



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO  
ZARAGOZA

**“MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON CÁNCER  
RENAL METASTÁSICO EN TRATAMIENTO CON SORAFENIB O  
SUNITINIB”.**

T E S I S D E P O S G R A D O PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A  
DRA. GLORIA PALAFOX VIGIL

TUTOR: DRA DENISSE AÑORVE BAILÓN  
DR RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ

MEXICO DF AGOSTO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

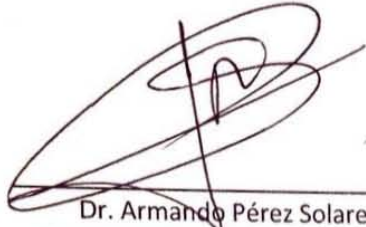


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.




---

Dr. Armando Pérez Solares  
Jefe de Enseñanza e Investigación



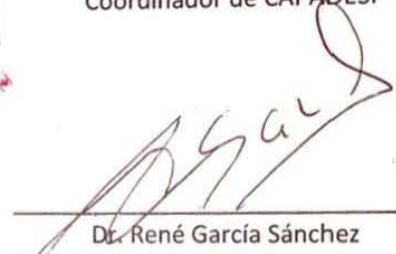
---

Dr. René García Sánchez  
Coordinador de CAPADESI



---

Dr. Víctor García Barrera  
Profesor Titular del Curso



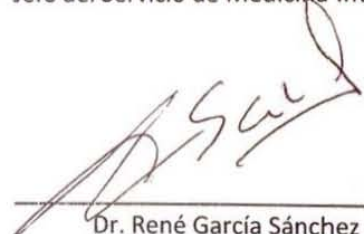
---

Dr. René García Sánchez  
Jefe del Servicio de Medicina Interna



---

Dra. Denisse Añorve Bailón  
Asesor de Tesis



---

Dr. René García Sánchez  
Asesor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS.**

“Con constancia y tenacidad se obtiene lo que se desea; la palabra imposible no tiene significado”

-Napoleón Bonaparte.

A mi madre, que siempre estuvo apoyándome aún en los momentos más difíciles de mi carrera.

A mi padre, que donde quiera que esté estoy segura está orgulloso de mi.

A la Doctora Añorve por su enorme paciencia y su apoyo incondicional personal y académico.

A la Doctora Galván por hacerme recordar el amor a la Dermatología.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Medicina Interna por acompañarme y hacer más llevadero este camino.

A mis pacientes y personal de enfermería quienes depositaron un voto de confianza y sin quienes este trabajo no hubiera sido posible.

Gloria Palafox Vigil

## INDICE

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	6
III. PROBLEMA	8
IV. HIPOTESIS	9
V. OBJETIVO	10
VI. JUSTIFICACION	11
VII. MATERIAL Y METODOS	12
VIII. RESULTADOS	15
IX. DISCUSIÓN	23
X. CONCLUSIONES	24
XI. ANEXOS	25
XII. REFERENCIAS	28

## I. RESUMEN.

**PALABRAS CLAVE:** Manifestaciones dermatológicas, sunitinib, sorafenib, cáncer renal metastásico (CRM).

### **INTRODUCCIÓN:**

Para el tratamiento de cáncer renal metastásico o irresecable, el manejo actual está basado en Inhibidores de tirosincinasa (ITKs); la introducción de estos fármacos en el arsenal terapéutico es relativamente reciente (Sorafenib Diciembre 2005 y Sunitinib en Enero del 2006). No se conoce la frecuencia de eventos dermatológicos relacionados al uso de sorafenib ni sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico en población mexicana.

**OBJETIVO:** Conocer la frecuencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con cáncer renal en tratamiento con sunitinib o sorafenib.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Expedientes de hombres y mujeres con CRM o irresecable tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE durante el periodo 2011 a 2014.

**RESULTADOS:** Se revisaron un total de 31 expedientes de pacientes con diagnóstico de CRM, de los cuales 2 fueron excluidos por contar con el expediente incompleto, 4 no cumplieron con el tiempo necesario establecido para evaluar los efectos adversos y 1 expediente no se encontró en el archivo. Se incluyeron un total de 24 pacientes, de los cuales 16 fueron tratados con sunitinib y 8 con sorafenib. La frecuencia de manifestaciones dermatológicas fue de 62.5% para sunitinib y 87.5% para sorafenib, entre las que destacaron por orden de frecuencia síndrome mano-pie, xerosis, estomatitis y rash generalizado, los grados de toxicidad dermatológica fueron de 0 a 2, ningún paciente presentó un mayor grado de toxicidad, el tiempo de aparición de las lesiones fue de 2 semanas hasta 11 meses, otro tipo de toxicidades encontradas fueron la gastrointestinal, la cual resulto ser más frecuente para sunitinib, comparada con sorafenib donde la manifestación más frecuente fue la dermatológica.

**CONCLUSIONES:** La toxicidad más común para sorafenib fue la dermatológica, siendo la más frecuente el síndrome mano-pie en mayor proporción que para pacientes con sunitinib. La toxicidad más común para sunitinib fue la gastrointestinal.

Es necesario realizar un estudio prospectivo de mayor tamaño para hacer una comparación más exacta en cuanto a las manifestaciones dermatológicas presentadas por este grupo de fármacos.

