



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital Médica Sur

Impacto del Horario de Administración de
Inmunoterapia en la Supervivencia Global de
Pacientes con Cáncer Renal Metastásico Tratados
en Médica Sur

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA
Andrés Mauricio Arroyave Ramírez

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Daniel Motola Kuba

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 2023.



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mi mamá Olga Lucia, mi papá Andrés y mi hermana Nutria. Lo logramos; todo el esfuerzo valió la pena. Agradezco con amor cada día extrañándonos y cada bendición a la distancia.

A mi esposa, Verónica, siempre presente con todo su amor. Cada abrazo de aliento y cada mirada optimista me impulsan a intentar ser mi mejor versión. Deseo que cada día tengas razones para estar orgullosa de mi.

A Tinto, compañero incondicional que siempre sabe estar para mí, viéndome a través de los ojos del alma. Tu resiliencia y capacidad de adaptación me inspiran y me alegran todos los días.

A mis maestros, por convertirse en mi mejor guía y ejemplo. No pude haber elegido mejor escuela.

ÍNDICE

I. INVESTIGADORES	4
II. SEDE	4
III. ANTECEDENTES	4
IV. MARCO DE REFERENCIA	7
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
VI. JUSTIFICACIÓN	14
VII. OBJETIVOS	14
VIII. HIPÓTESIS	15
IX. DISEÑO	16
X. MATERIALES Y MÉTODOS	16
XI. VALIDACIÓN DE DATOS	19
XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
XIII. RESULTADOS	21
XIV. DISCUSIÓN	29
XV. CONCLUSIONES	34
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

I. INVESTIGADORES.

Investigador Responsable:

Dr. Daniel Motola Kuba.

Departamento de Oncología Médica Fundación Clínica Médica Sur.

Investigador Principal:

Andrés Mauricio Arroyave Ramírez.

Médico Residente de Oncología Médica Hospital Médica Sur.

II. SEDE.

Centro Oncológico “Diana Laura Rojas de Colosio”, Hospital Médica Sur.

III. ANTECEDENTES.

Según la OMS, el cáncer se define como un “conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo y/o se propagan a otros órganos” (1). Es una enfermedad compleja y devastadora que representa una carga significativa para la salud pública en todo el mundo, correspondiendo actualmente a la segunda causa de muerte a nivel global (1). De acuerdo con reportes del Observatorio Mundial GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), en 2020 se presentaron 18 094 716 nuevos casos de cáncer y 9 894 402 muertes relacionadas a este diagnóstico (2). En el contexto nacional,

según la misma fuente, hubo 186 746 nuevos casos y 89 172 muertes relacionadas a cáncer durante ese periodo de tiempo (2).

Uno de los tipos de cáncer más relevantes es el cáncer de riñón, ya que dada su capacidad metastásica deriva en grandes desafíos clínicos. El subtipo histológico más común corresponde al carcinoma renal de células claras, presente en el 70% a 80% de los casos (3). Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, convirtiéndolo en un importante problema de salud a nivel global. Según GLOBOCAN, en el año 2020 se estimaron alrededor de 431 000 nuevos casos de cáncer renal y aproximadamente 179 000 muertes relacionadas en todo el mundo (2); en congruencia con lo descrito por Capitanio et al en 2019 (4). De igual forma, según información de este mismo organismo, en México se reportaron 5 925 nuevos diagnósticos y 3 083 muertes asociadas a esta neoplasia, constituyendo el undécimo cáncer en incidencia y el décimo en mortalidad (2). La incidencia y la carga de la enfermedad metastásica varían considerablemente en todo el mundo, debido a diferencias en detección temprana, acceso a la atención médica y factores de riesgo asociados. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes en México son diagnosticados con enfermedad metastásica (5).

La enfermedad afecta principalmente a adultos mayores, con una edad promedio de diagnóstico alrededor de los 64 años, y es más común en hombres (relación hombre mujer 2:1). Varios factores de riesgo se han asociado con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer renal, incluyendo el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la exposición ocupacional a ciertos productos químicos como tricloroetileno (6). De entre estos, el consumo de tabaco constituye el factor más relacionado con el desarrollo de cáncer renal,

con una razón de riesgo de 1.35 para aquellos individuos con un índice tabáquico >20 paquetes/año comparados con los que nunca fumaron (7). Además, se han identificado ciertas variantes genéticas y síndromes hereditarios, como el síndrome de Von Hippel-Lindau y el síndrome de carcinoma renal hereditario, que se relacionan en total con cerca del 4% de todos los casos (6).

El abordaje terapéutico varía de acuerdo con la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. El tratamiento de elección para el cáncer renal no metastásico se basa en la cirugía, específicamente la nefrectomía parcial o radical, dependiendo de la extensión del tumor y la intención de preservación de la función renal. La cirugía constituye la principal estrategia para lograr el control local de la enfermedad y proporcionar una oportunidad de curación. En algunos casos seleccionados se puede considerar la ablación por radiofrecuencia o la crioterapia como alternativas en pacientes con tumores pequeños y localizados (8). Adicionalmente se han investigado estrategias adyuvantes para mejorar los resultados, disminuyendo el riesgo de recurrencia. En este contexto el Pembrolizumab ha mostrado beneficio como terapia adyuvante, en relación con mayor supervivencia libre de enfermedad, según los resultados del estudio KEYNOTE 564 (9). El Sunitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI), también es una opción de manejo postquirúrgico, aunque la evidencia es menos contundente (10).

El tratamiento de la enfermedad metastásica en el cáncer renal es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. A pesar de los avances de los últimos años, la presencia de metástasis se asocia a un pronóstico desfavorable en comparación con la enfermedad localizada, con una supervivencia global (SG) a 5 años de 17% vs 90% (11). Las opciones terapéuticas se fundamentan en una

combinación individualizada de cirugía, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia. El manejo sistémico cobra definitivamente mayor relevancia en este escenario clínico, constituyendo actualmente el uso de inhibidores de punto de control inmunológico (ICI) como Pembrolizumab, Nivolumab o Ipilimumab la piedra angular del tratamiento de estos pacientes (12). Estos medicamentos, a través de la interacción con diversos receptores celulares, estimulan a las células efectoras inmunes para que actúen contra las células tumorales. Uno de los primeros trabajos que documentó el beneficio de la inmunoterapia en cáncer renal fue el CheckMate214, que mostró mayor SG con la combinación de Nivolumab e Ipilimumab que con el uso de Sunitinib en monodroga en pacientes con carcinoma renal de células claras avanzado (13). Posteriormente, el estudio KEYNOTE-426 encontró mayores SG, supervivencia libre de enfermedad y tasa de respuesta objetiva con la administración de Pembrolizumab y Axitinib comparada con Sunitinib (14). En esa misma línea de ideas, en años subsecuentes se publicaron los resultados de varios estudios más que confirmaron la eficacia de la combinación de medicamentos de inmunoterapia con TKI, alcanzándose tasas de respuesta de aproximadamente 60%, SG a 24 meses de cerca del 80% y medianas de supervivencia libre de enfermedad de hasta 24 meses (15, 16).

IV. MARCO DE REFERENCIA.

El cáncer renal corresponde a una de las neoplasias más importantes en el contexto de la oncología mundial y nacional (2). En la enfermedad avanzada, los medicamentos de inmunoterapia en combinación con TKI constituyen la principal y más moderna línea de tratamiento (12). Como se mencionó, la inmunoterapia,

en términos generales, corresponde a un amplio grupo de medicamentos que estimulan la respuesta inmune citotóxica contra las células neoplásicas.

