



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

**Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer renal
avanzado en tratamiento de primera línea con Sunitinib**

TESIS

Que para obtener el Título de:
Oncólogo Médico

PRESENTA:

Dra. Ana Elena Martín Aguilar.

ASESORES CLÍNICOS:

Dr. Juan Alejandro Silva
Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Gabriel González Ávila

Folio : R-2014-3602-36

MÉXICO D.F.

2015



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).

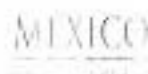
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Ana Elena Martín Aguilar

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del Servicio de Oncología Médica
Tutor Clínico

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez
Medico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Asesor Clínico

Dr. Gabriel González Ávila
Jefe de Enseñanza del Hospital de Oncología
Asesor Metodológico



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Atención, Investigación y Políticas de Salud
Comando en Jefe de Investigación en Salud



2014, Año de Ocotón-Pez

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3002
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECH: 25/09/2014

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

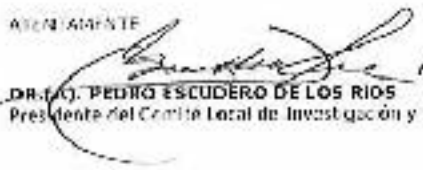
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer renal avanzado en tratamiento de primera línea con Sunitinib

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumplió con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3602-36

ATENTAMENTE


DR. C. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3002

IMSS

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

Agradecimientos:

Dedico este trabajo de Tesis a mis padres y a mi hermana por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros por su apoyo y enseñanzas.

A todos mis amigos de la carrera y de la especialidad por compartir momentos únicos e importantes.

A todas las personas que han estado a mi lado y que han formado parte importante de mi formación y de mi vida.

INDICE:

1. Índice	1
2. Resumen	2
3. Antecedentes	3
4. Planteamiento del problema	11
5. Justificación	12
6. Hipótesis	12
7. Objetivos	13
8. Material y métodos	14
9. Procedimientos	21
10. Consideraciones éticas	21
11. Recursos	22
12. Resultados	23
13. Discusión	28
14. Cronograma de actividades	30
15. Anexos	31
16. Bibliografía	36

Resumen

El cáncer de riñón o adenocarcinoma renal, constituye 85% de los tumores primarios malignos de riñón. (1) Su edad media de presentación es a los 65 años y es 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres. (2)

Entre el 20-30% se presenta como enfermedad metastásica de inicio y un tercio de los pacientes desarrollara metástasis. (4)

El tipo más frecuente es el de células claras, que representa entre el 75-85% de los casos.

El pronóstico está estrechamente relacionado con el estadio clínico.

Sin tratamiento la sobrevida media de los pacientes con enfermedad metastásica es de 6 a 12 meses y la sobrevida global es de 10 a 32 % a 2 años. (9)

El tratamiento para la enfermedad localizada es la cirugía y entre 20 y 30 % de los pacientes presentarán recurrencia. Al momento no existe papel de la adyuvancia para disminuir el riesgo de recurrencia.

Para la enfermedad metastásica, los pacientes que no son considerados candidatos a tratamiento quirúrgico pueden beneficiarse con los nuevos tratamientos de terapia blanco como el Sunitinib.

La finalidad principal de este estudio es evaluar la efectividad del medicamento, en términos de la sobrevida libre de progresión y de manera secundaria valorar la tolerancia al medicamento y las tasas de respuesta, ya que al momento se desconocen estos datos en los pacientes tratados en nuestra institución.

Antecedentes

Epidemiología:

El cáncer de riñón, conocido como carcinoma de células renales (CCR) constituye 85% de los tumores primarios malignos de riñón. (1) Se reporta que representa del 2 a 3 % de todos los cánceres, su edad media de presentación es a los 65 años y es 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres. (2)

En México de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHPNM) se ha presentado un incremento en el registro de los casos representando el 3.78% del total nacional en 2004, el 3.84% en 2005 y el 4% en 2006. (3)

Entre el 20-30% se presenta como enfermedad metastásica de inicio y un tercio de los pacientes a los que se les realiza nefrectomía radical por enfermedad localizada eventualmente desarrollara metástasis. (4)

Patología:

El tipo más común de CCR es el de células claras, que representa entre el 75-85% de los casos, el papilar representa 10%, cromóforo 5% y carcinoma ductal 1% (2,5).