## II. INTRODUCCIÓN

El Cáncer renal comprende el 5% de las neoplasias epiteliales en Estados Unidos, por año. Aproximadamente 20% al 30% de los pacientes con cáncer renal tienen metástasis al momento del diagnóstico y el 20% al 40% de pacientes con cáncer localizado a los cuales se les realiza nefrectomía desarrollarán metástasis.<sup>1</sup>

El tratamiento de cáncer renal depende de la etapa clínica en la que se encuentre el paciente, estableciendo para etapas I a III como única modalidad de tratamiento la cirugía (nefrectomía en sus diferentes modalidades). En el contexto de la enfermedad irreseccable o metastásica, las opciones de tratamiento actual incluyen: ITKs (sunitinib, sorafenib, pazopanib), IL-2, bevacizumab-IFN e inhibidores de la m-Tor (temsirolimus); sin haber un estándar de tratamiento<sup>2,3</sup>. La elección del tratamiento depende de la clasificación de riesgo de la enfermedad basados en los criterios del Memorial, entre los cuales se encuentran Karnofsky, tiempo de diagnóstico al inicio del tratamiento, hemoglobina, DHL y calcio corregido<sup>4,5</sup>. (APÉNDICE 1). Para los grupos de buen pronóstico y pronóstico intermedio se acepta como opciones de tratamiento los 5 primeros; el temsirolimus es hasta la fecha el único fármaco que ha demostrado beneficio en pacientes de pobre pronóstico<sup>6,7</sup>. En nuestro hospital disponemos de sunitinib, sorafenib y bevacizumab-IFN para el tratamiento de los pacientes con cáncer renal metastásico o irreseccable (CRM).

El sorafenib es un inhibidor multikinasa contra Raf-1 (seronin-treonin cinasas) que incluye BRAF, VEGFR2, PDGFR, FLT3 y KDR, así como algunos genes FLT4, mientras que sunitinib tiene propiedades anti-angiogénicas que inhibe VEGFR2, cKIT, FLT-3 y PDGFRB<sup>8,9,10</sup>. Ambos están aprobados por la FDA para su uso en primera línea de tratamiento en cáncer renal metastásico (Diciembre de 2005 y Enero de 2006 respectivamente)<sup>7</sup>.

El perfil de toxicidad es diferente para sunitinib y sorafenib. Para el primero, la más frecuente es la hematológica (anemia 79%, leucopenia 78%); de las cuales, únicamente 16% son grado 3-4 (APÉNDICE 2). De las no hematológicas, la más frecuente es la diarrea 61%, siendo grado 3 solamente el 9%<sup>11</sup>.

Para el sorafenib la más frecuente es diarrea (48%), sólo ocupando un 3% la de grado 3 y 4; seguida de las dermatológicas (41%) siendo sólo el 1% grado 3-4<sup>1</sup>.

Dentro de los efectos adversos más frecuentemente relacionados de ambos se describen los de tipo dermatológico, esto es relevante como predictor de respuesta a tratamiento (se ha demostrado asociación de los efectos adversos dermatológicos con mayor eficacia)<sup>12</sup> y también como limitante para la continuidad del tratamiento<sup>8</sup> (APÉNDICE 3).

Para sunitinib; estudios fase III se reporta hasta 81% de pacientes con efectos adversos dermatológicos, los más frecuentes (todos los grados de toxicidad): síndrome mano-pie (5.3%, grado 3 el 1.3%), seguido de rash (5%), piel seca y/o con cambios de coloración (4.2%) y cambios en el color del cabello (3.7%)<sup>10</sup>.

En los estudios de aprobación de sorafenib se reportaron hasta 74% de pacientes con efectos adversos dermatológicos; los más comunes (de cualquier grado): rash o descamación (40%, grado 3-4 el 1%), síndrome mano-pie (30%, grado 3-4 el 6%), alopecia (27%) y prurito (19%)<sup>9</sup>.

La causa de estas reacciones se desconoce, sin embargo, se ha postulado que son resultado del daño a los vasos sanguíneos debido a la inhibición de VEGFR y PDGFR; sobretodo en el caso de la reacción mano-pie. Así mismo, se postula que el rash maculopapular que producen los inhibidores tirosincinasa es dosis dependiente, y que usualmente se presenta en tronco y extremidades, ocasionalmente en cara; raramente progresa hacia una dermatitis exfoliativa.<sup>13</sup>

La idiosincrasia puede dar lugar a que los efectos secundarios y la respuesta a tratamiento sean distintos en una población u otra; esto ha quedado demostrado sobretodo en la era de la terapia blanco y la biología molecular. Así, tenemos los resultados obtenidos en otro tipo de neoplasias; como ejemplo adenocarcinoma de pulmón, en donde la prevalencia de mutaciones es variable en cada población y esto le confiere un comportamiento biológico y una respuesta a tratamiento distinta<sup>14</sup>. Como ejemplo la mutación de EGFR (predictiva y pronóstica) cuya prevalencia oscila entre el 19-3%-33.2% en Latino América entre los que juega un rol importante la heterogeneidad genética de las poblaciones, mientras que para Norteamérica y Europa es del 15%, alcanzando 40% en población asiática.<sup>15,16</sup>

Otros ejemplos son el cáncer gástrico donde la prevalencia de Her-2 neu positivo, cercana al 22% demostró ser un marcador favorable para adicionar al tratamiento trastuzumab, el cual en combinación con quimioterapia ha demostrado prolongar la supervivencia hasta por 11 meses<sup>17</sup>.

Lo anterior nos hace pensar que el perfil de toxicidad también es variable entre poblaciones. Las manifestaciones dermatológicas no son la excepción. No hay estudios enfocados a la descripción de estas lesiones, los resultados con los que se cuenta son descripciones someras extraídas de los estudios de eficacia de estos fármacos por separado, ya que tampoco existe un estudio comparativo entre ambos.

En México no existen estadísticas de los pacientes tratados con estos fármacos: además la limitante para la prescripción de estos fármacos es el costo de la terapia, por lo que se restringe a población muy seleccionada en la mayoría de los centros que tratan a estos pacientes.

En el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" se cuenta con el recurso para el manejo de estos pacientes con ITKs; sin embargo, se desconoce la frecuencia de efectos adversos en nuestra población siendo la toxicidad dermatológica una de las más importantes.



