incremento suficiente para calificar como progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros durante el tiempo de estudio. Respuesta parcial Disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales. Respuesta completa. Desaparición de todas las lesiones. Cualquier ganglio linfático con reducción en eje axial a menos de 10 mm.

**Valor p de prueba Exacta de Fisher

DISCUSIÓN

El cáncer renal ocupa el lugar número 14 de todos los tipos de cáncer en el mundo. La supervivencia a 5 años en la enfermedad metastásica es de 12 % a 5 años (1)(2). El cáncer renal de células no claras representa el 20-25% de todos los tipos de cáncer renal(3,6,32). Respecto al cáncer renal de células no claras papilar, representa del 10 al 15% de los carcinomas de células renales, siendo el subtipo más común después de los tumores de células claras. El pronóstico de estos pacientes es similar a los de células claras. El subtipo cromóforo representa 4 a 8% de los carcinomas de células renales y tiene un pronóstico más favorable que el de células claras y el papilar(6).

Respecto al tratamiento para el carcinoma renal metastásico, este consiste en manejo basado con inhibidores de tirosina cinasa anti-VEGF o inmunoterapia de acuerdo con la individualización de cada paciente. Respecto al tratamiento para el cáncer renal de células no claras existe un área de incertidumbre para el clínico, así como evidencia escasa disponible para decidir el tratamiento de estos pacientes. La mayoría de los estudios para cáncer renal excluyen aquellos de células no claras. El tratamiento que ha demostrado mayor beneficio respecto a la supervivencia libre de progresión es el sunitinib. De los estudios existentes para carcinoma renal de células no claras, en caso de los estudios ASPEN y ESPN muestran una supervivencia libre de progresión de 6.1 y 7.2 meses, supervivencia global en el análisis final de 16.2 y 14.9 meses. el estudio PANORAMA fase 2 de tratamiento con pazopanib reporta una supervivencia libre de progresión de 15.9 meses, supervivencia global de 17.3 meses. En el reporte de la base de datos del IMDC con 377 casos de cáncer renal de células no claras la mediana de supervivencia global reportada es de 15.7 meses. Con Cabozantinib se reporta supervivencia libre de progresión de 7 meses (14,17). El estudio RECORD-3 de 2017, incluyó 35 pacientes con carcinoma renal de células no claras en tratamiento en primera línea con sunitinib, sin embargo no reporta supervivencia libre de progresión en únicamente pacientes con células no claras específicamente (33).

En el año 2020 se publicó el estudio CESAR, un estudio 2a, prospectivo en el cual se incluyeron a 22 pacientes y se aleatorizaron a recibir temsirolimus o sunitinib en primera línea, histología predominantemente papilar. Se reporta una tasa de control de la enfermedad de 58% con temsirolimus y 90% con sunitinib y SLP de 9.3 meses versus 13.2 meses a favor de sunitinib (34). Entre todos estos estudios comentados, cabe resaltar que algunos de ellos son análisis retrospectivos, de un solo brazo, con menos de 108 pacientes incluíros fase 2, la supervivencia

libre de progresión va de 6 a 9 meses y las tasas de respuesta menores a 20%, con una supervivencia global de 15 meses aproximadamente (32).

Respecto a la supervivencia libre de progresión en nuestro estudio reportamos una media de 11.2 meses siendo superior a lo reportado en los estudios hechos en este grupo de pacientes en manejo con sunitinib. Esto puede deberse al número de pacientes incluidos en el estudio y que algunos presentaron supervivencias prolongadas. Respecto a las tasas de respuesta y supervivencia global, se asemejan a lo reportado en la literatura.

Los hallazgos en este estudio son relevantes ya que se observa beneficio en la supervivencia del tratamiento de estos pacientes con inhibidor de tirosina cinasa, en este caso con sunitinib en contexto metastásico de primera línea en pacientes con cáncer renal de células no claras metastásico.

Como fortalezas de nuestro estudio tenemos que el número de pacientes es considerable, de acuerdo con la baja prevalencia de esta histología en el mundo y a lo reportado en la literatura con lo que se han realizado los demás estudios en este contexto.

Como debilidades principalmente que es un estudio retrospectivo y que algunos pacientes no lograron continuar el seguimiento.

CONCLUSIONES

La supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal de células no claras metastásico tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea es de 11.2 meses.

La tasa de respuesta objetiva fue de 31.6% y la tasa de control de la enfermedad fue de 91.4%.

La supervivencia global media fue de 26.8 meses.

Las toxicidades más frecuentes reportadas en este estudio fueron diarrea grado 1, trombocitopenia grado 1, anemia grado 2, neutropenia grado 1 y estomatitis grado 1 las cuales fueron controladas adecuadamente con sintomáticos y no afectaron con la continuidad del tratamiento.