A pesar de que algunos pacientes presentan resultados impresionantes, la respuesta a los inhibidores de punto de control inmunológico (ICI) en el contexto del cáncer renal avanzado es heterogénea. Hoy en día no disponemos de algún biomarcador que de manera eficiente permita determinar qué población se beneficiará de la administración de estos medicamentos; si bien se ha podido establecer que algunas características clínicas como un adecuado estado funcional y niveles normales de calcio, hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, se relacionan con mejores desenlaces (17). Por esta razón en el último tiempo se han llevado a cabo múltiples investigaciones para dilucidar los factores que pueden influir en la eficacia de la inmunoterapia. En este contexto ha surgido un interés creciente en comprender si el horario de infusión de los ICI puede influir en la supervivencia de los pacientes con cáncer renal. Aunque la información es limitada, la mayoría de los trabajos publicados sugieren que los pacientes que reciben la mayor parte de las aplicaciones de inmunoterapia en la mañana tienen una mayor SG en comparación con aquellos que reciben el tratamiento predominantemente en la tarde.

La evidencia inicial del impacto en los desenlaces oncológicos del horario de administración de los tratamientos inmunológicos proviene de estudios preclínicos donde se reportaron mejores respuestas y menor toxicidad asociada al manejo con IL-2 e interferón (IFN) alfa cuando se utilizó bajo una pauta basada en el ritmo circadiano (18, 19, 20). Uno de estos análisis, por ejemplo, documentó que la aplicación de IFN a modelos murinos con melanoma cuatro horas después del inicio de un estímulo lumínico produjo la máxima actividad antitumoral (18).

Hallazgos similares han sido reportados en estudios fase I-II en humanos. Uno de los más representativos incluye, justamente, pacientes con cáncer renal metastásico refractarios a múltiples tratamientos sistémicos que recibieron IL-2 en diferentes horarios. Luego de un seguimiento de 16 meses, aquellos pacientes que recibieron el medicamento hacia la segunda mitad del día (13:00-21:00) exhibieron una menor SG (21). Adicionalmente varios trabajos han reportado una mayor respuesta a la vacunación matutina comparada con la vespertina o nocturna, evidenciándose concentraciones mayores de anticuerpos y citoquinas en los pacientes que recibieron la inoculación en horas de la mañana (22, 23). Este cuerpo de evidencia, en conjunto, respalda la hipótesis de que existe un potencial beneficio de administrar temprano las terapias que se basan en la optimización de la respuesta inmunológica, como es el caso de los ICI.

En línea con los hallazgos referidos, un estudio clínico llevado a cabo en 299 pacientes con melanoma encontró que los pacientes que recibieron menos del 20% de la terapia tarde (después de las 16:30) mostraron una mayor SG en comparación con aquellos que la recibieron en su mayoría en horas de la tarde, con relación a un aumento del riesgo de muerte de 1.8 veces (24). En el presente año, dos trabajos presentados en la plenaria de Uro-oncología de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) encontraron una asociación similar del horario de administración de la inmunoterapia en el contexto de pacientes con cáncer renal metastásico. En el póster de Dizman et al, que incluyó 145 pacientes; los individuos que recibieron la mayoría de las dosis antes de las 16:30 presentaron mayor TRO (32.7% vs 25%), mayor tiempo a falla del tratamiento (8.3 meses vs 4.4 meses), y mayor SG (46.3 meses vs 41.7 meses). Después de un análisis multivariado se determinó que el horario de infusión tardío se asoció

a un riesgo de falla al tratamiento 1.55 veces mayor. (25). Por su parte en el análisis de Fernández-Mañas et al, en el subgrupo de pacientes tratados en segunda línea con inmunoterapia, los pacientes que recibieron $\geq 20\%$ de las infusiones después de las 16:30, presentaron un menor tiempo a tratamiento subsecuente (6.3 meses vs 10.5 meses) y una peor SG (16.9 meses vs 56.1 meses). Se concluyó que por cada incremento de 10% en el porcentaje de dosis de inmunoterapia recibidas después de las 16:30 existía un aumento muy significativo del riesgo de muerte del 16% (26).

Varios mecanismos potenciales podrían explicar la influencia del horario de infusión de la inmunoterapia en la supervivencia de los pacientes con cáncer renal. El trasfondo de todos ellos se centra en la relación de múltiples procesos fisiológicos con el ritmo circadiano, un sistema biológico interno que regula las funciones de la economía corporal en un ciclo de aproximadamente 24 horas, influenciado por factores como la luz solar y los patrones de sueño-vigilia. Se ha demostrado que el ritmo circadiano influye en la función inmunológica y la respuesta del sistema inmune a la inmunoterapia. La expresión de genes relacionados con dicha respuesta y de aquellos que codifican moléculas de puntos de control inmunológicos como PD-1 y CTLA-4, puede variar a lo largo del día, lo que podría influir en la eficacia del tratamiento. (27, 28). Igualmente, varios estudios han demostrado que la síntesis de citoquinas, moléculas de señalización importantes para la comunicación entre las células del sistema inmune, tales como interferón-gamma (IFN- γ), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), sigue un patrón circadiano (28, 29). Así mismo se ha observado que la actividad de las células inmunes exhibe este mismo comportamiento. Estudios han demostrado que la función de las células T y las

células asesinas naturales (NK), que son cruciales en la respuesta inmunitaria antitumoral, puede variar dependiendo del momento del día. La actividad y proliferación de los linfocitos T muestra niveles máximos durante el día y mínimos durante la noche, similar a las células NK que exhiben una mayor capacidad de lisis tumoral durante las primeras horas del día (28, 30, 31). En general el nadir de LT CD4+ y CD8+ en sangre se produce hacia las 16:00, correspondiendo el periodo de la tarde y noche a un estado de menor capacidad de generación de respuesta inmune adaptativa (30). La administración de la inmunoterapia en un momento en el que las células están más activas y receptivas podría potencialmente mejorar la respuesta inmunológica y, en última instancia, la supervivencia de los pacientes.

Otro factor sugerido está relacionado con la farmacocinética de los medicamentos de inmunoterapia utilizados, dado que algunos fármacos tienen una absorción, distribución, metabolismo y eliminación que varían a lo largo del día. Dicha variación puede estar influenciada directamente por el ciclo circadiano de la economía corporal, a través de la modificación en la actividad de las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de los fármacos, cambios en la concentración de transportadores y oscilaciones en el flujo sanguíneo hacia el parénquima hepático y renal (32). Finalmente, otras hipótesis relacionadas con la influencia del horario de tratamiento en los desenlaces de los pacientes tratados con inmunoterapia incluyen la regulación circadiana de procesos de reparación del ADN, liberación de hormonas inmunomoduladoras como el cortisol, y la composición y actividad metabólica de la microbiota del tracto gastrointestinal (28, 31, 33). Estos mecanismos son complejos y aún están siendo investigados.

Aunque se han realizado estudios internacionales que han demostrado una posible asociación entre el horario de infusión de la inmunoterapia y la supervivencia de los pacientes con cáncer renal, no existen investigaciones específicas en la población mexicana. Este ejercicio proporcionará información relevante para la toma de decisiones y la implementación de estrategias terapéuticas en el país, ya que podrían guiar a los profesionales de la salud en la elección del horario óptimo de infusión de la inmunoterapia de los pacientes con cáncer renal en México.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer renal constituye un diagnóstico de suma relevancia en el contexto mexicano, dada la carga de morbilidad asociada, que lo ubica dentro de las diez primeras causas de muerte por cáncer en el país. El tratamiento de la enfermedad en estadio metastásico se fundamenta en la administración de inmunoterapia mediante esquemas que incluyen la combinación de dos medicamentos con este mecanismo de acción, o un fármaco inhibidor de punto de control inmunológico asociado a un inhibidor de tirosin-quinasa (TKI). Algunas características clínicas se han asociado con mayor beneficio de la administración de inmunoterapia en este escenario; no obstante, actualmente no contamos con biomarcadores o factores predictivos lo suficientemente eficientes para optimizar y priorizar el manejo de los pacientes, en el entendido que son medicamentos de alto costo y su uso constituye una carga significativa para los sistemas de salud o para los propios individuos. Dada esta deficiencia en la selección de los pacientes, en los últimos años la comunidad médica ha procurado la búsqueda de estrategias que permitan optimizar los resultados clínicos en relación con esta