### **III. PROBLEMA**

Ante lo previamente expuesto, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:  
¿Cuál es la frecuencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con cáncer renal metastásico tratados con sunitinib o sorafenib?

#### **IV. HIPÓTESIS**

Las manifestaciones dermatológicas se presentan con una alta frecuencia en pacientes con cáncer renal terminal que usan sorafenib o sunitinib.

## **V. OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la frecuencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con cáncer renal en tratamiento con sunitinib o sorafenib.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- a) Describir las manifestaciones dermatológicas más frecuentes asociadas a ambos tratamientos de acuerdo al grado de toxicidad.
- b) Describir el perfil clínico de los pacientes que presentaron las manifestaciones dermatológicas asociada a estos fármacos.
- c) Describir otra sintomatología relacionada a los inhibidores de tirosincinasa.
- d) Describir la supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

## **VI. JUSTIFICACIÓN.**

Los efectos dermatológicos asociados al uso de inhibidores de tirosincinasa (ITKs) son parte de la toxicidad más frecuentemente relacionada a estos fármacos, sin embargo, no se ha comparado la toxicidad presentada con sunitinib vs sorafenib en una misma población de pacientes.

Es importante conocer el perfil de toxicidad dermatológica en estos pacientes, ya que puede contribuir a la toma de decisión respecto del tratamiento y las medidas de apoyo relacionadas al mismo.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO.**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, comparativo.

### **GRUPO DE ESTUDIO.**

Hombres y mujeres con CRM o irresecable tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE durante el período 2011 a 2014.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico histopatológico de cáncer de riñón de células claras.
- Enfermedad metastásica o irresecable.
- Estado funcional de ECOG 0-2 (APÉNDICE 4).
- Tratamiento con sunitinib o sorafenib por más de 1 semana.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes sin expediente o con expediente incompleto.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- No requiere por ser un estudio transversal.

### **DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.**

- Historia clínica: edad, género, antecedentes personales patológicos, diagnóstico, tratamiento, dosis, línea de tratamiento, estado funcional de ECOG, grado de diferenciación histológico, número de sitios metastásicos.
- Notas de evolución: Evolución clínica, tipo de toxicidad, grado de toxicidad, tiempo de evolución de las lesiones, tiempo de remisión de las lesiones, tratamiento de las lesiones.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo de variable	Definición
Cáncer renal metastásico	variable nominal	Enfermedad con extensión a órganos distintos del tumor primario a nivel renal.
Cáncer renal irresecable	variable nominal	Tumor con extensión local y/o regional que por sus características o las del paciente no es candidato a resección. Sin evidencia de lesiones distantes.
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad	variable nominal	Periodo sin nuevos datos clínicos y/o radiológicos de enfermedad, sin evidencia radiológica de nuevas lesiones o crecimiento de las presentes al momento del inicio del tratamiento. Se contabilizó a partir del inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

Grados de Toxicidad Dermatológica		
G0	variable nominal	No existe toxicidad.
G1	variable nominal	Cuando afecta la cara y no se acompaña de síntomas.
G2	variable nominal	Igual que 1 pero asociado a prurito y afectando un área inferior al 50% de la superficie corporal total.
G3	variable nominal	Cuando la erupción se extiende además de la cara, al tórax, la espalda o a más del 50% de la superficie corporal; o el desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares, descamativas.
G4	variable nominal	En forma de una dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras.

## **CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio. (Ver ANEXO 1)

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

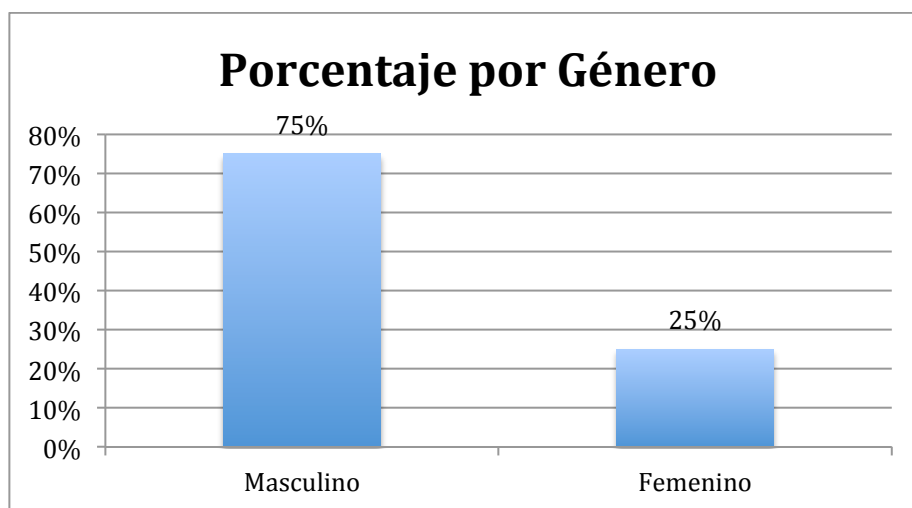
Base de datos del Servicio de Oncología, por medio del cual se encontraron y se revisaron los expedientes de los pacientes que contaban con el diagnóstico de cáncer renal metastásico irresecable en tratamiento con sunitinib y sorafenib, se registraron en la hoja de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente por cada paciente. Una vez obtenidos los datos, Se concentraron en una tabla de Excel, se examinaron individualmente la distribución de cada una de las variables, se utilizaron gráficas lineales, circulares y de barras para mostrar la información recolectada, posteriormente se analizaron correlaciones Spearman para las variables categóricas encontradas en la tabla de Excel mediante el programa Stata 11.0

## **VIII. RESULTADOS.**

Obtuvimos una base de datos de 31 pacientes con diagnóstico de CRM, al revisar los expedientes, fueron excluidos 2 por contar con el expediente incompleto, 4 se perdieron durante su seguimiento en la consulta de Oncología y 1 expediente no se pudo localizar. Se incluyeron un total de 24 pacientes, de los cuales 16 fueron tratados con sunitinib y 8 con sorafenib, quedando una relación 2:1 en la administración de tratamientos.

