

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÒN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SEVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE"

**SUNITINIB MAS CAPECITABINE EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE CANCER RENAL
AVANZADO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN :
ONCOLOGÍA MÈDICA

PRESENTA:

DRA. DOLORES PAOLA TORRES GARCÌA

ASESOR:

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

No. Registro 045/10

MEXICO D.F.

AGOSTO 2010



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado:

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SEVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS

**SUNITINIB MAS CAPECITABINE EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE CANCER RENAL AVANZADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
ONCOLOGÍA MEDICA

PRESENTA:

Dra. Torres García Dolores Paola

ASESOR DE TESIS:

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe de Servicio de Oncología Medica
Centro Medico Nacional " 20 de Noviembre"

Numero de Registro:045/10

APROBACION DE TESIS

Dr. Di Silvio López Mauricio
Jefe de Coordinación de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “ 20 de Noviembre”

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Profesora Titular del Curso de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “ 20 de Noviembre”

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Asesor de Tesis
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “ 20 de Noviembre”

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi Esposo:

El ángel que me envió dios para cuidarme, protegerme e impulsarme para seguir adelante con su enorme e incondicional amor Gracias por todo lo que me has dado todos estos años, tu apoyo y paciencia.

Al Centro Medico Nacional " 20 de Noviembre "

Por concederme el maravilloso privilegio de mi formación académica

A la Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez y a la Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís por darme la oportunidad de ser Oncóloga Médica y confiar en mí.

Siempre llevare en alto a mi hospital y les estoy infinitamente agradecida por todo lo que me han enseñado y su tiempo otorgado

A Dios:

Por iluminar mi camino y el de mis seres queridos

Por haberme regalado la vida y concederme la oportunidad de seguir adelante en mis aspiraciones y sueños. Muchas gracias.

ÍNDICE

	Pag
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	2
2.1 Antecedentes	2
2.2 Planteamiento del problema	7
2.3 Justificación	8
2.4 Pregunta de Investigación	9
2.5 Hipótesis	9
3. Objetivos	10
3.1 Objetivo General	10
3.2 Objetivos Específicos	10
4. Material y Métodos	11
4.1 Tamaño de la muestra	11
4.2 Criterios de Selección	12
4.2.1 Criterios de Inclusión	12
4.2.2 Criterios de Exclusión	14
4.2.3 Criterios de Eliminación	14
5. Diseño del estudio	16
6. Descripción del estudio	18
7. Definición de las variables y Unidades de Medida	18
8. Análisis Estadístico	19
8.1 Evaluación de la eficacia	20
9. Recursos	20
10. Consideraciones éticas	21
11. Cronograma de estudio	22
12. Resultados	23
13. Discusión	29

14. Conclusiones	29
15. Referencia	30
16. Anexos	34
16.1 Hoja de Recolección de datos	35
16.2 Criterios de Toxicidad	46
16.3 Carta de Consentimiento informado	55
16.4 Clasificación TNM de Cáncer Renal	56

1. INTRODUCCIÒN

El càncer Renal en los E.U. ocupa el 7mo lugar y un 4% del total de casos de Càncer en hombres. En mujeres ocupa el 9no lugar en morbilidad reportándose 21,260 casos que corresponde a un 3% del total de casos en mujeres. En relación a la mortalidad en 2008 en hombres ocupó el decimo lugar con 8100 casos reportados ocupando un 3% de la mortalidad en hombres. El tratamiento del càncer renal en el terreno paliativo tiene como finalidad prolongar la sobrevida libre de progresión, incrementar la tasa de respuesta y lograr una mejor sobrevida global, actualmente el fármaco más activo es un inhibidor de Tirocin Cinasa llamado Sunitinib

El estudio de Motzer Fase III ²² que incluyó pacientes con Càncer Renal metastásico componente de Células Claras en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con terapia sistémica y los aleatorizó a recibir Sunitinib a dosis de 50 mg vía oral 1/vez al día por 4 semanas seguida de 2 semanas sin tratamiento permitiéndose reducciones a 35 mg y a 25 mg/día vs interferón alfa a dosis de 9 millones de unidades subcutáneas 3 veces por semana permitiéndose reducción de dosis de 6 millones de unidades y 3 millones de Unidades tres veces por semana hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Demostrando que la sobrevida libre de progresión es significativamente mayor en el brazo de Sunitinib (11 meses) que el grupo de interferón (5 meses) con una HR de 0.42 (95% IC 0.32 a 0.54; p < 0.0001) Sunitinib fue también asociado con altas tasas de respuesta objetiva 31 vs 6% P < 0.0001 Los resultados finales en Sobrevida Global fueron reportados en 2009 a favor del brazo de Sunitinib 26.4 meses vs 21.8 meses p=.051¹⁹ Capecitabine es una droga activa en Càncer Renal lográndose tasa de respuesta en estudios fase II de hasta el 20%.

Un estudio fase I publicado en 2007 evalúa la tolerabilidad y seguridad de Sunitinib en combinación con capecitabine en pacientes con tumores sólidos estadios clínicos avanzados. concluyendo que la terapia de combinación es tolerada no existiendo interacción droga con droga ²¹ Este estudio tiene como objetivo 1ro evaluar la seguridad de Sunitinib y Capecitabine en combinación en pacientes con càncer renal avanzado, que nos permita en un futuro continuar con estudios fase III. Por lo que incluimos pacientes con càncer renal avanzado sin terapia previa de 1era línea en terreno paliativo administrándose tratamiento de combinación con Sunitinib más capecitabine reportándose hasta este momento solo toxicidad ya que aun no se tienen los datos de sobrevida libre de progresión ni de sobrevida global.

2. MARCO TÈORICO

2.1 ANTECEDENTES

En 2008 en los EU se reportaron en hombres 33130 casos de Càncer Renal y del Tracto Urinario Superiores ocupando el 7mo lugar y un 4% del total de casos de Càncer en hombres. En mujeres ocupa el 9no lugar en morbilidad reportándose 21,260 casos que corresponde a un 3% del total de casos en mujeres. En relación a la mortalidad en 2008 en hombres ocupó el decimo lugar con 8100 casos reportados ocupando un 3% de la mortalidad en hombres y en mujeres no se encontró dentro de las 1eras causas de muerte ¹⁴

En México no se encuentra dentro de las 10 primeras causas de morbilidad reportándose en el RHP del 2003 1588 casos, 874 en hombres y 714 en mujeres y 1475 muertes anuales ocupando el lugar numero 13 en mortalidad ¹³

La mayor incidencia se ha observado en áreas urbanas que en áreas rurales y en el norte de Europa con un pico de edad entre los 50 y 70 años ¹

Una cuarta parte de los pacientes se presenta como enfermedad avanzada incluyendo localmente avanzado o enfermedad metastasica ⁶

Los tipos histológicos incluyen Carcinoma de Células Claras en un 75% Tipo Papilar 1 y 2 en un 15% Cromóforo en un 5% .

Entre los factores de riesgo asociados se encuentra el tabaquismo y se estima que 30% en hombres y 24% en mujeres esta directamente relacionado con el tabaquismo. Obesidad se relaciona con incremento en el riesgo particularmente en mujeres, el abuso de analgésicos se describe como factor de riesgo ¹

Factores ocupacionales se han sido relacionados como son la alta exposición a solventes industriales, tricloroetileno , exposición a asbesto, cadmio, trabajadores de la industria zapatera, exposición a derivados de la gasolina y petróleo por periodos prolongados.

Pacientes con insuficiencia renal terminal quienes desarrollan enfermedad quística renal y que se encuentran en tratamiento de diálisis por IRC el riesgo ha sido estimado en más de 30 veces.

2 % de los casos de Càncer Renal esta asociado a síndromes hereditarios como el Sx de Von Hippel Lindau enfermedad autosómica dominante asociada a angiomas de retina, hemangioblastomas del SNC, feocromocitomas.

La mutacion de VHL ocasiona una sobre expresión del factor inducido por hipoxia (HIF) que a su vez ocasiona sobre expresión del factor del crecimiento del epitelio vascular.

Maleato de Sunitinib es un inhibidor de tirosin cinasa molécula pequeña que inhibe numerosos receptores de tirosin cinasa implicados en el crecimiento tumoral, angiogenesis.