modalidad terapéutica. Es así como recientemente varias publicaciones han puesto de relieve el potencial beneficio de administrar la inmunoterapia en función de la influencia del ciclo circadiano en la actividad del sistema inmune. Se ha observado que en horas de la mañana la respuesta frente a diversos estímulos inmunogénicos alcanza su mayor nivel, a expensas específicamente de una mayor actividad de células presentadoras de antígenos y linfocitos T. En el contexto particular de pacientes con cáncer renal tratados con inmunoterapia, se ha documentado que aquellos que reciben la mayoría de sus aplicaciones temprano (<20% después de las 16:30), exhiben una mayor supervivencia global, en contraste con los individuos que reciben una mayor proporción de su tratamiento más tarde. En México no existe ningún trabajo que aporte información a este respecto. Poder determinar el impacto puntual del horario de administración de los medicamentos de inmunoterapia se justifica entonces en la necesidad de poder formular estrategias prácticas y de fácil aplicación que deriven en la obtención de mejores resultados para los pacientes con cáncer renal de México. De comprobarse que en nuestra población la administración matutina de los inhibidores de punto de control inmunológico deriva en mejores desenlaces de supervivencia, la asignación de dicho horario para la infusión de estos medicamentos constituiría una práctica fácilmente implementable, sin ningún costo adicional asociado y con impacto directo en el pronóstico de nuestros pacientes. Así mismo, un resultado favorable en nuestra investigación abriría la puerta al análisis del comportamiento de estas mismas variables en el contexto de otras patologías oncológicas, y podría servir así mismo como insumo y justificación para el diseño de ensayos prospectivos que redunden en evidencia de mayor calidad.

VI. JUSTIFICACIÓN.

Como se ha mencionado, el cáncer renal representa uno de los tipos de cáncer más importantes desde el punto de vista de la salud pública nacional, dado que se constituye como la décima causa de muertes asociadas a un diagnóstico oncológico. De tal suerte que resultan pertinentes y necesarios todos los esfuerzos que propendan la búsqueda de estrategias que redunden en mejores resultados para estos pacientes. Aunque se han realizado estudios internacionales que han demostrado una posible asociación entre el horario de infusión de la inmunoterapia y la supervivencia de los pacientes con cáncer renal, es fundamental llevar a cabo investigaciones específicas en la población mexicana. Esta necesidad se fundamenta en la posibilidad de obtener información relevante para la toma de decisiones y la implementación de estrategias terapéuticas prácticas en el país, tomando como base nuestras particularidades genéticas, clínicas, ambientales y socioeconómicas. De confirmarse la hipótesis de la investigación, procurar que la mayoría de las aplicaciones de inmunoterapia en nuestro centro se presenten antes de la tarde, representaría una medida sencilla, redituable y fácilmente aplicable que maximizaría los beneficios del tratamiento y mejoraría la supervivencia de los pacientes con cáncer renal metastásico atendidos en Médica Sur.

VII. OBJETIVOS.

Objetivo General:

Determinar si existe diferencia en la supervivencia global de los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inmunoterapia en Médica Sur que

recibieron <20% de las dosis después de las 16:30 comparados con aquellos que recibieron \geq 20% de las infusiones después de esa hora.

Objetivos Secundarios:

- Determinar la supervivencia global de la población total de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inmunoterapia en Médica Sur.
- Establecer el porcentaje de pacientes con cáncer renal de Médica Sur que recibieron <20% o \geq 20% de las dosis de inmunoterapia después de las 16:30.
- Determinar las características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inmunoterapia de nuestro centro, y definir si existen diferencias entre los pacientes que recibieron <20% o \geq 20% de las dosis de inmunoterapia después de las 16:30.
- Determinar la tasa de respuesta objetiva de los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inmunoterapia en Médica Sur, y definir si existen diferencias entre los pacientes que recibieron <20% o \geq 20% de las dosis de inmunoterapia después de las 16:30.

VIII. HIPÓTESIS.

Hipótesis de trabajo:

Los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inmunoterapia en Médica Sur que recibieron <20% de las dosis después de las 16:30 presentan una mayor supervivencia global que aquellos que recibieron \geq 20% de las infusiones después de esa hora.

Hipótesis nula: Los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con inmunoterapia en Medica Sur que recibieron <20% de las dosis después de las 16:30 no presentan una mayor supervivencia global que aquellos que recibieron $\geq 20\%$ de las infusiones después de esa hora.

IX. DISEÑO.

Manipulación por el investigador: Observacional.

Grupo de comparación: Descriptivo.

Seguimiento: Transversal.

Asignación de la maniobra: No aleatorizado.

Evaluación: Abierto.

Recolección de datos: Retrospectivo.

X. MATERIALES Y MÉTODOS.

Universo de estudio: Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico, tratados con inmunoterapia, en el Hospital Medica Sur, de enero de 2015 a junio de 2022.

Tamaño de la muestra: Estudio descriptivo. Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico tratados entre enero de 2015 y junio de 2022. Usando la calculadora en línea de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) Epi Info™, en relación con un trabajo previo con diseño

similar donde el universo de estudio estuvo constituido por 109 pacientes con cáncer renal tratados en primera línea con inmunoterapia (75.9% recibiendo la mayoría de las infusiones temprano), y considerando un margen de error del 3% y poder estadístico del 90%, se calculó una muestra necesaria de 91 pacientes.

Muestreo: No probabilístico, consecutivo.

Criterios de Inclusión:

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico histológico de cáncer renal.
- Evidencia de metástasis al diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad.
- Atención en Médica Sur entre enero de 2015 y junio de 2022.
- Tratamiento de primera línea con Inmunoterapia (Nivolumab e Ipilimumab).

Criterios de exclusión:

- Ausencia de confirmación histológica de diagnóstico de cáncer renal.
- Tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada con medicamentos diferentes a inmunoterapia.
- Ausencia de enfermedad metastásica documentada.

Criterios de eliminación:

- Tratamiento en otro centro hospitalario o de infusión.

- Seguimiento de menos de 6 meses.

Descripción de procedimientos: Luego de la respectiva revisión bibliográfica, se desarrolló una base de datos en Microsoft Excel, donde se registraron todas las variables definidas y los datos correspondientes a cada caso, según la información contenida en los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La revisión de los expedientes clínicos incluyó la historia clínica, notas de consulta externa, notas de hospitalización, notas de aplicación de tratamiento. Se obtuvo la información del horario de aplicación del tratamiento de las agendas respectivas del centro de infusión de Médica Sur, y se confirmó con las notas de enfermería, donde se registra el horario de aplicación de los medicamentos. Partiendo de este punto se dividió a la población para el análisis en dos subgrupos: aquellos que recibieron <20% de las aplicaciones antes de las 16:30 fueron asignados al grupo de infusión temprano, mientras que aquellos que recibieron $\geq 20\%$ de las dosis después de las 16:30 fueron asignados al grupo de infusión tardía. La fecha de corte para el análisis de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva fue el 30 de junio de 2023. Se hicieron los análisis estadísticos correspondientes con el programa SPSS de IBM.

Durante el desarrollo de la investigación se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones operacionales:

- Supervivencia global (SG): Periodo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la muerte, por cualquier causa.

- Tasa de Respuesta Objetiva (TRO): Variación porcentual del tamaño de las lesiones objetivo, con respecto al tamaño determinado en el estudio de imagen previo al inicio del tratamiento.
- Respuesta completa (RC): Desaparición de todas las lesiones.
- Respuesta parcial (RP): Disminución de >30% de las lesiones objetivo.
- Enfermedad estable (EE): Disminución de <30% o incremento de <20% del tamaño de las lesiones objetivo.
- Progresión de la Enfermedad (PE): Aumento de >20% del tamaño de las lesiones objetivo.
- Control de la Enfermedad: Escenario clínico correspondiente al paciente que durante la evaluación presenta RC, RC o EE.