Las características de la población estudiada se describen en la Tabla 1.

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes por género.



Gráfica 2. Porcentaje de casos por edad.





Tabla 1. Características basales de los pacientes.

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES			
CARACTERÍSTICA	Total 24 =100%	SUNITINIB n=16 (66%)	SORAFENIB n=8 (33%)
Género-No (%)			
Femenino	6 (25%)	4 (25%)	2 (25%)
Masculino	18 (75%)	12 (75%)	6 (75%)
Edad			
<65 años	15 (62.5%)	12 (75%)	3 (37.5%)
>65 años	9 (37.5%)	4 (25%)	5 (62.5%)
Línea de tratamiento			
1a	18 (75%)		
2a	6 (25%)	1 (6.25%)	5 (62.5%)
ECOG			
0-1	12 (50%)	9 (56.25%)	3 (37.5%)
2	9 (37.5%)	6 (37.5%)	3 (37.5%)
3 o más	3 (12.5%)	1 (6.25%)	2 (25%)
Grado Histológico			
Bien diferenciado	17 (70.83%)	12 (75%)	5 (62.5%)
Moderadamente diferenciado	7 (29.16%)	4 (25%)	3 (37.5%)
Número de sitios metastásicos			
1	18 (75%)	14 (87.5%)	4 (50%)
2 o mas	6 (25%)	2 (12.5%)	4 (50%)

En relación a la edad, se dividieron en 2 grupos: 9 pacientes (37.5%) resultaron mayores de 65 años, y 15 pacientes (62.5%) menores de 65 años.

De acuerdo al tipo de toxicidad se analizó:

Dermatológica, la cual se presentó en 17 pacientes (70.8%); gastrointestinal que se presentó en 15 pacientes (62.5%) y hematológica, la cual presentaron 9 pacientes (37.5%); esto para ambos grupos de tratamiento (Gráfica 3 y Tabla 4).

Gráfica 3. Incidencia de toxicidad global.

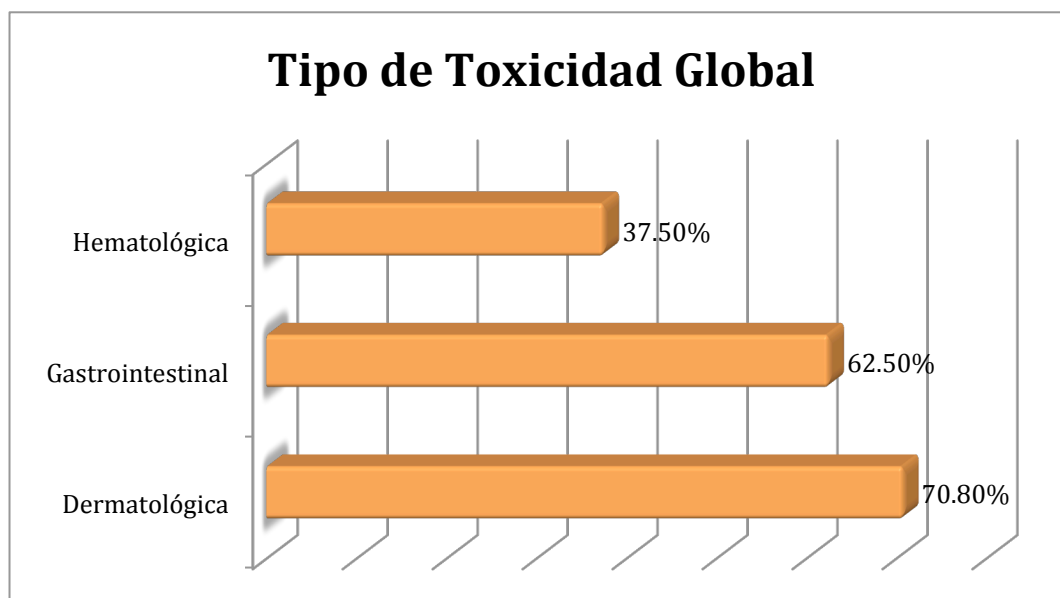


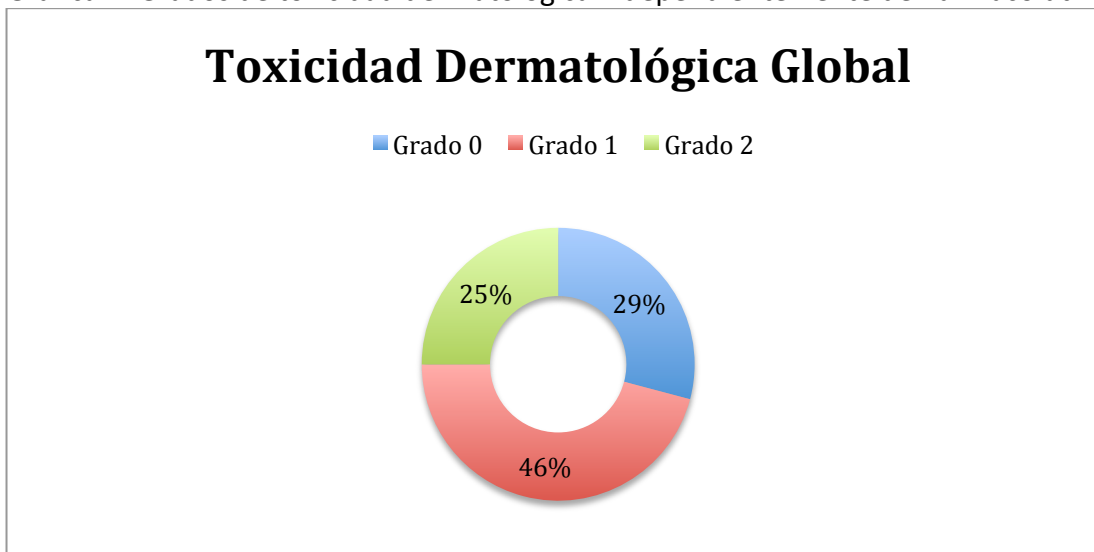
Tabla 2. Tipo de toxicidad según el tipo de tratamiento utilizado.