ASPECTOS ÉTICOS. El presente protocolo se realizó con la normativa de la ley general de salud vigente en México y tomando en cuenta con los principios éticos del informe Belmont los cuales son: respeto por las personas, beneficencia y justicia, y la declaración de Helsinki, el presente estudio evaluara expedientes médicos por lo que no requiere carta de consentimiento informado, sin embargo se sometió a la evaluación del comité de investigación y ética en investigación de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Oncología Del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos recabados se mantuvieron en confidencialidad. Es un estudio sin riesgo, según la Ley General de Salud como se refiere en el Artículo 17, categoría I: “investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”(35).

Por ser un estudio retrospectivo, no existieron riesgos para la población estudiada, debido a que no se realizó ninguna intervención y los beneficios serán reflejados en pacientes futuros por el conocimiento que se obtenga con esta investigación. De esta forma se considera que el beneficio potencial es mayor que el riesgo.

El equipo de investigación se comprometió a no publicar datos personales por ningún medio y a no revelar la identidad de sujetos de investigación en ninguna circunstancia y en ninguna publicación científica, sea por escrito, digital o conferencia que surja del presente estudio. Con respecto al manejo de la información recabada, se identificó a los pacientes en la hoja de recolección de datos y en la base de datos para el análisis estadístico, únicamente con las iniciales del paciente y un número de folio, los cuales, en una segunda lista, en archivo de Excel estuvieron ligados al Número de Seguridad Social, esta segunda lista, permaneció en poder exclusivamente del investigador principal. La base de datos fue guardada en una memoria USB protegida con contraseña la cual únicamente conocieron los investigadores, la memoria USB fue guardada bajo llave en poder del investigador principal.

Consentimiento informado. Debido a que es un estudio retrospectivo, no se requirió de consentimiento informado.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos. Investigador Principal:

- Dra. Ana Elena Martin Aguilar, Medico de base adscrito al Hospital de Oncología de CMN SXXI

Investigadores Asociados:

- Dr. Samuel Rivera Rivera Oncólogo Médico adscrito al IMSS
- Dr. en C. en Epidemiología Miguel Trujillo Martínez. Médico Familiar en HGZ c/MF No 7 Delegación Morelos
- Dra. Aslhie Oyuki Orzuna Vázquez. Médico Residente de segundo año de la especialidad de Oncología Médica UMAE HOCMNSXII

Para este protocolo fueron necesarios la revisión de expediente clínico electrónico, sistema de informática de la unidad hospitalaria, equipo de cómputo de escritorio y portátil, con el programa de Microsoft Excel y software estadístico STATA versión 14 para la recolección y análisis de datos.

Recursos económicos:

- Este proyecto no contó con ningún tipo de patrocinio o financiamiento externo.
- Recursos propios del investigador y colaboradores.

Factibilidad:

- La realización del protocolo es factible, debido a que en el hospital contamos con los pacientes, la información de los expedientes clínicos y el tiempo necesario para llevar a cabo la generación del conocimiento al cual se quiere llegar.

Conflicto de intereses: El estudio será financiado por los investigadores sin ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blair Bumgarner. Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health Building [Internet]. 2020. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
2. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Cancer Today. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Hancock SB, Georgiades CS. Kidney Cancer. *Cancer J (United States)*. 2016;22(6):387–92.
4. Lee CH, Motzer RJ. Kidney cancer in 2016: The evolution of anti-Angiogenic therapy for kidney cancer. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(2):69–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.194>
5. Turajlic S, Swanton C, Boshoff C. Kidney cancer: The next decade. *J Exp Med*. 2018;215(10):2477–9.
6. Sánchez P, Calvo E, Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: Is there a gold standard? *Anticancer Drugs*. 2011;22(SUPPL. 1):9–14.
7. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading Systems in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2007;177(2):430–6.
8. Fuhrman SA. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655–63.
9. Schmolli H-J. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. *Ann Oncol*. 2003;14(2):345.
10. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(3):426–36.
11. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591–7.
12. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised

controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2404–15.