•

- **Mecanismo de Acción:**

- -Inhibe los siguientes receptores: El receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa y beta el receptor de crecimiento del endotelio vascular 1,2 (FLT1 y FLK1/KDR) y 3 (Flt4), el receptor del factor de celular madre (c-KIT,) el Fms-like tirocin-cinasa 3 (FLT3), el receptor de factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1R), y receptor de factor neurotrófico derivado de células gliales (RET).

La inhibición de los receptores de tirocin-cinasa bloquean las señales de transducción, afectando muchos de los procesos involucrados en el crecimiento tumoral, progresión, metástasis y angiogenesis. El VEGF, bFGF (Factor de crecimiento básico de fibroblastos) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son críticos en las vías de señalización implicados en la transducción de señales extracelulares y la inducción de angiogenesis. Las vías de angiogenesis juegan un rol vital en el crecimiento y metástasis de tumores sólidos y malignidades hematológicas ¹⁵

- Su biodisponibilidad oral es del 100%. Se une a proteínas plasmáticas en un 90 a 95%. Los niveles pico se alcanzan en 6 a 12 hrs, documentándose acumulación posterior a 14 días de uso continuo con declinación de los niveles los 14 días restantes. Su metabolismo es hepático principalmente por enzimas microsomales CYP3A4 formando un metabolito activo que es el N- desatil metabolito. Su eliminación es hepática con excreción en heces (60%), eliminación renal en el 16% de la dosis. Vida media terminal de sunitinib y su metabolito primario activo es de 40 a 60 hrs y 80 a 110 hrs.

En estudios fase I se demostró evidencia de actividad antitumoral en pacientes con Cancer Renal metastasico la dosis recomendada fue de 50 mg /día por 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso. La fatiga fue el evento adverso más común que se presento en 70% de los pacientes. Otros eventos adversos registrados fueron nausea 56%, diarrea en 43%, despigmentación de la piel 42%, anorexia 31%, dispepsia 30.5%, constipación 30% ¹⁶

Se conoce estudios en donde se evalúa la actividad de sunitinib en pacientes con cáncer renal metastasico en donde se compara su beneficio con otras terapias dirigidas como el interferon alfa ⁸

Estudios Fase II

Los dos primeros estudios valorando su actividad fueron ensayos Fase II realizados en pacientes que habían progresado al tratamiento con Citoquinas (IFN- alfa, IL-2) el esquema de tratamiento fueron 50mg/día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (ciclos de 6 semanas), se permitió reducción por toxicidad a 37.5 mg/día o 25 mg/día; en el primer estudio se incluyeron pacientes con Cancer renal metastasico asociado o no a otro tipo de histologías se incluyeron 63 pacientes 40% presentaron respuesta parcial 27% enfermedad estable > o igual a 3 meses, la media de tiempo a la progresión fue de 8.7 meses con una media de sobrevida de 16.4 meses. La media de duración del tratamiento fue de 9 meses. El efecto adverso más común fue la fatiga. Las anomalías de laboratorio grado 3-4 más frecuentes fueron **linfopenia** sin infección (32%) elevación de lipasa (21%) La reducción de la dosis se realizo en 22 pacientes (35%) de 50 mg a 37.5 mg/d y en 2 de esos pacientes a 37.5 mg, las razones de la reducción incluyen hiperlipasemia, hiperamilasemia y fatiga ¹⁷. En el segundo estudio se incluyeron 106 pacientes con variedad histologica exclusiva de células claras, 34% presentaron respuesta parcial y una sobrevida media de progresión de 8.3 meses con media de duración de la respuesta de 10 meses. El más común evento adverso experimentado fue fatiga en 28% y

diarrea en 20%, neutropenia, elevación de lipasa y anemia fueron las más comunes anormalidades de laboratorio en 42%, 28% y 26% respectivamente ¹⁸

La tasa de respuesta con Citoquinas es baja (5 a 20%) con una media de sobrevida global de aproximadamente 12 meses.

El estudio de Motzer Fase III ²² que incluyó 750 pacientes con Cáncer Renal metastásico componente de Células Claras en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con terapia sistémica y los aleatorizó a recibir Sunitinib a dosis de 50 mg vía oral 1/vez al día por 4 semanas seguida de 2 semanas sin tratamiento permitiéndose reducciones a 35 mg y a 25 mg/día vs interferón alfa a dosis de 9 millones de unidades subcutáneas 3 veces por semana permitiéndose reducción de dosis de 6 millones de unidades y 3 millones de Unidades tres veces por semana hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Demostrando que la sobrevida libre de progresión es significativamente mayor en el brazo de Sunitinib (11 meses) que el grupo de interferón (5 meses) con una con un HR de 0.42 (95% IC 0.32 a 0.54;p < 0.0001) Sunitinib fue también asociado con altas tasas de respuesta objetiva 31 vs 6% P < 0.0001 Los pacientes con sunitinib tuvieron mejor calidad de vida que los pacientes con interferón alfa (p= menor 0.001) En relación a los factores de riesgo el beneficio de Sunitinib fue observado en el total de subgrupos de riesgo. Los resultados finales en Sobrevida Global fueron reportados en 2009 a favor del brazo de Sunitinib 26.4 meses vs 21.8 meses p=.051¹⁹ En aquellos pacientes sin tratamiento post salir del estudio tuvieron una Sobrevida Global media de 28.1 vs 14.1 meses ; HR= 0.647; 95% IC, 0.483 a 0.870 ; p= .003 a favor de Sunitinib.

Los eventos adversos del total de grado ocurrieron con más frecuencia en el grupo de Sunitinib que en el grupo de Interferon alfa. La proporción de pacientes con eventos Grado 3-4 fue relativamente baja en ambos grupos. Fatiga grado 3-4 fue significativamente más alta en el grupo de interferon (12% vs 7% p= < 0.05) Diarrea Grado 3-4 fue más frecuente en el grupo de Sunitinib (5% vs No casos) Vomito (4% vs 1%) Hipertensión (8% vs 1%) Síndrome Mano-Pie (5% vs No casos)

Con p= < 0.05 para el total de comparaciones. La incidencia de declinación de la fracción de eyección Grado 3 fue similar en ambos grupos 2% vs 1% en el grupo de Sunitinib es declinación no fue asociada con secuelas y fue reversible posterior a la modificación de la dosis o discontinuación del tratamiento. En relación a toxicidad hematológica Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia Grado 3-4 ocurrieron con más frecuencia en el grupo de Sunitinib. Neutropenia Grado 3-4 fue observada en 12% en el grupo de Sunitinib vs 7% en el grupo de Interferon. No hubo eventos grado 4 reportados.

Un total de 38% de los pacientes con Sunitinib y 32% en el grupo de interferon tuvieron interrupción de la dosis por eventos adversos. 32% y 21% respectivamente tuvieron reducción de la dosis

Otros efectos secundarios asociados a Sunitinib y su frecuencia se describen a continuación.

-
- Hipertensión en 30% . En las primeras 3 a 4 semanas de inicio.
- Alteración en pigmentación de la piel 33%
Insuficiencia adrenal e hipotiroidismo
- Cardiotoxicidad con disminución de FEVI en un 10 a 15% de los casos. Raros casos de isquemia miocárdica e infarto han sido descritos .

Eventos de sangrado han sido asociados, siendo epistaxis el más común, Transaminasemia, rash.

En estudios Fase II ²³⁻²⁴⁻²⁶ capecitabine como monodroga en pacientes con Cáncer Renal avanzado se reportan tasas de respuesta hasta del 20%.

Capecitabine es un Carbamato de Fluoropirimidina prodroga del 5- Fluoracilo (5 FU) ^{3,4,5}

La capecitabina por si misma es inactiva.

La activación a formas citotóxicas es un proceso complejo . Se metaboliza en el hígado a 5 deoxi 5- fluorocitidina (5-dFCR) por la enzima carboxilesterasa y luego a 5-desoxi-5 fluorouridina (5-dFUR) por la histidina desaminasa (encontrada en el hígado y tejidos tumorales) Subsecuentemente convertida en 5-FU por la enzima timidina fosforilasa que se expresa más en el tumor que en el tejido normal ^{3,4,5}

La capecitabina es absorbida rápidamente por el tracto gastrointestinal. Se alcanzan los niveles plasmáticos máximos en 1.5 hrs, mientras el nivel máximo de 5-FU se alcanza a las 2 hrs después de la administración oral. La tasa y extensión de la absorción están reducidas por los alimentos.