Presentación:

El cuadro clínico es inespecífico, y generalmente se manifiesta con síntomas locales, como dolor en flanco, fatiga, anemia, pérdida de peso, hematuria o manifestaciones sistémicas secundarias a metástasis o síndromes paraneoplásicos. (5)

Entre los factores de riesgo para presentar CCR se encuentran el tabaquismo, la obesidad, hipertensión, enfermedad poliquística e historia familiar. (6)

La mayoría de los casos ocurre de forma esporádica, y únicamente del 2 al 4 % corresponden a formas hereditarias. Entre los tipos hereditarios el más común es el asociado con el síndrome de Von-Hippel Lindau (VHL) causado por una mutación en el gen VHL en el cromosoma 3. (7)

Diagnóstico:

Para el diagnóstico, en pacientes que se sospecha la presencia de una tumoración renal, debe realizarse una exploración física completa, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y niveles de DHL. Los estudios de imagen deben incluir tomografía axial computarizada del abdomen y pelvis con contraste, tele de tórax y en caso de que en estas se presenten lesiones sospechosas se deberá realizar tomografía de tórax. (7) En los casos en los que hay sospecha de un trombo caval, se debe realizar resonancia magnética (RM) para determinar la extensión de mismo. (8)

La realización de biopsia no está indicada, ya que la tasa de falsos negativos es alta y existe alto riesgo de sangrado y de “siembra” tumoral en el trayecto de la aguja. (6)

Pronóstico:

El pronóstico está estrechamente relacionado con el estadio clínico.

Sin tratamiento la sobrevida media de los pacientes con enfermedad metastásica es de 6 a 12 meses y la sobrevida global es de 10 a 32 % a 2 años. (9)

Cuando la enfermedad se encuentra localizada generalmente el pronóstico es bueno con una sobrevida global a 5 años del 91-100% para el estadio clínico (EC) I (anexo1), 74 a 96% para EC II, 59-70% para el EC III y del 16-32% para el EC IV. (6)

Aunque el estadio clínico es el factor pronóstico más importante, hay otros factores que son relevantes, como el tamaño tumoral, grado nuclear, índice de proliferación y el componente sarcomatoide ya que estos pueden influir en la afección ganglionar al momento del diagnóstico. (2)

TRATAMIENTO**Enfermedad localizada:**

Se considera enfermedad localizada a los EC I y II con tumores T1 y T2 con N0 y M0 (anexo1) . La cirugía es el tratamiento de elección para estos pacientes, con las modalidades de cirugía preservadora de nefronas o nefrectomía radical. (10) Después de la resección quirúrgica entre 20 y 30 % de los pacientes presentarán recurrencia y el sitio más frecuente es el pulmón en 50-60 % de los casos. El tiempo medio a la recurrencia es de 1 a 2 años, con la mayoría de las recaídas ocurriendo al 3er año. (11)

Adyuvancia:

Al momento no existe el papel de la adyuvancia aun para pacientes en los cuales se ha realizado una resección completa del tumor. No hay tratamiento sistémico que disminuya el riesgo de recaída.

Se han realizado estudios con Interferón alfa (IFN- α) y altas dosis de interleucina 2 (IL-2) sin lograr retrasar el tiempo a la recaída ni mejorar la sobrevida por lo tanto la observación queda como el estándar posterior a la cirugía. (12,13)

Enfermedad metastásica o recurrente:

En la enfermedad metastásica o recurrente influyen muchos factores para tomar la decisión del mejor tratamiento, entre los cuales están la histología, la carga tumoral, los factores pronóstico, comorbilidades y estado funcional del paciente para tolerar el tratamiento. (14)

Los pacientes con enfermedad potencialmente resecable se consideran candidatos a nefrectomía y metastasectomía en los casos en los que esta es posible.(2) Debido a que la cirugía solamente es curativa cuando se logra quitar toda la enfermedad, en pacientes con enfermedad irresecable, se puede realizar nefrectomía citorreductora paliativa y tratamiento sistémico después.