13. Grünwald V, Powles T, Choueiri TK, Hutson TE, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: Study design and rationale. *Futur Oncol*. 2019;15(9):929–41.
14. Andrew J Armstrong, Susan Halabi, Tim Eisen, Samuel Broderick, Walter M Stadler, Robert J Jones, Jorge A Garcia, Ulka N Vaishampayan, Joel Picus, Robert E Hawkins, John D Hainsworth, Christian K Kollmannsberger, Theodore F Logan, Igor Puzanov, Lisa M Pick DJG. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non- clear-cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open- label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;176(3):139–48.
15. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN). *Physiol Behav*. 2017;176(5):139–48.
16. Vaishampayan U. Evolving Treatment Paradigms in Non-clear Cell Kidney Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(1).
17. Chanzá NM, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA U. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2019 April ; 20(4) 581–590. 2019;176(12):139–48.
18. Lee JB, Park HS, Lee HJ. Temsirolimus in Asian Metastatic / Recurrent Non-clear Cell Renal Carcinoma. 2019;51(4):1578–88.
19. Guevremont C, Jeldres C, Karakiewicz PI, Mija FI. Sorafenib in the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Curr Oncol*. 2009;16(S1):27–32.
20. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):127–31.
21. A PL, Ocampo R, Royal LE, Patricia DRA, Esteban C, Ortiz AV, et al. (GAMO) Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología. 2007;
22. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin*

Oncol. 2002;20(9):2376–81.

23. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. Consortium prognostic model : a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;14(2):141–8.
24. Nizar CSMMCTBATKC and. Systemic Therapy for Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Recent Progress and Future Directions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2 [Internet]. 2011;25(4):853–69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
25. Hartmann J, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. *Curr Drug Metab*. 2009;10(5):470–81.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
27. Liao, Jason, J. Z. Analysis of progression-free survival in oncology trials: Some common statistical issues. *Pharm Stat* [Internet]. 2007;9(August 2007):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19499510>
28. Frank Fleischer*,† BG-M and EB. A statistical model for the dependence between progression-free survival and overall survival. *Stat Med*. 2009;28(July):4267–78.
29. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1642–9.
30. Barua SK, Singh Y, Baruah SJ, T.P. R, Bagchi PK, Sarma D, et al. Predictors of Progression-Free Survival and Overall Survival in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Single-Center Experience. *World J Oncol*. 2019;10(2):101–11.
31. de Velasco G, McKay RR, Lin X, Moreira RB, Simantov R, Choueiri TK. Comprehensive Analysis of Survival Outcomes in Non–Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Treated in Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017;15(6):652-660.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2017.03.004>
32. Geynisman DM, Plimack ER. Systemic Therapy for Advanced Non–clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Slow but Definite Progress. *Eur Urol* [Internet]. 2021;80(2):171–3. Available

from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.04.031>

33. Knox JJ, Barrios CH, Kim TM, Cosgriff T, Srimuninnimit V, Pittman K, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1339–45.
34. Bergmann L, Grünwald V, Maute L, Grimm MO, Weikert S, Schleicher J, et al. A Randomized Phase IIa Trial with Temsirolimus versus Sunitinib in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Intergroup Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal C. *Oncol Res Treat*. 2020;43(7–8):333–9.
35. Unión C de diputados del HC de la. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley Gen Salud* [Internet]. 1987;DOF 02-04-:1–31. Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Reglamentos.aspx>
36. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Sep 21;17(8):2530–40.
37. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, Alshahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019;12(3):728–36.

ANEXOS

Anexo 1. ESTADIFICACIÓN DE ACUERDO AL AMERICAN JOINT COMITTEE ON CANCER⁽⁹⁾

T	N	M	Estadio clínico
T2	N0	M0	I
T1	N0	M0	II
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N0	M0	III
T3	N1	M0	III
T4	CUALQUIER N	M0	IV
CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1	IV

Etapa	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	NX,N0-N1	M0
IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo 2. CRITERIOS DE MOTZER, MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (36)

Criterios clínicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Karnofsky <80% 2. Ausencia de nefrectomía previa
Criterios de laboratorio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina menor al límite inferior normal. 2. Calcio sérico >10. 3. DhI > 1.5 veces el límite superior normal.

0 factores. Riesgo favorable. Supervivencia media de 20 meses.

1-2 factores. Riesgo intermedio. Supervivencia media de 10 meses.

≥ 3 factores. Riesgo pobre. Supervivencia media de 4 meses.

Anexo 3. CRITERIOS DE HENG. IMDC (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database

Consortium)⁽²³⁾

CRITERIOS CLÍNICOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Karnofsky <80% 2. Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio el tratamiento < 1 año
CRITERIOS DE LABORATORIO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina menor al límite inferior normal 2. Calcio sérico mayor al límite superior normal 3. Cuenta de neutrófilos mayor al límite superior normal 4. Cuenta de plaquetas mayor al límite superior normal.

Respecto a estos criterios clínicos para pronóstico, se otorga un punto por cada criterio presente.