La unión de la capecitabina y sus metabolitos con las proteínas plasmáticas es menor del 60%. Se une principalmente a la albúmina.

La vida media de eliminación de la capecitabina y 5-FU es de 45 min.

Mecanismo de Acción:

Inhibición de la enzima blanco timidilato sintetasa por el metabolito 5-FU FdUMP

Incorporación del metabolito 5-FU- FUTP en el RNA resultando en alteraciones en el procesamiento y/o translación del RNA.

Incorporación del metabolito 5 FU - FdUTP en el DNA resultando en inhibición de su síntesis y función.

Incorporación errónea del dUTP en el DNA resultando en inhibición de su síntesis y función.

Entre los principales efectos secundarios se encuentra la diarrea esta se observa en más del 40% de los pacientes, mucositis, síndrome mano-pie en 15 a 20% de los pacientes este se caracteriza por prurito y parestesias, dolor, eritema, sequedad, exantema, edema, hiperpigmentación y/o prurito de las manos y pies. Nausea y vómito en 30 a 40% de los pacientes. Elevación de la bilirrubina sérica fosfatasa alcalina, y transaminasemia hepática (TGO, TGP) Se observa frecuentemente menos mielosupresión que con 5-FU IV. La Leucopenia es más común que la trombocitopenia.

Los efectos neurológicos se manifiestan por somnolencia, confusión, convulsiones, ataxia cerebelosa y raramente encefalopatía. Síntomas cardiacos manifestados por dolor torácico , cambios en el electrocardiograma y elevación de enzimas séricas. con un aumento del riesgo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca isquémica.

Un estudio fase I publicado en 2007 evalúa la tolerabilidad y seguridad de Sunitinib en combinación con capecitabine en pacientes con tumores sólidos estadios clínicos avanzados.

En este estudio se incluyeron 48 pacientes con buen estado funcional ECOG 0-1 a los cuales no se les había administrado terapia antiangiogenica previa

a estos pacientes se les **administro capecitabine 2 dosis por día por 2 semanas con 1 semana sin tratamiento y Sunitinib a dosis escalada.** Para evaluar la tolerancia a sunitinib se incluyeron 3 brazos: en el 1er brazo Sunitinib fue administrado por 4 semanas de tratamiento

con 2 semanas de descanso (4/2). En el segundo brazo se administro durante 2 semanas con 1 semana sin tratamiento (2/1) y en el tercer brazo dosis continua. Se determino la dosis media tolerada lográndose una media de ciclos de 3 (1-9) 4 (2-9) y 2 (1-4) respectivamente en cada brazo. Siendo la máxima dosis tolerada l correspondiente al brazo 1 con dosis **de Sunitinib 37.5 mg por 4 semanas y 2 semanas sin tratamiento + Capecitabine 1000mg/m² c/ 12 hrs por 2 semanas y 1 semana de descanso.**

La toxicidad limitante se observo en 9 pacientes Síndrome mano-pie Grado 3 mayor a 7 días. En el grupo de 4/ 2 la toxicidad limitante de la dosis en el total de las dosis incluyo Síndrome mano- pie (n=3) fatiga G3 (n=2) mialgia G3 (n=1)

Concluyendo la terapia de combinación es tolerada no existiendo interacción droga con droga y que la máxima dosis tolerada para sunitinib es de 37.5 mg /d por 4 semanas y 2 semanas de descanso + capecitabine 1000 mg/m² cada 12 hrs por 2 semanas y 1 semana de descanso ²¹

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Valorar tolerancia de la terapia de combinación con el uso de Sunitinib más Capecitabine en pacientes con cáncer renal avanzado así como evaluar la tasa de respuesta global, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

2.3 JUSTIFICACIÓN

Los fármaco más activo de Quimioterapia para cáncer renal avanzado son las fluoropirimidinas (Capecitabine) y la Terapia Blanco más efectiva es Sunitinib.

Sunitinib en un inhibidor de Tirosin Cinasa que alcanza una media de sobrevida libre de progresión de 11 meses siendo este hasta el momento el fármaco más activo por la mayor sobrevida libre de progresión alcanzada.

En la literatura con capecitabine como monodroga se reportan tasas de respuesta hasta del 20%.

No existen estudios reportados en la literatura mundial que evalúen la asociación de estos medicamentos en los que se establezca la tolerancia del uso de la terapia de combinación con un agente de quimioterapia y un inhibidor de tirosin-cinasa ambos administrados por 2 semanas con 1 semana de descanso en pacientes con cáncer renal avanzado.

Cuyos resultados serán la base para establecer su seguridad que nos permitirá evaluar su impacto en tasa de respuesta, en sobrevida libre de progresión y sobrevida libre de enfermedad.

Consideramos evidente la necesidad de explorar y avanzar en este plan terapéuticos buscando las modificaciones para implementar la mejor forma de aplicar los tratamientos.

2.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Cual es el perfil de tolerancia y toxicidad con la terapia de combinación que incluya quimioterapia y un inhibidor de tirosin cinasa en pacientes con cáncer renal avanzado ?

2.5 HIPÒTESIS

La administración de Sunitinib más Capecitabine es bien tolerado con toxicidad aceptable en pacientes cáncer renal avanzado.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la seguridad evaluando la frecuencia y grado de efectos adversos con terapia de combinación con sunitinib más capecitabine en pacientes con cáncer renal avanzado.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Objetivo Primario:

Determinar tolerancia de la terapia de combinación sunitinib más capecitabine en pacientes con cáncer renal avanzado.

Objetivo Secundario:

Evaluar tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global en pacientes con cáncer renal avanzado

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio Fase II en el área de Oncología Médica se determina que una muestra de 20 pacientes, se considera adecuada, motivo por el cuál se propone ingresar un mínimo de 20 pacientes para obtener un resultado con validez que permita un posterior desarrollo de estudios Fase III. Se realizaran cortes de seguridad cada 5 pacientes.

4. 2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

4. 2.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años en adelante.

Pacientes con Cáncer Renal irreseccable, EC IV o recaída

ECOG 0-2

Electrocardiograma no más de 1 mes previo al ingreso, sin datos de cardiopatía isquémica ni arritmias ni bloqueos.

Ecocardiograma basal no más de 1 mes previo al ingreso con FEVI = o > al 50%

Pruebas de función tiroidea no mayor a un mes previo al ingreso del protocolo

Contar con los siguientes laboratorios al menos 15 días previos a su ingreso y previo al inicio de cada ciclo

Hemoglobina > o = a 12mg/dl

Leucocitos > o = a 3500

Neutrofilos > o = 2000

Plaquetas > o = 150 000

Creatinina sérica que no supere en 1.5 veces el valor normal máximo o depuración de creatinina > 30 mL /min

Cifras de ALT y AST < 1.5 veces el valor normal máximo o de 2 veces el valor normal máximo en enfermedad metastasica hepática.

Cifras de Bilirrubina < o igual a 1.2 g/dL.

DHL y Calcio dentro del rango normal del laboratorio de referencia.

Electrolitos séricos en los cuales se incluya fosfato.

Enzimas pancreáticas en la que se incluya amilasa.

Haber entendido y aceptado el tratamiento con autorización del consentimiento informado.

Contar con los siguientes estudios de extensión no mayor a 30 días previos a su ingreso Rx de tórax o TAC de Tórax, TAC Abdominopelvica.

Rastreo Óseo control no mas 30 dias previo ingreso

Diagnostico histopatológico corroborado de Cáncer Renal.

Pacientes en edad fértil con prueba negativa a embarazo obtenida dentro de los siete días anteriores al registro y con un método de planificación familiar aceptado por el investigador.

4.2 .2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Diagnostico previo de otro tipo de cáncer que no sea Cáncer Renal.

Pacientes que recibieron previamente terapia biológica (bevacizumab, sorafenib, interferón) o quimioterapia.

Pacientes con hipertensión arterial sistémica o DM descontroladas

Pacientes con datos de cardiopatía isquémica o arritmias.

Metástasis a Sistema Nervioso Central.

Incapacidad para entender y realizar indicaciones medicas.

Intolerancia a la vía Oral.