Al mismo tiempo al disminuir la carga tumoral, se elimina la fuente que origina las metástasis, permite controlar síntomas locales y aumenta la eficacia del tratamiento sistémico. (15,16)

El objetivo principal del tratamiento médico en el CCR es la paliación de síntomas y el control de la enfermedad metastásica. (4) Existen distintos factores

pronósticos que ayuda a establecer la sobrevida de los pacientes con enfermedad metastásica.

El modelo de factores pronóstico más utilizado es el de Memorial Sloan-Kettering Center (MSKCC) o mejor conocidos como los criterios de Motzer. Este modelo se desarrolló de un estudio en el que se analizaron los factores pronósticos de 463 pacientes con CCR metastásico tratados con INF. En el análisis multivariado se encontraron 5 variables que influían en la sobrevida y en el tiempo a la progresión. Estas fueron Karnofsky (anexo 2), elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL), hemoglobina (Hb) baja, calcio corregido elevado y tiempo del diagnóstico al inicio del uso de INF. Con estas variables se establecieron 3 grupos de riesgo, los pacientes que no tenían ninguna de ellas se catalogaban como de riesgo favorable, quienes tenían 1 o 2 variables se consideraban riesgo intermedio y los de 3 o más pobre riesgo. (anexo 3) (17)

Inmunoterapia

La Interleukina-2 (IL-2) es una citoquina inmunomoduladora que aumenta el numero de células T y aumenta la citólisis mediada por células T y células Natural Killer. La FDA la aprobó como tratamiento en 1992 después de que se demostró que dosis altas producían respuestas completas de varios años de duración aunque el resultado solo se observaba en el 10 a 15 % de los pacientes.

El interferón es un modulador del sistema inmunológico que activa la respuesta inmune innata mediada por células Natural Killer y macrófagos, y la regulación de

la presentación antigénica de la maduración de las células dendríticas y de los procesos de proliferación celular y apoptosis.

La tasa de respuesta es del 10 a 20% y la mayoría de las respuestas son parciales y rara vez duran más de un año.(18) El valor del interferón como tratamiento de primera línea es discutible ya que existen alternativas más eficaces y mejor toleradas. (16,19)

Quimioterapia

El cáncer de riñón es una enfermedad considerada como quimiorresistente, debido a que se han utilizado esquemas de quimioterapia con bajas o nulas tasas de respuesta. Al momento no existen estudios que demuestren que la quimioterapia dé algún beneficio en términos de supervivencia y son pocos y seleccionados los pacientes que pueden beneficiarse con esta.

Terapia Blanco Molecular

Las vías de la regulación de la angiogénesis están alteradas en la mayoría de los CCR. La expresión del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) está controlada por la proteína de VHL. Las mutaciones en el gen VHL producen un incremento en la expresión de VEGF que favorece el crecimiento del tumor.

Actualmente existen dos estrategias para bloquear esta vía de señalización, una es el uso de inhibidores de tirosin-kinasa (TKI) entre los cuales se encuentran el Sunitinib, Sorafenib, Axitinib y Pazopanib. El segundo método es bloquear el dominio intracelular del receptor de VEGF con el uso de Bevacizumab, que es un

anticuerpo monoclonal el cual neutraliza el VEGF circulante y evita la activación del receptor. (18)

Sunitinib

El Sunitinib es una molécula de bajo peso que inhibe la tirosin-kinasa de los receptores de VEGF-2, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-B), c-KIT y FLT-3 (Receptor Fetal de Tirosin Kinasa 3) con actividad antitumoral y antiangiogénica. Actualmente es recomendado como tratamiento de primera línea en CCR metastásico.

Entre 2001 y 2003 se realizaron estudios en los cuales se estableció como la dosis limitante de toxicidad 50 mg diarios.(20)

Con estos resultados, se realizaron dos estudios fase II con 169 pacientes con CCR que habían progresado a tratamiento previo con citocinas. En el primer estudio, 63 pacientes con cáncer renal de los cuales el 87% era CCR. 40% de los pacientes tuvieron una respuesta parcial, y 27% enfermedad estable con una mediana de progresión de 8.7 meses. (21) En el segundo estudio se enrolaron 106 pacientes con CCR, obteniendo respuestas objetivas parciales del 34% con un periodo libre de progresión de 8.3 meses presentándose como principales efectos adversos fatiga en 28% de los casos, y diarrea en el 20% demostrándose con este estudio que el uso de Sunitinib como segunda línea posterior al uso de citocinas es eficaz y con toxicidades manejables. (22)