0 puntos: riesgo bajo (pronóstico favorable)

0-2 Puntos: riesgo intermedio

>3 puntos: riesgo alto (pronóstico desfavorable)

Anexo 4 Criterios RECIST ⁽²⁶⁾

	RECIST 1.1
Lesiones medibles tamaño mínimo	TAC 10 mm. Clínicamente 10 mm.
Carga global del tumor	5 lesiones (2 por órgano)
Respuesta completa.	Desaparición de todas las lesiones. Cualquier ganglio linfático con reducción en eje axial a menos de 10 mm. (26)
Respuesta parcial.	Disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.
Progresión de la enfermedad	Incremento de al menos 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio. En adición al incremento relativo de 20%, la suma debe demostrar un incremento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.
Enfermedad estable.	Sin una disminución suficiente para calificar como respuesta parcial y sin incremento suficiente para calificar como progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros durante el tiempo de estudio.

Anexo 5. CLASIFICACION DEL ESTADO FUNCIONAL DE ACUERDO AL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (37)

Grado ECOG	Características
0	Asintomático, completamente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actividades previo a la enfermedad sin restricción.
1	Restringido en actividad física extenuante, pero deambula y es capaz de llevar a cabo trabajo de naturaleza sedentaria, como trabajo del hogar o de oficina
2	Deambula y es capaz de todas su actividades de autocuidado, pero incapaz de llevar a cabo actividades laborales. Se encuentra activo más del 50% del tiempo que pasa despierto.
3	Capaz solamente de autocuidado de forma limitada, confinado a cama o silla más del 50% del tiempo que pasa despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede llevar a cabo ninguna de sus actividades de autocuidado. Totalmente confinado a cama o silla.
5	Muerte

Anexo 7.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-INVESTIGADORES/AS


Ciudad de México, a 06 de agosto de 2021

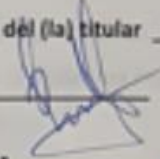
Yo Ana Elena Martín Aguilar investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación con el protocolo No. pendiente


Titulado: Supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal de células no claras metastásico tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea en el hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.


Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Nombre y firma autógrafa del (la) titular Dra. Ana Elena Martín Aguilar 

Dr. Samuel Rivera Rivera 

Dr. Miguel Trujillo Martínez  MIGUEL TRUJILLO M.

Dra. Asihie Oyuki Orzuna Vázquez 

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO: Revisor(a) De
Expedientes Clínicos/Otros)**

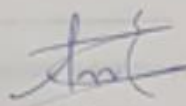
Yo, Ana Elena Martin Aguilar, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio Supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal de células no claras metastásico tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea en el hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI y cuyo(a) investigador(a) responsable es Ana Elena Martin Aguilar.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Ana Elena Martin Aguilar

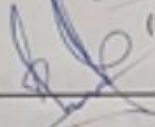
(Nombre)


(Firma)

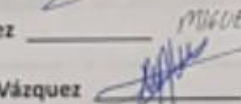
06 de agosto 2021

(Fecha)

Dr. Samuel Rivera Rivera

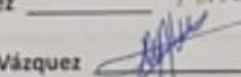


Dr. Miguel Trujillo Martínez



MIGUEL TRUJILLO M.

Dra. Asihie Oyuki Orzuna Vázquez



1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica".

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
 HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
 CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
 COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. "El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante".

Título del Proyecto:

Supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal no de células claras metastásico tratados con inhibidor de tirosina cinasa en primera línea en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Registro: _____

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Ana Elena Martín Aguilar

Domicilio: AVENIDA CUAUHTÉMOC 330, COLONIA DOCTORES

Teléfono: 55 2898 2540

Correo electrónico: ana_em@hotmail.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de generar conocimiento de relevancia médica para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: edad, sexo, diagnóstico, tratamiento, toxicidades, datos de laboratorio, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: estado de salud presente y futura.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de

seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: Que en todos los documentos y bases de datos no será utilizado su nombre o número de seguridad social, sino que usted será identificado con un número de folio y sus iniciales los cuales podrán ligarse a su información personal únicamente por el investigador responsable el cual resguardará bajo llave en todo momento todos los datos de este estudio.


Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a él/la Investigador(a) Responsable Dra. Ana Elena Martín Aguilar, de la UMAE Hospital de Oncología CMN siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc número 330, colonia doctores, CP 06720, delegación Cuauhtémoc, teléfono 55 2898 2540, correo electrónico ana_em@hotmail.com o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. María Guadalupe Jazmín de Anda González, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comité.eticaonco@gmail.com. Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales no será compartida por personas distintas a esta institución.

Declaración de conformidad

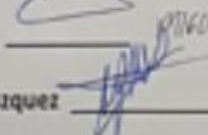
Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

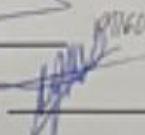
En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular Dra. Ana Elena Martín Aguilar 

Dr. Samuel Rivera Rivera 

Dr. Miguel Trujillo Martínez 

Dra. Asihie Oyuki Orzuna Vázquez 

FECHA: 06 de agosto 2021