Proceso Infeccioso activo.

Uso previo de inhibidores de tirosin cinasa

Embarazo y Lactancia.

4.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

Solicitud del paciente para abandonar el estudio.

Progresión de la enfermedad.

Desarrollar toxicidad grado 3-4 en más de 2 ocasiones.

Suspender o retrasar el tratamiento por más de 15 días en un 1 ciclo o suspender más de 8 días en tres o más ciclos

Toxicidad grado 3/4 que persiste pese a suspender el tratamiento por más de 10 días

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

ESTUDIO PROSPECTIVO FASE II ABIERTO NO ALEATORIZADO

6. DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se administrara terapia de combinaci3n:

Sunitinib a dosis de 37.5 mg/d por 2 semanas con 1 semana de descanso y Capecitabine 2000mg/m² dividida en 2 dosis por dfa por 2 semanas con 1 semana de descanso.

El tratamiento se continuara hasta toxicidad inaceptable o progresi3n.

Se realizara examen clnico completo y se tomara n signos vitales.

Se determinara al inicio de cada ciclo estudios de laboratorio para evaluar sus condiciones hematol3gicas (Biometrfa hemática), hepáticas (enzimas y pruebas de funci3n hepática que incluyen bilirrubinas) perfil de lípidos y perfil tiroideo, enzimas pancreáticas (Amilasa) Electrolitos sericos (Fosfato y Calcio)

Se realizara Ecocardiograma con la finalidad de evaluar FEV cada 3er ciclo.

Se realizara el estudio con el cual se determino la actividad metastásica, para valorar la progresi3n de la enfermedad cada 3 ciclos o ante sospecha clnica y bioquímica de progresi3n.

Los datos se recolectaran y vaciaran en un formato de recolecci3n de datos. En la visita basal se reportan los estudios de gabinete, laboratorio y exploraci3n física. En las visitas de cada ciclo se debe reportar los laboratorios, datos clnicos y dosis de ambos fármacos. **(Anexo 2)**

Se realizará un cuestionario orientado a la toxicidad de los pacientes al inicio de cada ciclo de tratamiento.

Se analizara la toxicidad empleando la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versi3n 3.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) **(Anexo 3)**

Se ajustara con disminuci3n de la dosis de sunitinib y capecitabine como terapia de combinaci3n de acuerdo a la Tabla 1.

Se suspenderá el tratamiento ante toxicidad grado 4

TABLA 1

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1er evento	Sin cambio	ERG	ERG y ajustar dosis 25%	ERG y ajustar dosis 25%, valorar sale de protocolo
2do evento	Sin cambio	ERG y ajustar dosis 25%	ERG y ajustar dosis 25%, valor fin de protocolo	Sale de producto
3er evento	Sin cambios	ERG y ajustar dosis 25%	Sale protocolo	Sale de protocolo

* ERG= Esperar resolución a grado 1 ó 0

7. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

Estudios de Gabinete: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellos estudios de laboratorio que presenten alteraciones o sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Grado de Toxicidad: Variable cualitativa, ordinal, definida en grado de 1-5 de acuerdo a la CTCAE v3.0 del NCI (Nacional Cancer Institute) **(Anexo 3)**

Valoración de la respuesta: Variable cualitativa, nominal con escala de medición basada en los criterios RECIST

Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellas manifestaciones clínicas producto de toxicidad por el uso de los medicamentos, consignándose durante las visitas.

Motivo de la suspensión: Variable cualitativa, nominal con escala de medición que comprende si el motivo de suspensión del tratamiento es por: Toxicidad, retiro de consentimiento, evento adverso serio, progresión de la enfermedad, o suspensión del tratamiento por el paciente, y esta se consignará al concluir su valoración al fin del tratamiento.

Sobrevida Libre de Progresión: Desde el registro en el protocolo hasta la progresión, recaída o muerte de cualquier causa, lo que ocurra primero.

Sobrevida Global: Es definida desde el registro en el estudio hasta su muerte.

Numero de ciclos aplicados: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros, se registrarán los ciclos aplicados.

Estadio Clínico (Etapa y TNM) (Anexo 5)

Tumor primario (T)

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Mediante análisis de Estadística Descriptiva

8.1 EVALUACION DE LA EFICACIA

1. Nuestro objetivo primario es valorar tolerancia, sin embargo en pacientes con enfermedad medible la evaluación se realizara mediante criterios de RECIST.

2. Los estudios que evalúen enfermedad medible se realizaran cada 3 ciclos, y de control de acuerdo a criterios del investigador.

3. Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Respuesta Completa: Desaparición de todas las lesiones.

Respuesta Parcial: Disminución en un 30 % de la sumatoria de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión: Incremento del 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.

Enfermedad Estable: Cambios menores que no cumplen criterios de respuesta parcial ni progresión.

No evaluable: Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de las lesiones en hueso, leptomeninges, ascitis, derrame pleural o pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis en piel o pulmón, lesiones quísticas y masa abdominales que se ha confirmado por técnicas imagenológicas.

Sobrevida: Desde el inicio del tratamiento hasta la muerte.

9. RECURSOS

9.1 Humanos

Médicos Adscritos des servicio de Oncología Médica.
Medicos Residentes del servicio de Oncología Médica.

9.2 Físicos

Equipo de uso rutinario en el servicio tales como consultorio, sala de aplicación de quimioterapia o en su defecto cama de hospitalización y aparatos del servicio de radiología e imagen.

Financiamiento.

Proyecto de investigación no comercial. Este estudio no cuenta con apoyo, respaldo o financiamiento por parte de la industria farmacéutica.
Los fármacos que se utilizaran forma parte del cuadro básico y están disponibles en este hospital.

10. CONSIDERACIONES ETICAS

Se realizara de acuerdo a la Convención de Helsinki y se le solicitará a todo paciente que firme un formato de Consentimiento Informado (Anexo 4) con previa autorización y conocimiento de efectos adversos esperados previo a la incorporación al estudio.

Es responsabilidad del investigador obtener consentimiento informado de cada paciente que se incluya en este estudio, se le informara de manera amplia y clara de las metas, métodos, objetivos y riesgos del estudio.
y que son libres de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón.

Toda modificación se someterá al Comité de Ética e Investigación.

11. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Planeación de estudio y recolección de datos de la literatura :Junio-Julio 2009
Sometimiento al Comité de Ética Agosto-Septiembre 2009
Aprobación Noviembre 2009

Inicio del estudio e inclusión de pacientes Noviembre 2009

Recolección de datos análisis de la información Agosto 2010

Redacción de tesis: Presentación de resultados e impresión de la misma. Se valora presentar de ser posible en el congreso de la Sociedad Mexicana de Oncología (Smeo) 2011.
Publicación en la Gaceta Mexicana de Oncología (Organó Oficial de la Smeo) 2011

12. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (Tabla 1)

De diciembre del 2009 a julio 2010 se incluyeron 7 pacientes en este estudio.

El total de pacientes al menos recibieron 1 ciclo de tratamiento. De los 7 pacientes incluidos 4 (57%) eran hombres y 3 (43%) eran mujeres con una media de edad de 54 años. 4 (57%) pacientes fueron clasificados como metastásicos y 3 (43%) pacientes tuvieron recaída. El 1er paciente que se incluyó al protocolo por recaída fue documentada a nivel pulmonar tras un intervalo libre de enfermedad de 3 años, el 2do paciente a nivel óseo, peritoneal y suprarrenal tras intervalo libre de enfermedad de 2 años y el 3er paciente a nivel óseo, hígado y tejidos blandos tras un ILE de 8 años.

De acuerdo a la categoría de riesgo pronóstico del MSKCC (*Tabla 2*) todos tuvieron un riesgo intermedio por un solo punto que fue nefrectomía en todos los casos.

El sitio más común de metástasis fue a nivel pulmonar siendo registrado en 5 pacientes (71%) seguido por enfermedad metastásica a nivel óseo en 2 pacientes (29%)

2(29%) pacientes tuvieron en 3 sitios enfermedad metastásica y resto en un solo sitio.

2(29%) pacientes recibieron Radioterapia previa por enfermedad a nivel óseo

4(57%) pacientes tenían ECOG 0 y 3(43%) pacientes ECOG 1

Todos los pacientes tenían histología de tipo carcinoma de células claras.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Al tiempo de análisis se tuvo una media de duración del tratamiento de 3.5 meses

La media del número de ciclos fue de 3.5

Las razones de discontinuar el tratamiento en 1 paciente fue por progresión de la enfermedad y en 1 paciente por efecto adverso.