Se estableció como tratamiento de primera línea posterior a un estudio fase III en el cual se comparó Sunitinib vs IFN en 750 pacientes con CCR metastásico en el cual se administraron 50 mg vía oral cada 24 hrs por 4 semanas con 2 semanas

de descanso. Las tasas de respuesta fueron de 37% para Sunitinib vs 9% para interferón. El 10% de los pacientes con Sunitinib progreso durante el tratamiento vs el 34% de los de IFN y el tiempo medio a la progresión fue de 11 vs 5 meses respectivamente. Se demostró un claro incremento en la sobrevida libre de progresión en pacientes con Sunitinib, aunque sin significancia estadística probablemente debido al corto plazo de seguimiento del estudio.

Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron astenia, hipertensión, hipotiroidismo, síndrome de mano-pie o eritrodisestesia palmo plantar y en algunos casos ictericia, neutropenia y trombocitopenia. (23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evidencia disponible hoy en día establece al Sunitinib como una opción de primera línea en el tratamiento del cáncer de riñón avanzado de células claras. En el instituto, los pacientes tienen acceso a dicho medicamento mediante el programa de Catálogo II (mejor conocido como Torre de Control), el cual hace énfasis en la selección de los pacientes en base a los diferentes grupos pronósticos de acuerdo con la clasificación de Motzer, estableciendo como criterios de importancia, los grupos de pronóstico bueno e intermedio como la población más beneficiada con ésta terapia en base a la evidencia disponible. Hasta el momento, se desconocen los resultados en términos de eficacia y seguridad que ofrece el medicamento en el tratamiento de los pacientes que se atienden en nuestro hospital, de ahí la importancia de este trabajo, aunado al hecho de que hoy en día el tratamiento del cáncer renal representa una de las terapias más costosas para el instituto, por lo cual se busca responder las siguientes preguntas con este trabajo:

¿Cuál es la sobrevida libre de progresión en los pacientes con CCR que reciben Sunitinib en el Hospital de Oncología de CMN SXXI?

¿Cuál es la tasa de respuesta al medicamento en nuestros pacientes?

¿Cuál es la toxicidad al medicamento en nuestros pacientes?

JUSTIFICACIÓN

En el tratamiento de CCR, el Sunitinib es uno de los tratamientos aprobados internacionalmente como de primera línea, en base a un incremento en supervivencia de los pacientes y con mejoría en la tasas de respuesta comparado con los tratamientos previamente disponibles.

La UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es una unidad hospitalaria catalogada como de 3er nivel de atención, además de ser una unidad de carácter monotemática dado que sólo atiende patología oncológica, de ahí que la estructura y organización de la misma permite el trabajo multidisciplinario con equipos de alta eficiencia en las diversas disciplinas médicas, además de tener procesos de atención eficientes y que son un referente nacional dentro y fuera del instituto, lo que reviste importancia dado que en nuestra unidad se atiende la mayor población con padecimientos oncológicos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social. Al momento se desconocen los resultados obtenidos con el empleo de este medicamento en nuestra unidad.

La finalidad principal de este estudio es evaluar la efectividad del medicamento, en términos de la sobrevida libre de progresión y de manera secundaria valorar la tolerancia al medicamento y las tasas de respuesta.

HIPOTESIS

Por ser un trabajo observacional retrospectivo no requiere de hipótesis.

OBJETIVOS

Primario:

Evaluar la sobrevida libre de progresión de los pacientes con cáncer renal avanzado de células claras, atendidos en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI manejados con Sunitinib como tratamiento de primera línea.

Secundario:

Evaluar las tasas de respuesta y la toxicidad en los pacientes con cáncer renal avanzado de células claras, atendidos en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con Sunitinib como tratamiento de primera línea.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño.

Cohorte histórica.

2. Universo de Estudio.

Se seleccionarán pacientes con el diagnóstico de cáncer de riñón con histología de células claras con enfermedad metastásica o recurrente documentados por reporte de patología, tratados con Sunitinib en primera línea de tratamiento en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2014.

3. Tipo de Muestreo.

Casos consecutivos.

4. Criterios de Selección.

a. Inclusión.