XI. VALIDACIÓN DE DATOS.

- a) Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, media, desviación estándar, proporciones y porcentajes.
- b) Por tener dos o más muestras, se utilizó estadística inferencial.
 - b.1) Escala nominal: prueba de Chi cuadrada.
 - b.2) Escala ordinal: prueba de Chi cuadrada.
 - b.3) Escala de intervalo: T de Student.

c) La tasa de respuesta objetiva de cada paciente se expresó en términos del porcentaje correspondiente al tamaño de la lesión tumoral actual con respecto al tamaño de la lesión tumoral inicial.

d) Para curvas de supervivencia se utilizaron el método de Kaplan-Meier y la prueba de log rank.

e) Se utilizó el modelo de regresión de Cox para la estimación de riesgos, mediante un análisis univariado y multivariado, para establecer los diferentes factores asociados con la supervivencia global.

NOTA: el nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) fue de $p < 0.05$.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I: investigación sin riesgo. La captura de datos se llevó a cabo en un único ordenador, salvaguardado por una contraseña solo conocida por los investigadores. Durante la totalidad del desarrollo de la investigación no se utilizaron datos personales de los pacientes, la identificación de estos se llevó a cabo a través de la asignación de un número natural secuencial, según el orden de ingreso al formulario de registro del estudio. Absolutamente todos los datos recolectados durante el proyecto fueron usados exclusivamente para los fines enunciados en el presente protocolo; con el compromiso ineludible del estricto resguardo de la información obtenida. Es

pertinente resaltar que, dada la naturaleza retrospectiva y el método de recolección de la información, la utilización de los datos incluidos en el expediente se autorizó en el Aviso de Privacidad que firmaron los pacientes al momento de su ingreso a los diferentes servicios del hospital.

XIII. RESULTADOS.

Un total de 127 pacientes fueron incluidos en el análisis. En la tabla 1 se especifican las características basales de la población total. La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (70.1%). La mediana de edad fue de 62 años. En cuanto a las características del tumor al momento del diagnóstico, el 77% tenían enfermedad T3-T4 según el sistema TNM de la AJCC 8° edición, y 82.7% de los pacientes presentaban extensión a los ganglios regionales. Como se definió en los criterios de inclusión, la totalidad de la población presentó enfermedad metastásica, correspondiendo en su mayoría a la presencia de >2 metástasis (47.3%). Además, el 100% tenía histología de células claras, cerca del 16% tenían un componente sarcomatoide según el reporte de histopatología y el 96% tenía enfermedad de riesgo intermedio/pobre según la escala pronóstica IMDC. Con relación a los antecedentes relevantes de los pacientes analizados, el 37% de ellos refirió consumo de tabaco. Así mismo, el 26% de los individuos fue llevado a nefrectomía parcial o radical como parte de su tratamiento, y el 11.8% recibió algún tratamiento de radioterapia.

Tabla 1. Características generales de la población.	
Variabes	n (%)
Edad (mediana)	62
Sexo	
<i>Mujer</i>	38 (29.9)
<i>Hombre</i>	89 (70.1)
Estadio T	
<i>T1-T2</i>	29 (22.8)
<i>T3-T4</i>	98 (77.2)
Estadio N	
<i>N0</i>	22 (17.3)
<i>N+</i>	105 (82.7)
Número de metástasis	
1	31 (24.4)
2	36 (28.3)
>2	60 (47.3)
Riesgo IMDC	
<i>Favorable</i>	24 (18.9)
<i>Intermedio/pobre</i>	103 (81.1)
Componente sarcomatoide	
<i>Si</i>	20 (15.7)
<i>No</i>	107 (84.3)
Tabaquismo	
<i>Si</i>	47 (37)
<i>No</i>	80 (63)
Nefrectomía	
<i>Si</i>	33 (26)
<i>No</i>	94 (74)
Radioterapia	
<i>Si</i>	15 (11.8)
<i>No</i>	112 (89.2)

DE: Desviación Estándar. N+: N1, N2, N3.

Dadas las características de la población y tomando como referencia trabajos similares realizados previamente, se decidió adoptar como punto de corte para

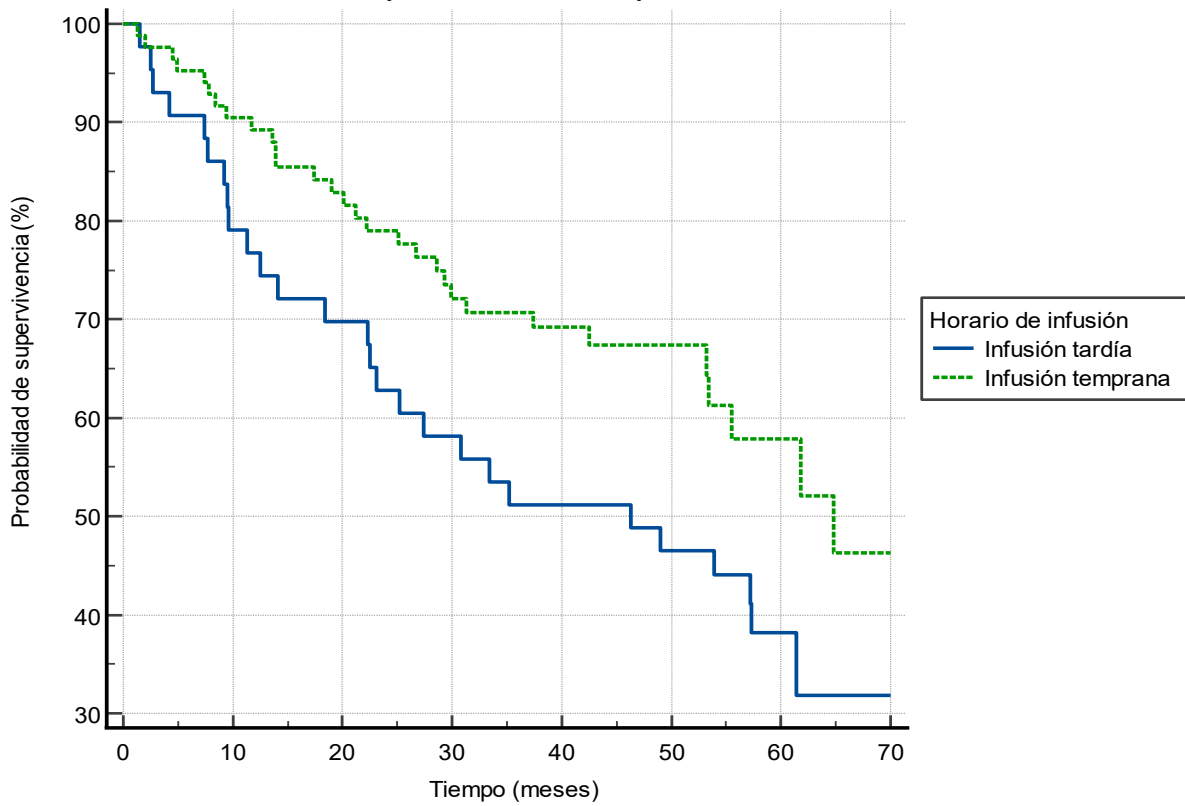
la división de la población, las 4:30 pm. De tal suerte que aquellos que recibieron <20% de las aplicaciones antes de las 16:30 fueron asignados al grupo de infusión temprana, mientras que aquellos que recibieron $\geq 20\%$ de las dosis después de las 16:30 fueron asignados al grupo de infusión tardía. El grupo de infusión temprana incluyó 84 (66%) pacientes, mientras que 43 pacientes fueron asignados al grupo de infusión tardía. Al comparar las características de ambos grupos, se encontró significancia estadística con respecto a una mayor carga tumoral en el grupo de pacientes asignados al grupo de infusión temprano, con relación a una mayor proporción de pacientes con estadio T3-T4 (81% vs 69.8%, $p=0.004$) y con >2 metástasis (58.3% vs 25.6%, $p=0.001$) al momento del diagnóstico. De igual forma se documentó un mayor porcentaje de pacientes con antecedente de tabaquismo (51.2% vs 29.8%, $p=0.002$) y nefrectomía (53.5% vs 28.9%, $p=0.001$) en los individuos del grupo de infusión tardío. No se evidenciaron otras diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos. En la tabla 2 se muestran las características de los dos grupos analizados según el horario de infusión.