EVENTOS ADVERSOS (Tabla 3)

En 2 pacientes se redujo la dosis en un 25% de solo capecitabine por Neutropenia y Síndrome mano-pie en 2 pacientes y en el segundo paciente por neutropenia Grado 2-3.

En una paciente se registró hipertensión arterial pulmonar leve, fue valorada por el servicio de cardiología quien consideran que no era contraindicación para continuar con el tratamiento.

Un paciente discontinuó el tratamiento en el 1er ciclo por presentar extrapiramidalismo

El efecto adverso más común en el total de grados fue astenia en un 71% seguido de síndrome mano-pie y rash en un 57%, diarrea, disgeusia y pirexia se presentaron en un 43%, náusea, vómito y piel seca se presentaron en un 14%.

La única toxicidad grado 3 registrada fue neutropenia que se presentó solo en 1 paciente (14%)

Las toxicidades grado 2 más frecuentes fueron síndrome mano-pie y disgeusia en un (29%) de los casos seguido de diarrea, estomatitis, rash y astenia en un 14%.

La toxicidad grado 1 más frecuente fue astenia en un 57% seguido de estomatitis y rash en un 43%, diarrea y sx mano-pie en un 29%, náusea, vómito, piel seca y disgeusia en un 14%

Dentro de las anomalías de laboratorio la más frecuente fue neutropenia en un 43% seguido de incremento en la creatinina y fosfatasa alcalina en un 29%, incremento de lipasa, amilasa, TGO, TGP, bilirrubinas y triglicéridos se reportaron en un 14%.

Neutropenia fue la única toxicidad grado 2 registrada en un 29% de los pacientes.

De las anormalidades de laboratorio grado 1 las más frecuentes fueron incremento en la creatinina de la fosfatasa alcalina y las bilirrubinas en 29% seguido de incremento en la lipasa, amilasa, TGO, TGP y triglicéridos en un 14%

EFICACIA (Tabla 4)

TASA DE RESPUESTA

Al tiempo de análisis solo se ha registrado respuesta en 3 (43%) pacientes
2 pacientes tuvieron Respuesta Parcial el primero del 70% al 6to ciclo de tratamiento y el segundo paciente del 50% al 3er ciclo de tratamiento.
Un paciente progreso a nivel pulmonar y hepático al 4to ciclo de tratamiento.

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SOBREVIDA GLOBAL

Hasta el momento los datos son inmaduros y no se tienen estos resultados

TABLA 1

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

Variable	
Sexo	No (%)
Hombres	4(57%)
Mujeres	3(43%)
Media de Edad (Rango)	
ECOG	No (%)
0	4(57%)
1	3(43%)
Nefrectomia Previa	No (%)
	7(100%)
Radioterapia previa	No (%)
	2(29%)
Sitios Comunes de Metastasis	
Pulmon	5 (71%)
Higado	1(14%)
Hueso	2 (29%)
Ganglios Linfaticos	0
Otros	
No. de sitios de la enfermedad	No (%)
1	5(71%)
2	
> 0 = 3	2(29%)
Factores de Riesgo MSKCC	No (%)
0(Favorable)	
1-2 (Intermedio)	9 (100%)
> 0 = 3 (Pobre)	

TABLA 2 CLASIFICACIÓN DE RIESGO PRONOSTICO MSKCC

Karnofsky	DHL	Hb	Calcio	Nefrectomia previa	Categoria de Riesgo
90%	Normal	17.7	Normal	Si	Intermedio
100%	Normal	14.9	Normal	Si	Intermedio
100%	Normal	14	Normal	Si	Intermedio
100%	Normal	11.4	Normal	Si	Intermedio
90%	Normal	13.8	Normal	Si	Intermedio
90%	Normal	14.3	Normal	Si	Intermedio
100%	Normal	13.3	Normal	Si	Intermedio

TABLA 3

EFFECTOS SECUNDARIOS

	<i>Total de Grados</i>	<i>%</i>	<i>Grado 1</i>	<i>%</i>	<i>Grado 2</i>	<i>%</i>	<i>Grado 3</i>	<i>%</i>	<i>Grado 4</i>
<i>Diarrea</i>	3	(43)	2	(29)	1	(14)			
<i>Nausea</i>	1	(14)	1	(14)		(0)			
<i>Estomatitis</i>	4	(57)	3	(43)	1	(14)			
<i>Vomito</i>	1	(14)	1	(14)		(0)			
<i>Sx Mano-Pie</i>	4	(57)	2	(29)	2	(29)			
<i>Rash</i>	4	(57)	3	(43)	1	(14)			
<i>Astenia</i>	5	(71)	4	(57)	1	(14)			
<i>Piel Seca</i>	1	(14)	1	(14)					
<i>Disgeusia</i>	3	(43)	1	(14)	2	(29)			
<i>Pirexia</i>	3	(43)	0	(0)		(0)			
<i>Anormalidades de Laboratorio</i>									
<i>Neutropenia</i>	3	(43)	0	(0)	2	(29)	1	(14%)	
<i>Incremento de creatitina</i>	2	(29)	2	(29)					
<i>Incremento de lipasa</i>	1	(14)	1	(14)					
<i>Incremento de TGO</i>	1	(14)	1	(14)					
<i>Incremento de TGP</i>	1	(14)	1	(14)					
<i>Fosfatasa Alkalina</i>	2	(29)	2	(29)					
<i>Incremento de Amilasa</i>	1	(14)	1	(14)					
<i>Incremento de Bilirrubinas</i>	1	(14)	2	(29)					
<i>Trigliceridos</i>	1	(14)	1	(14)					

TABLA 4**EFICACIA**

<i>Respuesta</i>	<i>No(%)</i>
<i>Respuesta Completa</i>	
<i>Respuesta Parcial</i>	2(29%)
<i>Enfermedad Estable</i>	
<i>Progresión de la Enfermedad</i>	1 (14%)

13. DISCUSION

El 53% de los pacientes eran hombres. La media de edad de los pacientes fue de 54 años y todos tenían un buen estado funcional (ECOG 0-1). El sitio más común de metástasis fue a nivel pulmonar y en un 100% de los casos carcinoma de células claras esto corresponde a lo reportado en la literatura en la que se describe que la relación hombre-mujer es de 1.6: 1 con media de edad entre los 50-70 años.^{1,2}

Hasta este momento solo se tiene una media de seguimiento de 3.5 meses con una media de ciclos de 3.5 lo que nos da resultados preliminares.

En relación a la tolerancia en ningún caso se disminuyó la dosis de sunitinib sin embargo en 2 pacientes por neutropenia G2-G3 se redujo la dosis de capecitabine en un 25% respectivamente. Un paciente presentó posterior a inicio de tratamiento extrapiramidalismo este efecto secundario no se ha descrito en la literatura. Se han reportado efectos secundarios a nivel de SNC con capecitabine los cuales consisten en somnolencia, confusión, convulsiones, ataxia cerebelosa y raramente encefalopatía, en este momento el paciente está siendo estudiado por el servicio de Neurología y no se tiene otra causa directa de este efecto secundario. Lo que sí queda claro es que remitió una vez que se suspendió el tratamiento de combinación y este fue el motivo por el cual el paciente salió del estudio. Reportaremos este caso como adverso una vez que se confirme que es secundario al tratamiento.

En una paciente se registró en los seguimientos con ecocardiograma hipertensión arterial pulmonar encontrándose la paciente asintomática, fue valorada por el servicio de Cardiología quienes no concluyeron que fuera secundario a tratamiento debido a que no hay reportes en la literatura, sin embargo no se encontró otra causa directa y no se contraindicó por el servicio de Cardiología el continuar con el tratamiento.

El efecto adverso más común fue astenia reportándose en el total de grados en un 71% que es prácticamente el mismo porcentaje reportado en estudios Fase I y II con sunitinib (70%)^{7,9}

Síndrome mano-pie se presentó en un 57% de los casos esto no corresponde a la literatura debido a que en un estudio Fase I²¹ en el cual se dio a los pacientes tratamiento de combinación con sunitinib más capecitabine este fue el efecto secundario más común y no la astenia.