- i. Pacientes mayores de 18 años.
- ii. Diagnóstico de cáncer de riñón corroborado histológicamente, con subtipo de células claras.
- iii. Buen riesgo o riesgo intermedio de acuerdo a criterios de Motzer (anexo 3)

- iv. Tratamiento con Sunitinib en primera línea de tratamiento.
- v. Tratamiento por lo menos durante 1 ciclo para la evaluación de toxicidad y 3 ciclos para la evaluación de la respuesta.
- vi. Estadios clínicos IV o recurrente.
- vii. ECOG 0-2.

b. Exclusión.

- i. Pacientes con histología diferente a células claras.
- ii. Antecedente de segundas neoplasias manejadas con tratamiento sistémico.

c. Eliminación.

- i. Expedientes incompletos

5. Definición de las Variables.

a. Edad.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
- ii. Definición Conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.
- iii. Definición Operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta.
- iv. Escala de Medición: Número de años.
- v. Fuente: Expediente Clínico.

b. Sexo.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.
- ii. Definición Conceptual: Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.
- iii. Definición Operacional: Género del paciente.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Masculino
 - 2. Femenino
- v. Fuente: Expediente Clínico.

c. ECOG.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Escala de evaluación del estado funcional del paciente con cáncer.
- iii. Definición Operacional: Número de estado funcional del paciente de acuerdo a la escala de ECOG. (Anexo 2).
- iv. Escala de Medición: 0 a 5.
- v. Fuente: Expediente Clínico.

d. Sobrevida Libre de Progresión.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.
- ii. Definición Conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el aumento de enfermedad por clínica o imagen.

- iii. Definición Operacional: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta la corroboración de progresión clínica o por imagen (tomografía, gammagrama óseo o resonancia magnética), ya sea por incremento de volumen tumoral o aparición de nuevas lesiones.
- iv. Escala de Medición: Meses.
- v. Fuente: Expediente Clínico.

e. Sitios de Metástasis.

- i. Tipo de Variable: Cuantitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Cantidad de órganos con actividad tumoral por evaluación clínica y/o radiográfica.
- iii. Definición Operacional: Número de órganos afectados del paciente.
- iv. Escala de Medición:
 - 1. Un sitio.
 - 2. 2 – 3 sitios.
 - 3. Más de 3 sitios.
- v. Fuente: Expediente clínico.

f. Deshidrogenasa Láctica.

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Proteína secretada como respuesta a carga tumoral.

iii. Definición Operacional: Cantidad de Deshidrogenasa Láctica por análisis bioquímico en suero en UI/L.

iv. Escala de Medición:

1. Normal ≤ 246 UI /L
2. Elevada mayor a 246 UI /L

v. Fuente: Expediente Clínico y reportes de laboratorio.

g. Hemoglobina.

i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.

ii. Definición Conceptual: Niveles de esta proteína en transportadora de oxígeno en suero.

iii. Definición Operacional: Cantidad de hemoglobina por análisis bioquímico en suero en mg/dL.

iv. Escala de Medición:

1. Normal ≥ 11 mg/dl
2. Baja menor a 11 mg/dl

v. Fuente: Expediente Clínico y reportes de laboratorio.

h. Calcio.

i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.

ii. Definición Conceptual: ion que actúa como cofactor en reacciones enzimáticas.

iii. Definición Operacional: Cantidad de calcio por análisis bioquímico en suero en mg/dL.

iv. Escala de Medición:

1. Normal ≤ 10.6
2. Elevado > 10.6

v. Fuente: Expediente Clínico y reportes de laboratorio.

I. Tasas de Respuesta: RECIST (anexo 5)

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: Disminución en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento.
- iii. Escala de Medición:
 1. *Completa*: desaparición de todas las lesiones tumorales medibles por lo menos durante 4 semanas.
 2. *Parcial*: disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles.
 3. *Estable*: sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.
 4. *Progresión*: Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas.
- iv. Fuente: Expediente Clínico y reportes de laboratorio.

J. Toxicidad

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.
- ii. Definición Conceptual: efecto adverso producido por el medicamento.
- iii. Definición Operacional: grado de afección producida por el uso del medicamento.
- iv. Escala de Medición: (anexo 4)
 1. Grado 1
 2. Grado 2
 3. Grado 3
 4. Grado 4
- v. Fuente: Expediente Clínico y reportes de laboratorio.