En la población general, la mediana de SG en el grupo de infusión temprano fue de 64.8 meses (IC del 95 % 53.4 – 68.8) vs 46.3 meses (IC del 95 %, 22.5 – 61.4) en el grupo de infusión tardío (HR 0.67, $p=0.03$). En la Gráfica 1 se evidencia la SG en ambos grupos analizados. Igualmente se documentó una mayor TRO en los pacientes que recibieron su tratamiento la mayoría de las veces antes de las 4:30 pm, en contraste con los individuos del grupo de infusión tardío (41.7% vs 30.2%; $p= 0.04$). En la Gráfica 2 se muestran la mejor respuesta al tratamiento de la totalidad de la población, en función del grupo de infusión al que fueron asignados.

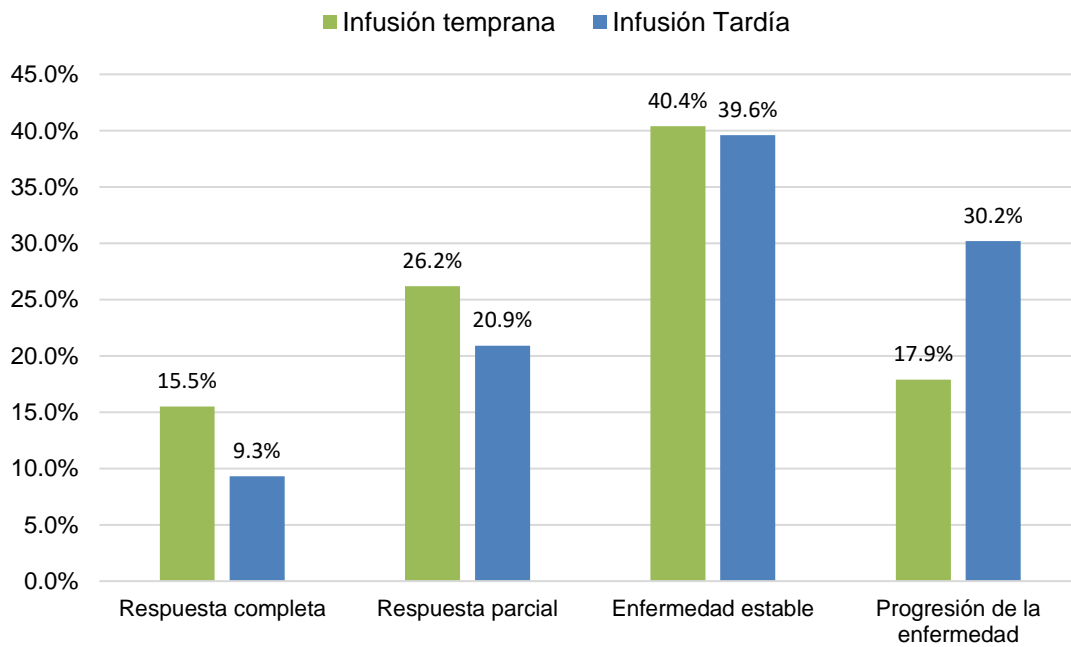
Tabla 2. Características generales de la población según horario de infusión.

Variables	Infusión temprana	Infusión tardía	p
	n=84 (66%)	n=43 (34%)	
	n (%)	n (%)	
Edad (mediana)	64.3	58.7	0.09
Sexo			0.06
<i>Mujer</i>	22 (26.2)	14 (32.6)	
<i>Hombre</i>	62 (73.8)	29 (67.4)	
Estadio T			0.04
<i>T1-T2</i>	16 (19)	13 (30.2)	
<i>T3-T4</i>	68 (81)	30 (69.8)	
Estadio N			0.07
<i>N0</i>	8 (9.5)	7 (16.3)	
<i>N+</i>	76 (90.5)	36 (83.7)	
Número de metástasis			0.01
1	14 (16.7)	17 (39.5)	
2	21 (25)	15 (34.9)	
>2	49 (58.3)	11 (25.6)	
Riesgo IMDC			0.09
<i>Favorable</i>	15 (17.9)	9 (20.9)	
<i>Intermedio/pobre</i>	69 (82.1)	34 (79.1)	
Componente sarcomatoide			0.1
<i>Si</i>	14 (16.7)	6 (14)	
<i>No</i>	70 (83.3)	37 (86)	
Tabaquismo			0.002
<i>Si</i>	25 (29.8)	22 (51.2)	
<i>No</i>	59 (70.2)	21 (48.8)	
Nefrectomía			0.001
<i>Si</i>	10 (11.9)	23 (53.5)	
<i>No</i>	74 (88.1)	20 (46.5)	
Radioterapia			0.08
<i>Si</i>	11 (13.1)	4 (9.3)	
<i>No</i>	73 (86.9)	39 (90.7)	

DE: Desviación Estándar. N+: N1, N2, N3.