Fármaco	Dermatológica	Gastrointestinal	Hematológica
Sunitinib	62.5%	68.75%	50%
Sorafenib	87.5%	50%	12.5%

La mayoría de los pacientes presentaron más de un tipo de toxicidad (Tabla 2).

El grado de toxicidad dermatológica independientemente del fármaco se describe en la Gráfica 4.

Gráfica 4. Grados de toxicidad dermatológica independientemente del fármaco utilizado.



Divididos por el grupo de sunitinib y sorafenib, la toxicidad se presentó:

- Sunitinib: dermatológica en un 62.5% (10 pacientes), de los cuales el 100% fue grado I-II.
- Sorafenib: dermatológica 87.5% (7 pacientes), de los cuales el 85.7%% fue grado I-II y el 14.28% (1 paciente) fue grado III.

En cuanto a las dosis de tratamiento relacionadas con la presencia o ausencia de toxicidad dermatológica ver tablas 3 y 4.

Tabla 3. Porcentaje de manifestaciones dermatológicas según dosis de Sunitinib.

Sunitinib			
Dosis (mg)	Total	Toxicidad	Porcentaje
12.5	1	1	100
25	1	1	100
37.5	4	9	44.4
50	3	5	60

Tabla 4. Porcentaje de manifestaciones dermatológicas según dosis de Sorafenib.

Sorafenib			
Dosis (mg)	Total	Toxicidad	Porcentaje
400	4	4	100
600	4	3	75

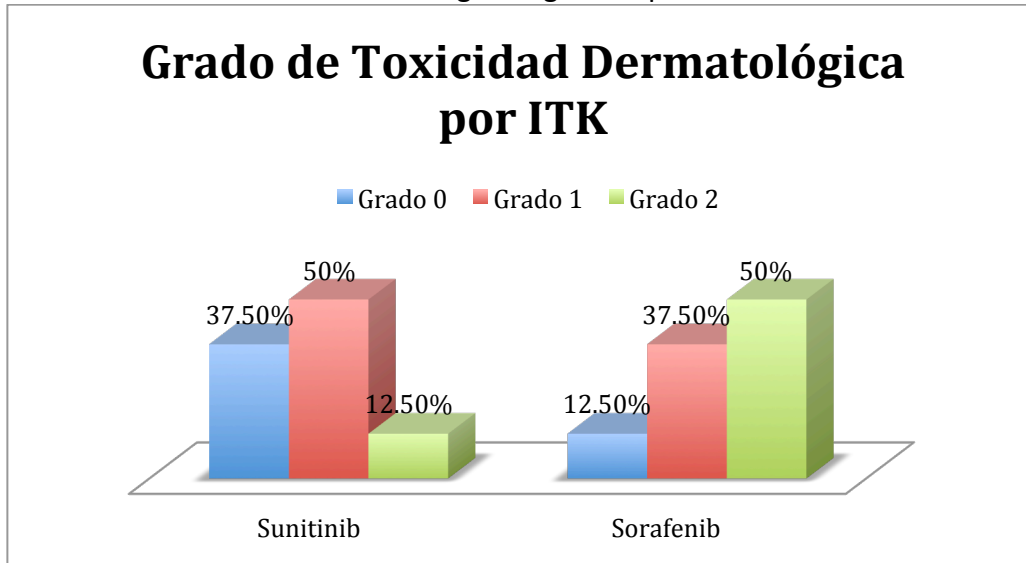
Podemos observar que la presencia de manifestaciones dermatológicas en cuanto al Sunitinib es mayor en pacientes con dosis de 12.5mg y 25mg, seguido de 50mg y por último 37.5mg; no así para Sorafenib donde a dosis de 400mg el 100% de los pacientes presentaron algún tipo de toxicidad dermatológica y a dosis de 600mg se presentaron manifestaciones dermatológicas en un 75%. Lo anterior probablemente en relación a que un paciente más frágil o que ha tenido toxicidad dermatológica previamente ha sido sometido a ajustes de dosis.

En cuanto al grado de toxicidad dermatológico, fue de grado 0 a 2 (Gráfica 5).

- Grado 0. Siete pacientes (29.1%), de los cuales 6 (37.5%) correspondieron a sunitinib y 1 (12.5%) estuvo en tratamiento con sorafenib.
- Grado 1. Once pacientes (45.8%); 8 pacientes (50%) con sunitinib y 3 pacientes (37.5%) con sorafenib.
- Grado 2. Seis pacientes (25%), 2 (12.5%) del grupo de sunitinib y 4 (50%) del grupo de sorafenib.

Ningún paciente presentó toxicidad grado III o IV.

Gráfica 5. Grado de toxicidad dermatológica según el tipo de fármaco utilizado.