Dentro de las anormalidades de laboratorio neutropenia fue el evento adverso más común es un 43% de los casos siendo la única toxicidad G2-G3 reportada y en ningún caso Neutropenia Febril.

En estos pacientes no se observó toxicidad cardiovascular, hipopigmentación en la piel, cambios en el color del cabello, epistaxis, cefalea, boca seca, escalofríos, mialgia, síndrome gripal y a nivel hematológico anemia, trombocitopenia, linfopenia, elevación de ácido úrico, hipopotasemia y alteración en las pruebas de funcionamiento tiroideo.

Al tiempo de análisis solo en 3 pacientes se ha registrado respuesta a tratamiento, 2 pacientes tuvieron respuesta parcial y 1 paciente progresión de la enfermedad.

Con estos datos aun no podemos dar resultados de Tasa de Respuesta, Sobrevida libre de progresión y Sobrevida Global que es el objetivo secundario de este estudio.

14. CONCLUSIONES

El tratamiento de combinación con capecitabine más sunitinib en pacientes con Cáncer Renal Avanzado es bien tolerado.

El mayor porcentaje de toxicidades fueron Grado 1 y solo en 2 casos Grado 2 y en 1 paciente Grado 3 (Neutropenia)

Los resultados de eficacia aun son inmaduros por lo que aun no podemos dar conclusiones en relación a Tasa de Respuesta, Sobrevida Libre de Progresión y Sobrevida Global se continuara con el seguimiento y posteriormente se darán resultados finales.

15. REFERENCIAS

1. De Vita VT, Hellman S, Rosenber SA. Cancer, principles and practice of oncology, 8va edición. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2008
2. Abeloff, Armitage, Niederhuber, Kastan, McKenna Clinical Oncology 4ta edition 2008
3. Edward Chu, MD Vincent T. De Vita, Jr., MD Cancer Chemotherapy Drug Manual Jones And Barhett Publishers 2007
4. Bruce A. Chabner Dan L. Longo Cancer Chemotherapy and Biotherapy Principales and Practice 4ta edition Lippincott Williams and Wilkins 2006
5. Michael C. Perry The Chemotherapy Source Book 4ta edition Lippincott Williams and Wilkins 2008
6. Herbert T. Cohen, M.D., and Francis J. Mc Govern, M.D. Renal- Cel Carcinoma N Engl J Med 2005; 353: 2477- 90
7. C. Verschraegen, C. Sweeney, G. Chiorean , F.C. Lee, S. Jones, L. Tye, A. Bello, R. Chao, H. Burris III Phase I tolerability/safety of sunitinib in combination with capecitabine in patients (pts) with advanced solid tumors European Journal of Cancer Supplements 2007; 5(4): 111
8. Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm. D., Piotr Tomczak, M.D., M. Dror Michaelson, M.D., Ph D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D. Ph. D., Stéphane Oudard, M.D., Ph. D., Sylvie Negrier et al Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma N Engl J Med 2007;356:115-24
9. Pegliaro LC, Perez CA, Tu SM, Daliani DD. Phase II study of capecitabine single- agent therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma Urol ogy Oncology 2006; 24(6): 487-91
10. Petrioli R, Paoelli, L, Francini E, Marsili S, Pascucci A, Sciandivasci A, de Rubertis G, Barbanti G, Manganelli A, Salvestrini F, Francini G. Capecitabine as third line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma after failing immunotherapy Anticancer Drugs 2007; 18(7): 817-20
11. Stadler WH, Halabi S, Rini B, Ernstoff MS, Davila E, Picus J, Barrier R, Small EJ A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008 Cancer 2006:107(6):1273-9
12. Padrik P, Leppik K, Arak A. Combination therapy with capecitabine and interferon alfa- 2 A in patients with advanced renal cell carcinoma: a phase II study. Urology Oncology 2004; 22(5): 387- 92

13. Registro Histopatológico Nacional 2003
14. Jemal A, Murray T, Ward E, et al Cancer statistics 2005 CA Cancer J Clin 2005; 55: 10-30
15. Jemal A. CA J Clin 2008;58:71-96
16. Laura Q. M. Chowand S. Gail Eckhardt J Clin Oncol 2007;25:884-896
17. Andrine Faivre, Catherine Delbaldo, Karina Vera, Caroline Robert et al
J Clin Oncol 2006;24:25-35
18. Robert J. Motzer, M Dror Michaelson, Bruce G. Redman, Gary R. Hudes, George Wilding et al JCO 2006;24:16-24
19. Robert J. Motzer, Brian I. Rini, Ronald M. Bukowski et al JAMA 2006;295(21):2516-2524
20. Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotir Tomezak, M. Dror J Clin Oncol 2009;27: 3584-3590
21. C. Verschraegen, C. Sweeney, G. Chiorean , F.C. Lee, S. Jones, L. Tye, A. Bello, R. Chao, H. Burris III Phase I tolerability/safety of sunitinib in combination with capecitabine in patients (pts) with advanced solid tumors European Journal of Cancer Supplements 2007; 5(4): 111
22. Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm. D., Piotr Tomczak, M.D., M. Dror Michaelson, M.D., Ph D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D. Ph. D., Stéphane Oudard, M.D., Ph. D., Sylvie Negrier et al Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma N Engl J Med 2007;356:115-24
23. Pegliaro LC, Perez CA, Tu SM, Daliani DD. Phase II study of capecitabine single-agent therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma Urol ogy Oncology 2006; 24(6): 487-91
24. Petrioli R, Paoletti L, Francini E, Marsili S, Pascucci A, Sciandivasci A, de Rubertis G, Barbanti G, Manganelli A, Salvestrini F, Francini G. Capecitabine as third line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma after failing immunotherapy Anticancer Drugs 2007; 18(7): 817-20
25. Stadler WH, Halabi S, Rini B, Ernstoff MS, Davila E, Picus J, Barrier R, Small EJ A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008 Cancer 2006;107(6):1273-9
26. Padrik P, Leppik K, Arak A. Combination therapy with capecitabine and interferon alfa- 2 A in patients with advanced renal cell carcinoma: a phase II study. Urology Oncology 2004; 22(5): 387- 92

16.ANEXOS EN ESTE DOCUMENTO

16.1 Hoja de Recolección de Datos

16.2 Criterios de Toxicidad

16.2 Carta de consentimiento Informado

16.4 Clasificación TNM de Cáncer Renal

ANEXO 16.1

Hoja De Recolección de Datos

VISITA BASAL

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

Nombre	
Edad:	Teléfono:
Dirección:	

Peso	Kg.	Talla	cm.	SC	M2
-------------	------------	--------------	------------	-----------	-----------

Diagnostico patología

Fecha de diagnostico oficial (d/m/a)			
---------------------------------------	--	--	--

Estirpe			
T	N	M	Etapa final
Otros			

VISITAS BASAL

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

Antecedentes de importancia

	Diagnostico	Fecha de diagnostico		Activo		Tratamiento actual	
		M	A	SI	NO	SI	NO
Respiratorio							
Cardiológico							
Vascular							
Digestivo							
Endocrino							
Alergias							
Nefrectomia							
Otro							
Otro							
Otro							
Otro							

Medicamentos no oncológicos

		Fecha Inicio
--	--	---------------------

Medicamento	Indicación y dosis día	M		A	

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

ECOC	
NEFRETOMIA PREVIA	
RADIOTERAPIA PREVIA	
NÚMERO DE SITIOS	
METASTASTÁSICOS (%)	
SITIO DE METÁSTAS	
PULMON	
HIGADO	
HUESO	
MSKCC FACTORES DE RIESGO	
0 (FAVORABLE)	
1-2 (INTERMEDIO)	
≥ 3 (POBRE)	

VISITAS BASAL

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

Laboratorio **Fecha estudio (día, mes, año)**

Lab	RESULTADO	LAB	RESULTADO	REFERENCIA
HB		BT		
LEUC		BD		
NEUT		FA		
PLAQ		OTROS↓		
ALB				
ALT				
AST				
CS				
CALCIO				
DHL				
*PFT				