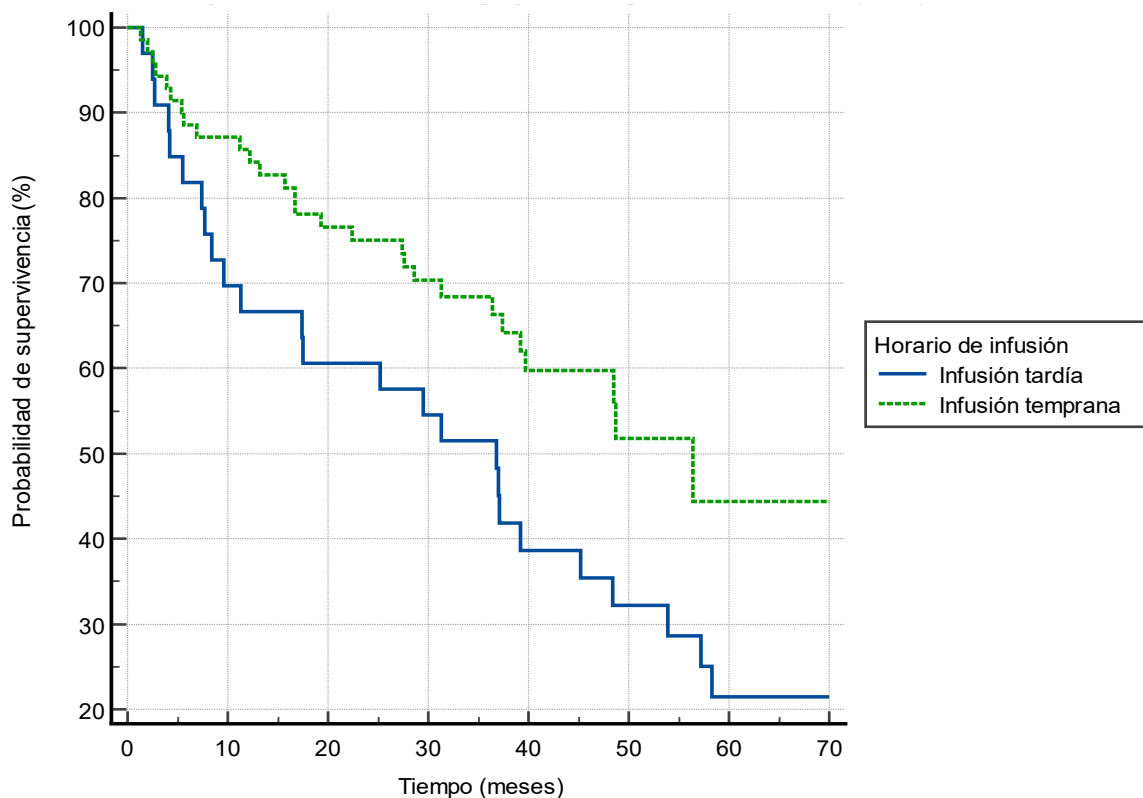


Gráfica 1. Supervivencia Global en la población total

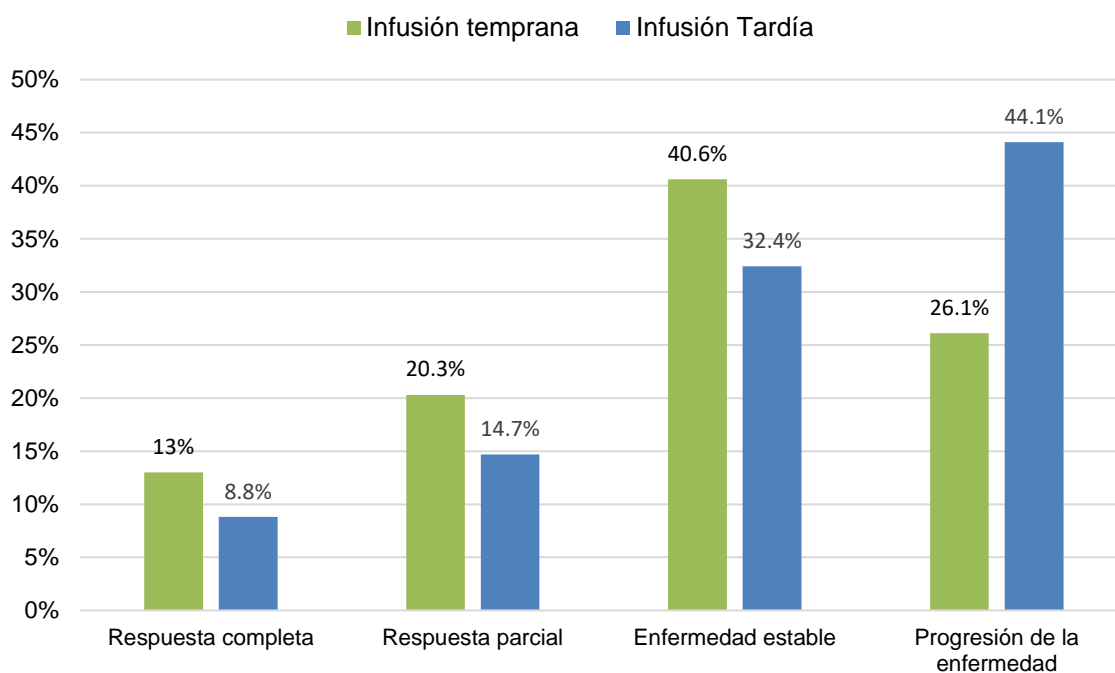


Gráfica 2. Mejor Respuesta a tratamiento en la población total

El análisis de los resultados por subgrupos permitió concluir que el impacto de la hora del día de la administración de ICI fue mayor en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio/pobre IMDC (mediana de SG de 56.4 meses en el grupo de infusión temprano vs 36.8 meses en el grupo de infusión tardío; HR 0.52, $p = 0.02$). En la Gráfica 3 se muestra la curva de SG en los pacientes clasificados en el grupo de riesgo pronóstico intermedio/pobre IMDC, de acuerdo con el horario de infusión correspondiente. Así mismo, en este grupo pronóstico la TRO exhibió un comportamiento similar, con una TRO de 33.3% en los pacientes del grupo de infusión temprano, en contraste con una TRO de 23.5% reportada en el grupo de infusión tardío ($p=0.04$). En la Gráfica 4 se muestra la mejor respuesta al tratamiento en los pacientes analizados del grupo pronóstico intermedio/pobre IMDC.



Gráfica 3. Supervivencia Global en el grupo de riesgo intermedio/pobre (IMDC)

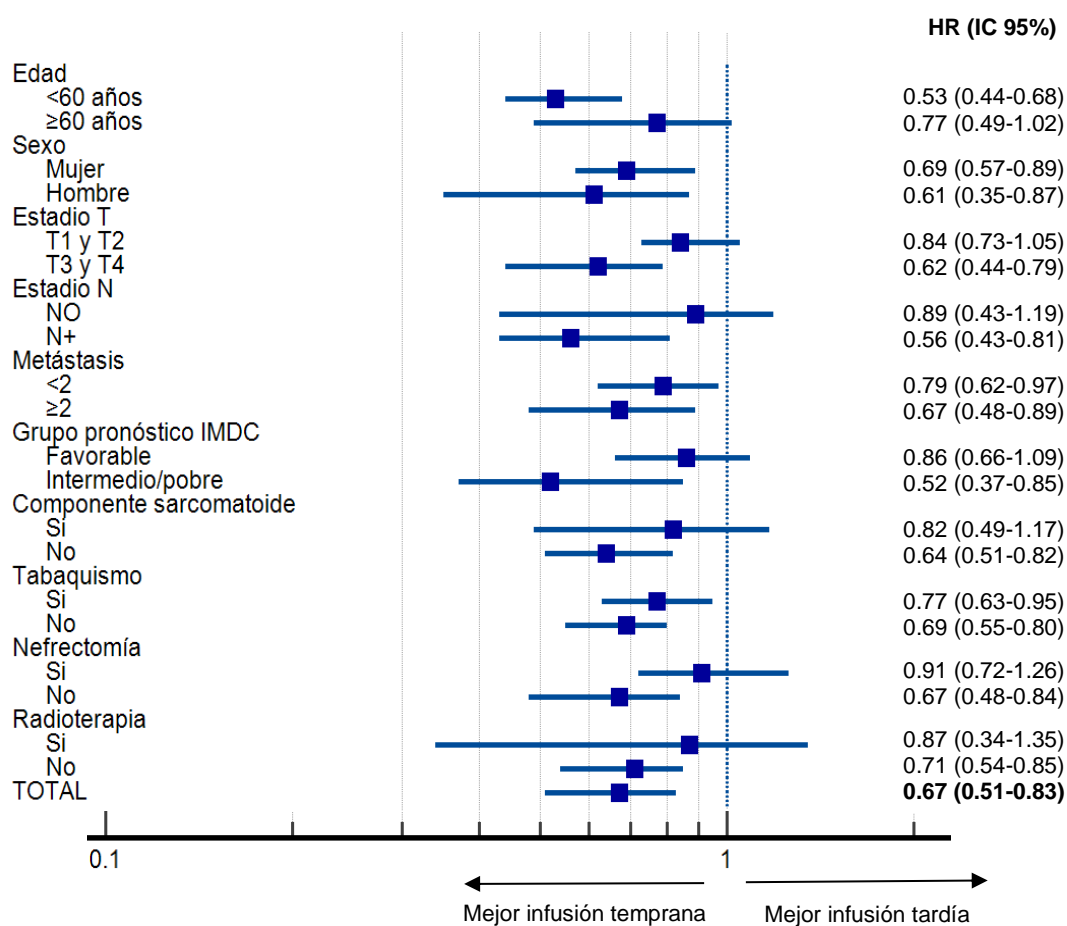


Gráfica 4. Mejor Respuesta a tratamiento en el grupo de riesgo intermedio/pobre (IMDC)

Además de esta influencia particular en el grupo de pacientes con enfermedad clasificada como riesgo intermedio/pobre según la escala pronóstica IMDC, el beneficio de recibir el tratamiento la mayoría de las veces antes de las 4:30 pm se evidenció en casi todos los subgrupos analizados, dando cuenta de la aplicabilidad de esta medida a los diferentes escenarios clínicos de los pacientes con cáncer renal metastásico. De especial relevancia resulta esta medida en el contexto de factores pronósticos adversos como alta carga de enfermedad (individuos con invasión tumoral a ganglios regionales o ≥ 2 metástasis) y antecedente de tabaquismo. En la Gráfica 5 se especifican las razones de riesgo asociadas a la infusión temprana vs tardía de la inmunoterapia en los diferentes subgrupos incluidos.