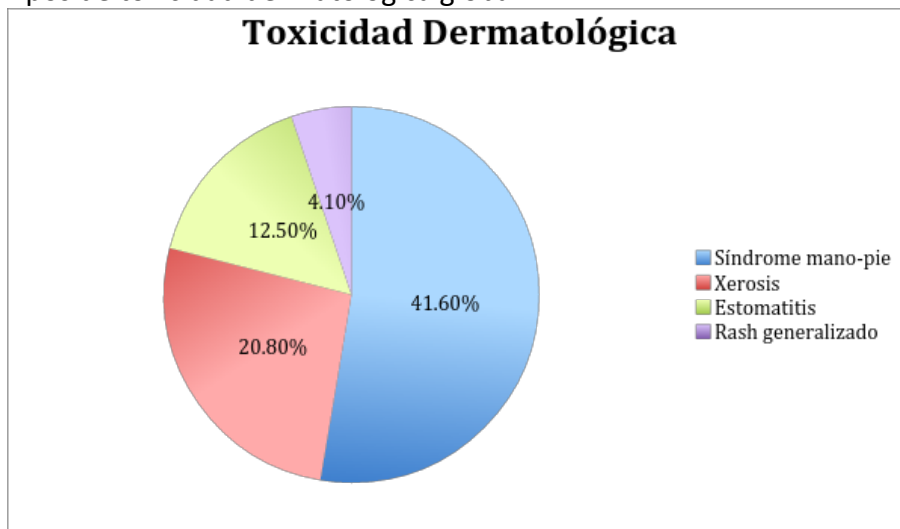
En cuanto al tiempo de inicio de las lesiones respecto al inicio de la terapia, el intervalo fue de 2 semanas a 11 meses, con una media de 23 semanas.

Para sunitinib el inicio de las lesiones tuvo un intervalo de 1 a 11 meses con una media de aparición de las lesiones después de 6 meses (24 semanas) de terapia.

En pacientes con sorafenib el intervalo a la aparición de las lesiones fue de 2 semanas a 5 meses, con una media de 11 semanas.

De la toxicidad dermatológica, las manifestaciones más comunes fueron: síndrome mano-pie en 10 pacientes (41.6%), xerosis en 5 pacientes (20.8%), estomatitis en 3 pacientes (12.5%) y rash generalizado en 1 paciente (4.1%) (Gráfica 6).

Gráfica 6. Tipos de toxicidad dermatológica global.



Las manifestación dermatológicas desglosado por fármaco se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5 Tipo de toxicidad dermatológica por fármaco empleado.

Síndrome mano-pie por Fármaco		
Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Sunitinib	5	50
Sorafenib	5	50
Xerosis por Fármaco		
Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Sunitinib	3	75
Sorafenib	1	25
Estomatitis por Fármaco		
Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Sunitinib	2	75
Sorafenib	1	25
Rash Generalizado por Fármaco		
Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Sunitinib	0	0
Sorafenib	1	100

El manejo de la toxicidad dermatológica fue con cremas y lociones emolientes y humectantes y la mejoría a través del tiempo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Tiempo de inicio y remisión de las lesiones dependiendo de cada fármaco utilizado.

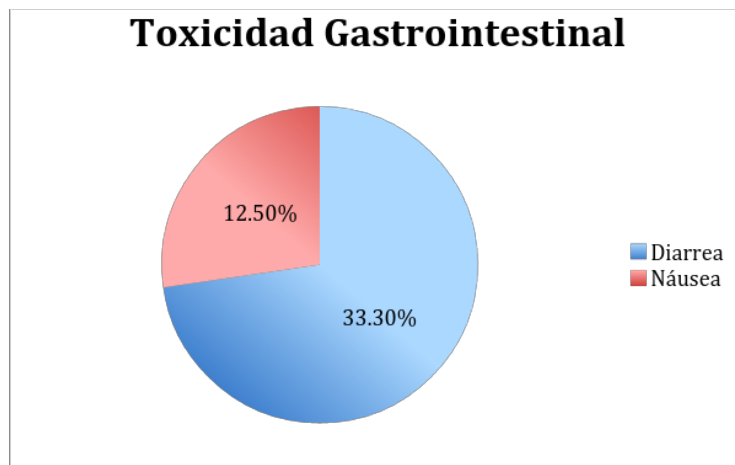
	Total 24 =100%	SUNITINIB n=16 (66%)	SORAFENIB n=8 (33%)
<b>Tiempo de inicio de las lesiones</b>			
<1 mes	2 (8.3%)	0	2 (25%)
1-3 meses	10 (41.66%)	6 (37.5%)	4 (50%)
4-6 meses	3 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (12.5%)
7-12 meses	2 (8.3%)	2 (12.5%)	0
<b>Tiempo de remisión de las lesiones</b>			
<1 mes	4 (16.6%)	1 (6.25%)	3 (37.5%)
1-2 meses	10 (41.66%)	7 (43.75%)	3 (37.5%)
2-3 meses	2 (8.3%)	2 (12.5%)	0
No remitió	1 (4.16%)	0	1 (12.5%)

El resto de toxicidades presentaron las siguientes relaciones:

- Sunitinib: Toxicidad gastrointestinal en el 68.75% (11 pacientes) y hematológica 50% (8 pacientes).
- Sorafenib: Toxicidad gastrointestinal que se presentó el 50% (4 pacientes) y hematológica 12.5% (1 paciente).

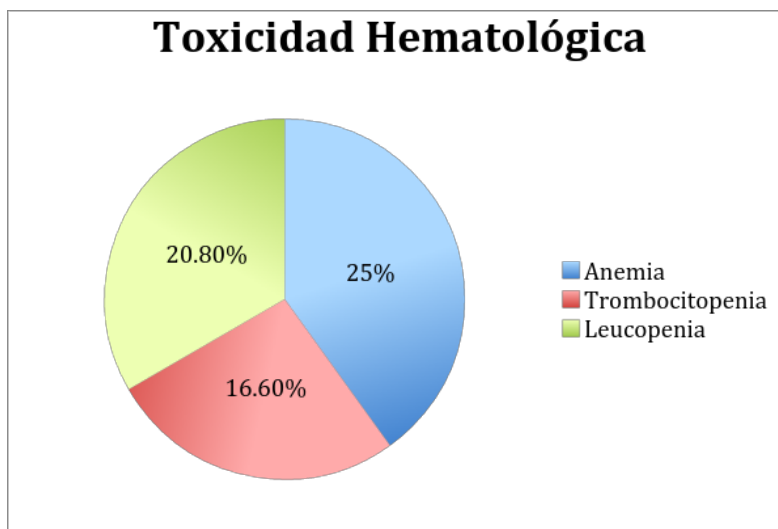
En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, las manifestaciones más comunes fueron: diarrea en 8 pacientes (33.3%) y náusea en 3 pacientes (12.5%) (Gráfica 7).