HB-HEMOGLOBINA, LEUC-LEUCOCITOS, NEUT-NEUTROFILOS TOTALES,
 PLAQ-PLAQUETAS, ALB-ALBUMINA, CS-CREATININA SERICA, BT-
 BILIRRUBINA TOTAL, BILIRRUBINA INDIRECTA, FA-FOSFATASA A
 * PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA

ESTUDIOS DE GABINETE Y OTROS

Estudio	Realizado	Fecha			Metástasis		Otros datos
		D	m	A	SI	NO	
TT							
USG H							
TAC AP							
RO							
SOM							
EKG							
ECO							

TT-TELE DE TORAX, USG H-USG HIGADO, RO-RASTREO OSEO, SOM-SERIE, OSEA METASTASICA. EKG-ELECTROCARDIOGRAMA, ECOCARDIOGRAMA

VISITAS BASAL

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

EXPLORACION ONCOLOGICA

Sitio	Dato
1	
2	
3	
4	

Solo reportar datos relevantes o de importancia

MEDICION ONCOLOGICA

SITIO	DATO

VISITA QUIMIOTERAPIA

CICLO

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

Peso	kg	Frec respiratoria	X minuto	Pulso	X minuto
------	----	-------------------	----------	-------	----------

Laboratorio **Fecha estudio (día, mes, año)**

Lab	RESULTADO	LAB	RESULTADO	REFERENCIA
HB		BD		
LEUC		BI		
NEUT		POTASIO		
PLAQ		CALCIO		
CS		DHL		
ALT		OTROS		
AST				
GLUCOSA				
BT				

QUIMIOTERAPIA E INHIBOR DE TIROSIN-CINASA

	No CICLO	NUMERO DE DOSIS DIFERIDAS
SUNITINIB		
CAPECITADINE		

TABLA DE AJUSTE DE TOXICIDAD

	SI SE HIZO AJUSTE DE DOSIS REGISTRAR
--	--------------------------------------

VISITA DE TRATAMIENTO

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

Medicamentos concomitantes

Medicamento	Indicación y dosis día	Fecha Inicio			
		M		A	

VISITA DE TRATAMIENTO

<i>RFC-No Px</i>	
<i>Iniciales</i>	
<i>Fecha</i>	
<i>Centro</i>	

El registro de los eventos tóxicos de esta página corresponde al efecto del ciclo anterior

	Ausente Grado 0	Leve Grado 1	Moderado Grado 2	Grave Grado 3	Grado 4
Graduación si no existe OMS					
Criterios de la OMS					
Síndrome mano-pie					
Mucositis					
Diarrea					
Vómito					
Neutropenia					
Anemia					
Trombocitopenia					
Linfopenia					
Hipertensión					
Alopecia					
Elevación ALT/AST					
Elevación de fosfatasa alcalina					
Elevación de creatinina					
Elevación de Bilirrubina Total					
Peso (aumento)					
Otro:					

Otro:					
Astenia					
Rash					
Nausea					

--

Evaluación de respuesta clínica

Este parámetro solo es obligatorio cada 2 a 3

Respuesta Completa
Respuesta parcial
Enfermedad estable
Progresión
No evaluable

16.3 CRITERIOS DE TOXICIDAD

Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0 (CTCAE)

Sangre y Medula Ósea

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Hemoglobina	10.0-LN	10.0-8.5g/dl	8.0-6.5g/dl	< 6.5g/dl	Muerte
Leucocitos	3.0-LN	3.0-2.0	2.0-1.0	<1.0	Muerte
Neutrofilos	1.5-LN	1.5-1.0	1.0-0.5	< 0.5	Muerte
Plaquetas	75-LN	75-50	50-25	< 25	Muerte

Cardiovascular

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Hipertensión	Asintomática, transitoria(<24hrs) incremento de >20mmhg (diastólica) o > 150/100, intervención no indicada	Recurrente o persistente(>24hrs) incremento de >20mmhg (diastólica) o > 150/100, puede estar indicada monoterapia	Requiere mas de 1 droga para su control o de tratamiento mas intensivo	Con consecuencias que ponen en peligro la vida (Emergencia hipertensiva)	Muerte

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Disfunción ventricular diastólica	Asintomática intervención no indicada	Asintomática intervención indicada	IC sintomática, responde a tratamiento	IC refractaria, pobremente controlada, indicado trasplante	Muerte
Disfunción ventricular sistólica	Asintomática, FEVI 60-50%	Asintomática, FEVI 50-40%	IC Sintomática, responde al tratamiento, FEVI 40-20%	IC Refractaria, pobremente controlada, FEVI < 20%, trasplante indicado	Muerte

Síntomas Constitucionales

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Fatiga (astenia, malestar)	Leve	Moderada, dificultad para realizar algunas actividades diarias	Severa, interfiere con las actividades diarias	Incapacitante	-
Fiebre (en ausencia de Neutropenia)	38-39	39-40	>40 < 24hrs	>40 > 24 hrs	Muerte
Insomnio	Ocasional, no interfiere con la función	Dificultad para conciliar el sueño que interfiere con la función pero no con las AD	Frecuente, interfiere con las AD	Incapacitante	-

Dermatologico

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Alopecia	Adelgazamiento/Parches	Completa	-	-	-
Hiperpigmentación	Ligera o localizada	Marcada o Generalizada	-	-	-
Reacción en sitio de inyección/ Cambios de Extravasación	Dolor, Ardor, Eritema	Dolor o Hinchazón con Inflamación o flebitis	Ulceración o necrosis severa, intervención quirúrgica esta indicada	-	-
Cambios en uñas	Decoloradas, Quebradizas	Perdida completa o parcial, dolor en lecho ungueal	Interfiere con AD	-	-

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema y descamación	Pone en peligro la vida o Incapacitante	Muerte
Rash/ Descamación	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular o Eritema con prurito u otros síntomas asociados, descamación localizada u otras lesiones que cubren < 50% SC	Severa, Eritrodermia generalizada o Erupción macular o papular o vesicular, Descamación que cubre > del 50%	Exfoliación generalizada, Ulcerativa, Dermatitis bullosa	Muerte

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Síndrome de Mano-Pie	Cambios mínimos o Dermatitis (eritema no doloroso)	Cambios manifiestos (edema, ampollas, sangrado, descamación) que no interfieren con la función	Dermatitis ulcerativa o cambios manifiestos con dolor que interfieren con la función	-	-

Gastrointestinales

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Anorexia	Perdida del apetito sin alteración en hábitos de comer	Ingesta oral alterada, sin pérdida significativa de peso o desnutrición, indicados suplementos nutricionales	Asociado a pérdida significativa de peso desnutrición, indicada Nutrición a través de sondas o NPT	Con consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
Constipación	Ocasional o Intermitente, uso ocasional de laxantes o enemas	Persistente, uso regular de laxantes o enemas	Interfiere con las AD, desimpactación manual esta indicada	Con consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Diarrea	Incremento < de 4 evacuaciones al día; incremento leve en el gasto de la ostomía comparada a la basal	4-6 evacuaciones al día, no interfiere con AD, Indicado tx con líquidos IV por < 24 hrs; incremento moderado en el gasto, no interfiere con la AD	> 7 evacuaciones al día, interfiere con las AD, Incontinencia severa, requiere hospitalización, Líquidos IV > 24 hrs, incremento severo en el gasto, interfiere con la AD	Consecuencias que ponen en peligro la vida (colapso circulatorio)	Muerte

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Xerostomía	Sintomática sin alt. signif. en la dieta	Alt.signif. en la ingesta oral	Conduce a incapacidad para ingesta oral adecuada, indicado, hidratación IV, nutrición por Sonda o NPT	-	-
Mucositis	Eritema de la mucosa	Ulceración en parches o formación de Pseudomembranas	Ulceraciones confluentes o Pseudomembranas, sangrado con traumas mínimos	Necrosis tisular, sangrado espontaneo con consecuencias que ponen en peligro la vida	-

Linfáticos

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Linfedema	Mínimo a moderado, No responde a la elevación o compresión, textura moderadamente firme.	Incremento marcado en la densidad y firmeza, con o sin inmovilización del área afectada	Incremento muy marcado en la densidad y firmeza, con inmovilización que afecta mas del 40% del área edematosa	-	-
Edema de Extremidades	Discrepancia del 5-10% en el volumen entre ambas extremidades	10-30%	>30% Linforrea, interfiere con las AD	Progresión a malignidad, Incapacitante, Requiere amputación	