Luego de realizar un análisis univariado y multivariado, tomando la información de la población total, se encontró que el horario de infusión constituye un factor

de riesgo independiente para la SG. De esta manera, en la población total, los pacientes asignados al grupo de infusión temprano presentaron una reducción del 35% del riesgo de muerte (HR 0.65, IC 95% 0.57-0.82, p=0.02). Otro factor que demostró influir en el pronóstico de los pacientes analizados fue el grupo pronóstico IMDC correspondiente, con una reducción relativa del riesgo de muerte de 16% en los individuos del grupo favorable comparados con los del grupo de riesgo intermedio/pobre. En la Tabla 3 se muestran los resultados del análisis mencionado.



Gráfica 5. Análisis por subgrupos de la Supervivencia Global en la población total

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de factores asociados con Supervivencia Global				
Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad <50 años vs ≥50 años	0.71 (0.19-2.6)	0.61		
Hombre vs mujer	0.42 (0.11-1.58)	0.20		
T1 y T2 vs T3 y T4	0.88 (0.24-3.73)	0.39		
N0 vs N+	0.62 (0.15-2.5)	0.49		
1 metástasis vs ≥1 metástasis	0.41 (0.08-2.04)	0.83		
Tabaquismo vs no tabaquismo	1.34 (0.9-1.68)	0.12		
Riesgo favorable vs intermedio/pobre	0.79 (0.67-0.84)	0.03	0.84 (0.62-0.93)	0.04
Componente sarcomatoide vs no	2.17 (0.33-5.9)	0.92		
Nefrectomía vs no nefrectomía	0.59 (0.19-9.2)	0.64		
Radioterapia vs no radioterapia	1.68 (0.42-6.7)	0.45		
Horario de infusión temprano vs tardío	0.71 (0.62-0.82)	0.03	0.65 (0.57-0.82)	0.02

N+: N1, N2, N3. HR: Hazard Ratio, Cociente de Riesgo.

XIV. DISCUSIÓN.

Nuestro estudio demostró una clara asociación de un tiempo de infusión temprano de la inmunoterapia con mejores resultados oncológicos en pacientes mexicanos con cáncer renal metastásico, en línea con los hallazgos de análisis previos que muestran que la cronomodulación influye en la eficacia de la inmunoterapia. Este beneficio se evidenció en la mayoría de los subgrupos analizados, con especial impacto en los pacientes con enfermedad clasificada como riesgo intermedio/pobre según la escala pronóstica IMDC. Este hallazgo resulta de capital relevancia dado que esta neoplasia corresponde, en el contexto nacional, a la causa de 3 083 muertes, constituyendo el décimo cáncer en mortalidad (2); siendo diagnosticados alrededor del 30% de los pacientes con enfermedad metastásica (5).

Desde las etapas primigenias del desarrollo de la inmunoterapia, cuando se empezó a implementar el tratamiento con IL-2 e INF- γ en el cáncer de riñón, varios ensayos preclínicos evidenciaron mejores tasas de respuesta a tratamiento y supervivencias, en relación con esquemas de manejo con aplicaciones basadas en el ritmo circadiano (18, 19, 20, 21). Algunos de los mecanismos que se han propuesto en esta interacción incluyen la influencia del ritmo circadiano en múltiples procesos tales como la expresión de genes relacionados con la función inmunológica, la respuesta del sistema inmune a la inmunoterapia (27, 28), la síntesis de citoquinas, la actividad de las células inmunes, la farmacocinética de los medicamentos utilizados (32), la reparación del ADN, la liberación de hormonas inmunomoduladoras como el cortisol, y la composición y actividad metabólica de la microbiota del tracto gastrointestinal (28, 31, 33).

En el contexto de la terapéutica contemporánea un número limitado de ensayos clínicos ha abordado esta relación, buscando determinar el impacto de diferentes horarios de administración de los inhibidores de punto de control inmunológico en los desenlaces oncológicos de los pacientes con cáncer avanzado. El primero de estos trabajos fue publicado recién en 2021, incluyó 299 pacientes con melanoma, y encontró que los individuos que recibieron menos del 20% de la terapia tarde (después de las 16:30) mostraron una mayor SG en comparación con aquellos que la recibieron en su mayoría en horas de la tarde, con relación a un aumento del riesgo de muerte de 1.8 veces (24). Posteriormente, en concordancia con estos hallazgos, dos trabajos presentados en la plenaria de urología oncológica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) del año en curso, encontraron un comportamiento similar en función del horario de

administración de la inmunoterapia en poblaciones constituidas en su totalidad por pacientes con cáncer renal metastásico. En el análisis de Dizman et al, que incluyó 145 pacientes; los individuos que recibieron la mayoría de las dosis antes de las 16:30 presentaron mayor TRO (32.7% vs 25%), mayor tiempo a falla del tratamiento (8.3 meses vs 4.4 meses), y mayor SG (46.3 meses vs 41.7 meses). Adicionalmente después de un análisis multivariado se determinó que el horario de infusión tardío se asoció a un riesgo de falla al tratamiento de 1.55 veces mayor. (25). Comparado con los resultados de este estudio, nuestra población exhibió una mayor SG (mediana de 64.8 vs 46.3 meses y 46.3 vs 41.7 meses, en el grupo de infusión temprana y tardía respectivamente) y TRO (41.7% vs 32.7% y 30.2% vs 25%, en el grupo de infusión temprana y tardía respectivamente). La reducción del riesgo de muerte resultó similar en ambos trabajos, luego del análisis multivariado, con una disminución relativa del riesgo de muerte de alrededor del 35-40%. Si bien la metodología fue similar a la elegida en nuestro reporte, es necesario resaltar que el trabajo de la Dra. Dizman incluyó también a pacientes que recibieron Nivolumab en monoterapia, histología no células claras (18.6%) y a individuos que recibieron ICI como parte de una línea subsecuente de tratamiento. Otra diferencia radica en el hecho de que, para la división de la población en subgrupos, eligieron un 25% de las infusiones antes o después de las 4:30 pm como punto de corte para la asignación de los pacientes al grupo de infusión temprana o tardía respectivamente. Si bien el número de pacientes incluidos y la mediana de edad de estos resultó similar en ambos análisis, una diferencia fundamental consiste en una mayor proporción de individuos con riesgo IMDC intermedio/pobre en nuestro trabajo (96% vs 75.9%). Esta distribución poblacional en nuestro caso refleja de mejor forma el consenso actual de tratamiento sugerido por las guías internacionales, y podría explicar los

mejores desenlaces en nuestra población, en relación con trabajos de referencia previos, como el CheckMate 214, donde el beneficio en términos de mejores desenlaces de supervivencia y respuesta se documentó en los pacientes que recibieron tratamiento con Nivolumab e Ipilimumab y presentaban los factores de riesgo definidos en el marco de los grupos pronósticos intermedio y pobre de la escala IMDC. Otra diferencia que pudo contribuir a los resultados dispares entre los análisis está dada por la mayor proporción de pacientes en nuestro estudio incluidos dentro del grupo de infusión tardía (34% vs 24.1%).