Gráfica 7. Frecuencia de las manifestaciones gastrointestinales.



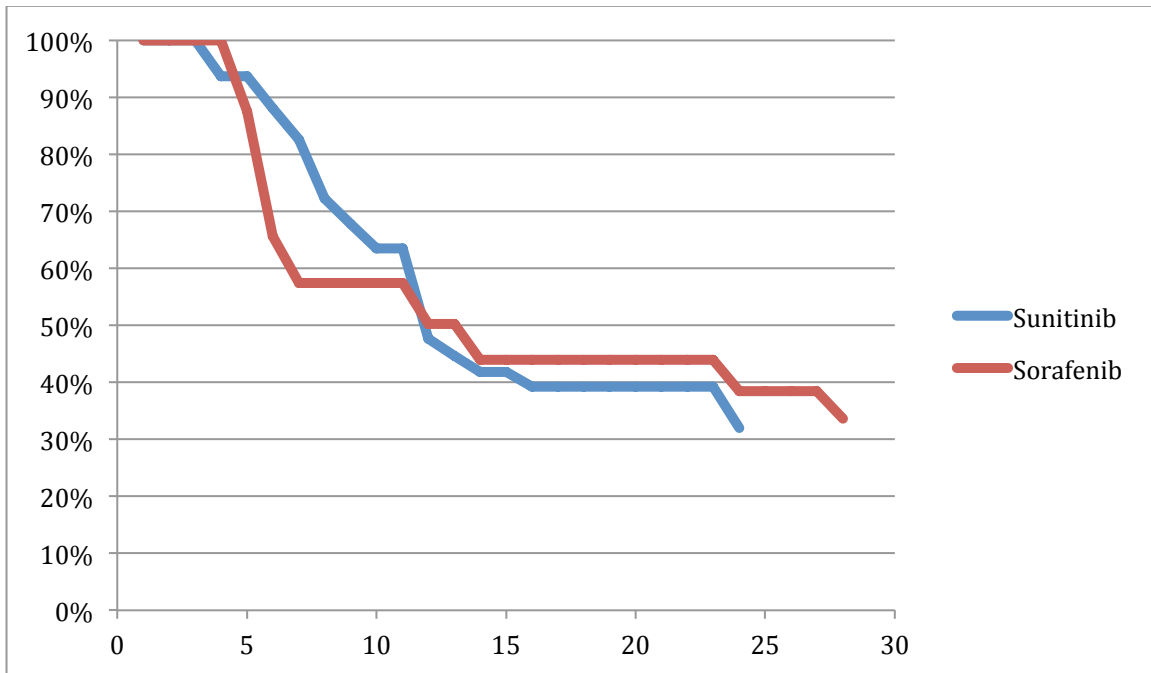
De la hematológica; las manifestaciones que se presentaron más comúnmente fueron anemia en 6 pacientes (25%), leucopenia en 5 pacientes (20.8%) y trombocitopenia en 4 pacientes (16.6%) (Gráfica 8).

Gráfica 8. Frecuencia de las manifestaciones hematológicas.



En cuanto a la sobrevida libre de progresión de la enfermedad se muestra en la Gráfica 9 y destaca una media de sobrevida de 12.5 meses para ambos fármacos, siendo la total de 28.34% para sorafenib (intervalo de 5 a 28 meses) y 24.32% para sunitinib (intervalo de 4 a 24 meses):

Gráfica 9. Sobrevida libre de progresión de la enfermedad en tiempo dependiendo del fármaco utilizado.



## IX. DISCUSIÓN.

La frecuencia de manifestaciones dermatológicas reportadas en la literatura universal para sunitinib y sorafenib se reportan del 81% y 74% respectivamente<sup>9,10</sup>, en nuestra población mexicana resultó discretamente menor para sunitinib y mayor para sorafenib; de 62.5% y 87.5% respectivamente.

El perfil de toxicidad reportado en la literatura para sunitinib resultó diferente en nuestra población puesto que lo reportado indica que las manifestaciones de toxicidad más frecuentes son hematológicas<sup>11</sup>, mientras que para nuestra población las manifestaciones más comunes son las gastrointestinales, seguida de las dermatológicas y en último lugar las hematológicas con un 50%.

Para sorafenib se encuentra que lo reportado más comúnmente son las manifestaciones gastrointestinales; en nuestro estudio la frecuencia más alta la ocupan las manifestaciones dermatológicas<sup>1</sup>.

No fue posible correlacionar el tipo y grado de lesiones dermatológicas con la sobrevida libre de progresión de la enfermedad, ya que en nuestra población el máximo grado de toxicidad dermatológica fue 2 y sólo se presentó un paciente con rash generalizado, manifestación asociada en otros estudios con una mejor respuesta medido por sobrevida libre de progresión de la enfermedad y sobrevida global<sup>12</sup>.

El tiempo de inicio de las lesiones respecto al inicio del tratamiento se presentó un menor periodo de exposición al fármaco para el inicio de las lesiones para sorafenib, presentándose desde las primeras 2 semanas, por lo que sugerimos se deba realizar una revisión del paciente posterior a 2 semanas de inicio del tratamiento.