Metabólico

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
FA		2.5-5.0	5.0-20.0	>20.0	-
BT		1.3-3.0	3.0-10.0	>10.0	-
ALT		2.5-5.0	5.0-20.0	>20.0	-
AST		2.5-5.0	5.0-20.0	>20.0	-

Neurológico

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Neuropatía sensitiva	Asintomático, pérdida de reflejos tendinosos profundos, parestesias, sin interferir con la función	Alteración sensorial o parestesias que interfieren con la función pero no con las AD	Alteraciones sensoriales o parestesias que interfieren con las AD	Incapacitante	Muerte
Neuropatía Motora	Asintomático, debilidad demostrada solo al EF	Debilidad sintomática que interfiere con la función pero no con la AD	Debilidad que interfiere con la AD, Necesita asistencia para caminar	Incapacitante	Muerte

Ocular/ Visión

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Ambliopía	Sintomático, no interfiere con la función	Sintomático que interfiere con la función pero no con la AD	Sintomático que interfiere con la AD	Incapacitante	-
Epifora	Sintomático, intervención no indicada	Sintomático, interfiere con la función pero no con la AD	Sintomático, interfiere con la AD	-	-

Función Reproductiva Sexual

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Disfunción eréctil	Disminución en la función eréctil, auxiliares para la erección no	Disminución en la función eréctil, indicados aux. para la erección	Auxiliares para la erección no son de utilidad, indicada prótesis de pene	-	-

	indicados				
Infertilidad/Esterilidad	-	Masc. Oligospermia/bajo conteo espermático Fem. Disminución de la fertilidad/ovulación	Masc. Esterilidad/Azoospermia Fem. Infertilidad/ anovulación	-	-
Ginecomastia	-	Crecimiento mamario asintomático	Crecimiento mamario sintomático, Qx indicada		

Vascular

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Síndrome de infiltración vascular aguda	-	Sintomático apoyo de soporte con líquidos no indicado	Compromiso respiratorio necesita soporte con fluidos	Compromete la vida, indicado apoyo vasopresor o ventilatorio	Muerte
Flebitis	-	Presente	-	-	-

Endocrino

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Bochornos	Leves	Moderados	Interfieren con la AD	-	-

Tabla de ajuste con disminución de la dosis de sunitinib y capecitabine como terapia de combinación de acuerdo al grado de presentación de toxicidad

TABLA 1

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1er evento	Sin cambio	ERG	ERG y ajustar dosis 25%	ERG y ajustar dosis 25%, valorar sale de protocolo
2do evento	Sin cambio	ERG y ajustar dosis 25%	ERG y ajustar dosis 25%, valor fin de protocolo	Sale de protocolo
3er evento	Sin cambios	ERG y ajustar dosis 25%	Sale protocolo	Sale de protocolo

* ERG= Esperar resolución a grado 1 ó 0

ANEXO 16.3
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**PROTOCOLO: SUNITINIB MÁS CAPECITABINE EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE CANCER RENAL AVANZADO.**

Usted esta siendo invitada a participar en un estudio prospectivo para evaluar la tolerancia de la terapia de combinación con Quimioterapia (Capecitabine) y un Inhibidor de Tirosin- Cinasa (Sunitinib) ambos tratamientos son los fármacos más activos en pacientes con Cáncer Renal Avanzado y la opción disponible con la cual se han mostrado los mejores resultados de tratamiento es un Inhibidor de Tirosin- Cinasa. En la literatura se describen Tasas de Respuesta con Capecitabine hasta del 20%. Siendo entonces lo que esperamos con este estudio es que el dar ambos incremente la Tasa de Respuesta, la Sobrevida Libre de Progresión y la Supervivencia Global pero por el otro lado se debe demostrar que ambas terapias en combinación no incrementan la toxicidad siendo este el objetivo primario de nuestro estudio.

Toda la quimioterapia tiene diversos efectos secundarios, en el esquema propuesto del estudio los posibles efectos son similares a las terapias clásicas pero probablemente puedan variar la intensidad de la toxicidad.

Los posibles efectos considerados y los más frecuentes por el uso de los medicamentos que usted recibira incluyen aumento de la tensión arterial. En las primeras 3 a 4 semanas cambios en la coloración de la piel. Baja de las defensas y de las plaquetas, cansancio, diarrea, inflamación de la mucosa de la boca, dolor abdominal, Síndrome mano-pie que se caracteriza por escozor, sequedad, exantema, inflamación, y cambio de coloración de las manos y pies.

Es esperable que con el esquema en estudio los efectos secundarios de la quimioterapia sean similares a las pacientes que reciben la quimioterapia habitual o clásica pero con un incremento en las posibilidades o riesgo de eventos o la intensidad en los mismos

Usted ha sido seleccionado (a) para el estudio por que cumple con los criterios de ingreso y cuenta con un adecuado estado de salud y funcional. En todos los casos se mantendrá durante el estudio una estrecha vigilancia, se realizaran las maniobras, ajustes y cuidados generales necesarias para evitar riesgos o en su defecto corregir cualquier problema que se presente.

En caso de no aceptar el ingreso al estudio la calidad en su atención medica, las terapias a seguir y la cobertura de su servicio de seguridad social (hospital) no se afectara o modificara. Si usted decide ingresar al estudio de igual forma puede

solicitar salir del mismo en el momento que usted lo desea sin necesidad de dar explicaciones o razones y no se vera afectada su atención médica.

Es importante saber que usted no realizara gasto o pago alguno por ingresar al estudio o posteriormente

A continuación deberá completar y firmar los datos subsecuentes los cuales especifican que se me ha informado claramente los objetivos del estudio, los beneficios y riesgos o toxicidad del medicamento, aceptando ingresar al mismo.

Yo

_____ en
Pleno uso de mis facultades he sido informado claramente del objetivo, beneficios y riesgos o efectos secundarios del protocolo de investigación titulado, SUNITINIB MÁS CAPECITABINE EN PACIENTES CON CANCER RENAL AVANZADO, aceptando ingresar al mismo reconociendo que no se me ha presionado de ninguna forma para ingresar a este.

FIRMA DEL PACIENTES

FECHA

NOMBRE, PARENTESCO, FECHA Y FIRMA DEL TESTIGO 1

NOMBRE, PARENTESCO, FECHA Y FIRMA DEL TESTIGO 2

NOMBRE, FIRMA y FECHA DEL MEDICO TRATANTE

Teléfono del paciente _____

Investigador principal : Dra Dolores Paola Torres García
Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE teléfono 52005003 Ext 14435 y 14435.

Anexo 16.4

CLASIFICACIÓN TNM DE CÁNCER RENAL

Tumor primario (T)

Tx el tumor primario no puede evaluarse

T0 No hay indicios de tumor primario

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

T1a Tumor de 4 cm o menos en su mayor dimensión y limitado al riñón

T1 b Tumor de más de 4 cm pero menos de 7 cm o menos en su mayor dimensión y limitado al riñón.

T2 Tumor mayor a 7 cm en su mayor dimensión y limitado al riñón.

T3 El tumor se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéricos pero no más allá de la fascia de Gerota.

T3a El tumor invade directamente la glándula suprarrenal o la grasa perineal o la de los senos renales pero no más allá de la fascia de Gerota.

T3b El tumor se extiende microscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentales (como las que contienen músculos) o se extiende a la vena Cava debajo del diafragma.

T3c El tumor se extiende microscópicamente a la vena cava arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.

T4 el tumor invade mas allá de la fascia de Gerota.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis a un solo ganglio linfático regional.

N2: Metástasis a más de un ganglio linfático regional

(Nota la lateralidad no afecta la clasificación N.)

(Nota: si se lleva a cabo una disección de ganglio linfático, entonces la evaluación patológica ordinariamente incluirá al menos ocho ganglios.)

Metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia.

Agrupación por estadios del AJCC

Estadio I
T1N0M0
Estadio II
T2N0M0
Estadio III
T1N1M0
T2 N1 M0
T3 N0 M0
T3 N1 M0
T3 a N1 M0
T3 b N0 M0
T3 c N0 M0
T3 c N1 M0
Estadio IV
T4 N0 M0
T4 N1 M0
Cualquier T N2 M0
Cualquier T, Cualquier N, M1