Por su parte en el análisis de Fernández-Mañas et al, los pacientes que recibieron $\geq 20\%$ de las infusiones después de las 16:30, presentaron un menor tiempo a tratamiento subsecuente (6.3 meses vs 10.5 meses) y una peor SG (16.9 meses vs 56.1 meses). Como parte de un análisis exploratorio se obtuvieron resultados similares utilizando $\geq 50\%$ de las infusiones después de las 4:30 pm como punto de corte para el grupo de infusión tardía (tiempo a tratamiento subsecuente 4.7 meses vs 10.5 meses, SG 16.9 meses vs 36.6 meses). Adicionalmente se concluyó que por cada incremento de 10% en el porcentaje de dosis de inmunoterapia recibidas después de las 16:30 existía un aumento muy significativo del riesgo de muerte del 16% (26). Con respecto a estos resultados, la influencia del horario de infusión en nuestra población impresiona ser mayor, en relación con una mejor SG documentada en el grupo de infusión temprana (mediana de 64.8 vs 56.1 meses). Dentro de los principales contrastes con relación a nuestro análisis, es necesario resaltar que el trabajo de Fernández-Mañas se centró en pacientes recibiendo inmunoterapia como monodroga o en combinación con otros medicamentos de inmunoterapia o antiangiogénicos en el contexto de una segunda línea de tratamiento, la muestra poblacional fue

significativamente menor (127 vs 56 pacientes) y permitió la inclusión de individuos con histología diferente a carcinoma renal de células claras (23.2%). Por su parte, la mediana de edad de los pacientes y la distribución por sexos fue similar en los dos trabajos, mientras que la proporción de individuos asignados al grupo de infusión tardía fue idéntica (34%). Dadas las similitudes mencionadas, las diferencias en cuanto a los resultados obtenidos probablemente obedecen al análisis de pacientes en un escenario de una línea subsecuente de manejo para enfermedad avanzada, una población per se con un peor pronóstico.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones, y su interpretación deberá hacerse a la luz de esa consideración. En primer lugar, el diseño retrospectivo del análisis le resta poder estadístico y condiciona la aplicación de nuestras conclusiones en la práctica clínica, desventajas inherentes a esta metodología. En segundo lugar, las características de la población incluida podrían limitar la validez externa de nuestros resultados, dado que corresponde a un trabajo de un solo centro hospitalario. Finalmente, el tamaño de la muestra favorece que algunos escenarios particulares sean infrarrepresentados por nuestros resultados. De otro lado, la principal fortaleza del presente estudio consiste en que es el primer trabajo en población mexicana que ha demostrado una posible asociación entre el horario de infusión de la inmunoterapia y la supervivencia de los pacientes con cáncer renal metastásico, y esperamos que sirva como punto de partida para estudios prospectivos que verifiquen nuestros hallazgos. Este ejercicio de investigación proporciona información relevante para la toma de decisiones y la implementación de estrategias terapéuticas en el país, ya que, a pesar de su naturaleza retrospectiva, puede guiar a los profesionales de la salud a procurar la infusión temprana de la inmunoterapia en los pacientes con cáncer renal en

México, al constituir una intervención práctica y sin ningún costo o riesgo adicional asociado.

XV. CONCLUSIONES.

Nuestros resultados demostraron una mayor SG y TRO en los pacientes tratados con ICI que recibieron la mayoría de las infusiones antes de las 4:30 pm, con particular impacto en los pacientes con cáncer renal de riesgo intermedio/pobre. Así mismo el horario de infusión temprano resultó un factor pronóstico independiente para el riesgo de muerte. Si bien se necesitan estudios prospectivos y controlados más amplios para evaluar el impacto de la cronomodulación en este contexto, la infusión temprana de ICI constituye una estrategia práctica y razonable que podría considerarse en el tratamiento de los pacientes mexicanos con cáncer de células renales metastásico.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Cáncer [Internet]. WHO. [citado el 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
2. Cancer today [Internet]. IARC. [citado el 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/>
3. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Mar 9;3(1).
4. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2019 Jan;75(1):74–84.
5. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. *European Urology*. 2015 Mar;67(3):519–30.
6. Pandey J, Syed W. Renal Cancer [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558975/>
7. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2008 Dec;8(1).
8. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published in 2019 – *Ann Oncol* (2019); 30: 706-720. Authors: B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, N. Rioux-Leclercq, A. Bex, V. Khoo, V. Gruenewald, S. Gillessen and A. Horwich

9. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Aug 19;385(8):683–94.
10. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 8;375(23):2246–54.
11. Cancer of the kidney and Renal Pelvis - Cancer stat facts [Internet]. SEER. [citado el 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
12. Kidney Cancer Guideline. Version 4.2023. NCCN. [citado el 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>
13. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
14. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
15. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bournalon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 4;384(9):829–41.

- 16.** Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 8;384(14):1289–300.
- 17.** Cho D. Prognostic biomarkers for patients with advanced renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted tyrosine kinase inhibitors. *OncoTargets and Therapy*. 2013 Jun;679.
- 18.** Koren S, Whorton Eb, W. Robert Fleischmann. Circadian Dependence of Interferon Antitumor Activity in Mice. 1993 Dec 1;85(23):1927–32.
- 19.** Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuchi S, Aramaki H. Changing the dosing schedule minimizes the disruptive effects of interferon on clock function. *Nature Medicine*. 2001 Mar;7(3):356–60.
- 20.** Kemeny MM, Alava G, Oliver JM. Improving Responses in Hepatomas with Circadian-Patterned Hepatic Artery Infusions of Recombinant Interleukin-2. *Journal of Immunotherapy*. 1992 Nov;12(4):219–23.
- 21.** Re G, Davide Adriano Santeufemia, Francesco Lo Re, Bortolus R, Paolo Doretto, Marus W, et al. Interleukin-2 chronotherapy for metastatic renal cell carcinoma: Results of a phase I-II study. 2020 Jan 20; 128:154984–4.
- 22.** Charlotte, Mourits VP, Valerie, Netea MG, Janssen R, Folkman L, et al. Circadian rhythm influences induction of trained immunity by BCG vaccination. 2020 Oct 1;130(10):5603–17.
- 23.** Long JE, Drayson MT, Taylor AE, Toellner KM, Lord JM, Phillips AC. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2016 May;34(24):2679–85.

- 24.** Qian DC, Kleber T, Brammer B, Xu KM, Switchenko JM, Janopaul-Naylor JR, et al. Effect of immunotherapy time-of-day infusion on overall survival among patients with advanced melanoma in the USA (MEMOIR): a propensity score-matched analysis of a single-centre, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1777–86.
- 25.** Nazli Dizman, Govindarajan A, Zeynep Busra Zengin, Meza LA, Tripathi N, Sayegh N, et al. Association between time-of-day of the immune checkpoint inhibitor (ICI) infusion and disease outcomes among patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2023 feb 20;41(6_suppl):678–8.
- 26.** Laia Fernandez-Mañas, Laura Gonzalez Aguado, Aversa C, Ferrer-Mileo L, Garcia M, Jiménez N, ¿et al. Does the time-of-day administration of immune checkpoint inhibitors affect efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma? A single-center study. 2023 Feb 20;41(6_suppl):681–1.
- 27.** Santoni M, Molina-Cerrillo J, Santoni G, Lam ET, Massari F, Mollica V, et al. Role of Clock Genes and Circadian Rhythm in Renal Cell Carcinoma: Recent Evidence and Therapeutic Consequences. 2023 Jan 7;15(2):408–8.
- 28.** Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2018 Jul 1;18(7):423–37.
- 29.** Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM., Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and Its Circadian Secretion in Humans. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(3):131–40.
- 30.** Downton P, Early JO, Gibbs JE. Circadian rhythms in adaptive immunity. *Immunology.* 2020 Jan 19;161(4):268–77.

- 31.** Dimitrov S, Benedict C, Heutling D, Westermann J, Born J, Lange T. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5134–43.
- 32.** Ayyar VS, Sukumaran S. Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2021;48(3):321–38.
- 33.** Bishehsari F, Voigt RM, Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020 Oct 26;16(12):731–9.