En cambio, para sunitinib, la media de inicio de las lesiones fue de 6 meses, variando de 1 a 11 meses, por lo que probablemente se pudiera realizar una re-evaluación del paciente 4 semanas después de iniciado dicho fármaco.

Es de destacar que no toxicidad grado 3-4, en este estudio, lo que pudiera sugerir una mejor tolerancia de dichos fármacos en población mexicana.



## **X. CONCLUSIONES.**

La toxicidad dermatológica es mas frecuente en pacientes tratados con sorafenib que con sunitinib, con una frecuencia discretamente superior a lo reportado en la literatura internacional. Dicha toxicidad fue manejable puesto que dentro de nuestros pacientes no se presentó un grado mayor a 2 de toxicidad.

Nuestra población es pequeña y por tanto se requieren mayores estudios o estudios prospectivos que lleven a cabo esta evaluación.

## XI. APÉNDICES Y ANEXOS.

**APÉNDICE 1.** Criterios pronósticos elaborados por el grupo del Memorial Sloan – Kettering Cáncer Center (MSKCC).

Factores Pronósticos

- Karnofsky <80%.
- Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento menor de 1 año.
- DHL elevada (1.5 veces del límite normal).
- Hemoglobina por debajo del límite de referencia.
- Calcio por arriba del límite de referencia.

Pronóstico	Número de factores
Bueno	0
Intermedio	1-2
Malo	3 o más

Motzer et al. Ann Oncol 22:295,2011.

**APÉNDICE 2.** Grados de toxicidad hematológica NCI.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina (anemia)	Normal – 10g/dL	10-8g/dL	8-6.5g/dL	<6.5g/dL
Leucocitos (leucopenia)	Normal – 3000/mm <sup>3</sup>	3000-2000/mm <sup>3</sup>	2000-1000/mm <sup>3</sup>	<1000/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos (neutropenia)	Normal – 1500/mm <sup>3</sup>	1500-1000/mm <sup>3</sup>	1000-500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas (plaquetopenia)	Normal – 75000/mm <sup>3</sup>	75000-50000/mm <sup>3</sup>	50000-25000/mm <sup>3</sup>	<25000/mm <sup>3</sup>

**APÉNDICE 3.** Grados de toxicidad dermatológica según escala NCI-CTC V3.

<b>Grado 0</b>	No existe toxicidad.
<b>Grado 1</b>	Cuando afecta la cara y no se acompaña de síntomas.
<b>Grado 2</b>	Igual que 1 pero asociado a prurito y afectando un área inferior al 50% de la superficie corporal total.
<b>Grado 3</b>	Cuando la erupción se extiende además de la cara, al tórax, la espalda o a más del 50% de la superficie corporal; o el desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares, descamativas.
<b>Grado 4</b>	En forma de una dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras.

#### APÉNDICE 4. ECOG

<b>ECOG 0</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1</b>	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en cama durante las horas de sueño nocturnas.
<b>ECOG 2</b>	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
<b>ECOG 3</b>	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo vestirse.
<b>ECOG 4</b>	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo, la higiene personal, la movilización en la cama, e incluso alimentarse.
<b>ECOG 5</b>	El paciente está moribundo o morirá en horas.

**ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Nombre:

Registro:

Edad:

Género:

Droga: Sunitinib \_\_\_ Sorafenib \_\_\_

Dosis:

Línea de tratamiento:

Nefrectomía:

ECOG:

Grado Histológico:

No. De sitios metastásicos:

Localización de la(s) lesión(es):

Tiempo de aparición de la(s) lesión(es) desde el inicio de tratamiento:

Evolución de la(s) lesión(es):

Tipo de toxicidad:

Grado de toxicidad:

Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (meses):

Otras toxicidades:

## XII. REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Escudier B., Eisen T., Sandler W., Szczylik C., Oudard S., Staehler M. et al. Sorafenib for treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the phase III treatment approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 27:3312-3318. 2009.
- <sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer. Versión 3.2015.
- <sup>3</sup> Guías ESMO. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Algaba F., Patard J.J., Khoo V., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 25 (supplement 3): ii49-iii56. 2014
- <sup>4</sup> Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8):2530-40.
- <sup>5</sup> Mekhail TM, About-Jawde RM, Boumehri G, Malhi S, Wood L, Elson P, Mukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):832-41.
- <sup>6</sup> Parasuraman et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- $\alpha$  (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5049.
- <sup>7</sup> Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
- <sup>8</sup> La Vine D., Coleman T., Davis C., Carbonell C., Davis W. Frequent Dose Interruptions are Required for Patients Receiving Oral Kinase Inhibitor Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 217-220.
- <sup>9</sup> Escudier B., Eisen T., Sandler M., Szczylik C., Oudar S. et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal – Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- <sup>10</sup> Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson D., Bukowski R., Rixe O., Sunitinib versus Interferon alfa in Metastatic Renal-cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.

<sup>11</sup> Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Dror M., Bukowsky R.M., Oudard S., et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared with Interferon Alfa in patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-3590.

<sup>12</sup> Robert C., Soria JC., Spatz A., Le Cesne A., Malka D., Pautier p., et al Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet oncol* 2005; 6: 491-500.

<sup>13</sup> MacDonald J., MacDonald B., Golitz L., LoRusso P., Sekulic A. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:217-27.

<sup>14</sup> Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., F.A.C.S., Sumitra Thongprasert, M.D., Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.

<sup>15</sup> Arrieta O., Cardona A., Bramuglia G., Gallo A., Campos-parra A., Serrano S., et al. Genotyping Non-small Cell Lung cáncer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol*, 2011;6: 1955-1959.

<sup>16</sup> Arrieta O., Guzmán E., Alba L., Acosta A., Alatorre J., Alexander J., et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (Supl. 1): s5-s84.

<sup>17</sup> Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.