6. Análisis Estadístico.

- i. Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.
- ii. Datos cuantitativos: Se presentarán en medianas, rangos, medias y desviación estándar.
- iii. Comparación entre subgrupos: Se realizará mediante el empleo de t de Student para variables cuantitativas y Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Posteriormente mediante un análisis multivariado se verificará el efecto de las variables independientes sobre el resultado.
- iv. Análisis estadístico: Se realizará con el programa SPSS, versión 17 para Windows

PROCEDIMIENTOS

En el servicio de oncología médica se cuenta con una base de datos en la cual se tiene el registro de los pacientes que son valorados por nuestro servicio, a partir de ella se identificarán los pacientes potenciales de ingreso al estudio. Se hará una revisión de los expedientes (físicos o electrónicos) de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se recopilará la información en una base de datos y se hará el análisis estadístico de la información obtenida y posteriormente un reporte con el análisis y discusión de los datos obtenidos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Sigue los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud de México. Debido a que éste es un estudio retrospectivo, no se requiere contacto con el paciente o su familiar, por lo que no amerita el llenado de consentimiento informado.

La realización del estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico) y los pacientes firmaron previo al inicio del tratamiento, consentimiento informado.

Se hará uso de la información, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conserva su carácter de confidencialidad. Se someterá a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico: Dr Juan Alejandro Silva. Jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor Clínico: Dr. Mario Pérez Martínez , Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor metodológico: Dr. Gabriel González Ávila Jefe de enseñanza del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Presenta: Dra. Ana Elena Martin Aguilar, Oncología Médica.

Financieros

No requiere financiamiento económico. El análisis de los expedientes se realizará a través del expediente físico y/o Electrónico del archivo de la unidad.

RESULTADOS:

Características de los pacientes:

El análisis fue realizado en 130 pacientes con carcinoma renal de células claras con enfermedad metastásica, que recibieron tratamiento con Sunitinib de enero de 2011 a diciembre de 2014. (Tabla 1)

De estos, el 73% fueron hombres (95) y 27 % fueron mujeres (35).

La edad promedio fue de 57 años con un rango de 29 a 80 años.

En cuanto al grupo de riesgo 50% (65) fueron de buen riesgo y el mismo numero de riesgo intermedio.

Se reportaron las principales toxicidades y sobrevida libre de progresión, así como la respuesta presentada con el tratamiento.

Características generales.			
		Número	%
Riesgo	Bueno	65	50,0
	Intermedio	65	50,0
	Total	130	100,0
Sexo	Mujer	35	26,9
	Hombre	95	73,1
	Total	130	100,0
Edad Media	57 (rango 29 a 80)		

Tabla1

Tratamiento:

Se administró Sunitinib en tabletas de 12.5 mg a una dosis inicial de 50 mg diarios durante 4 semanas seguidas con 2 semanas de descanso. En los casos en los que se presentó toxicidad grado 3 o deterioro en la calidad de vida, se suspendió el tratamiento hasta la recuperación total de los síntomas o hasta que estos fueron grado 1 (anexo 4) y posteriormente se reinició el tratamiento con ajustes de 12.5 mg al tratamiento. La dosis mínima efectiva utilizada fue de 25 mg.

De los 130 pacientes analizados, 44 (33.8%) continuaron con dosis de 50 mg en 57 (43.8%) fue necesario realizar ajuste de dosis a 37.5 mg con lo cual continuaron el resto del tratamiento y 29 (22.3%) requirió ajuste de dosis a 25 mg. No se presentó ninguna muerte por toxicidad, y no fue necesario suspender tratamientos de manera definitiva por toxicidad inaceptable.

Dosis			
		Numero	Porcentaje
Dosis	25mg	29	22,3
	37.5 mg	57	43,8
	50mg	44	33,8
	Total	130	100,0

Tabla 2

Toxicidad:

Se reportó la toxicidad presentada en todos los pacientes que tomaron por lo menos un ciclo de tratamiento y se reportan en la tabla 3. La presentada con mayor frecuencia fue estomatitis con 88.5% en todos los grados, seguida de eritrodisestesia palmoplantar y fatiga ambas presentes en el 81.5% y 82.3% respectivamente de los casos y después hipotiroidismo en 56.2%.

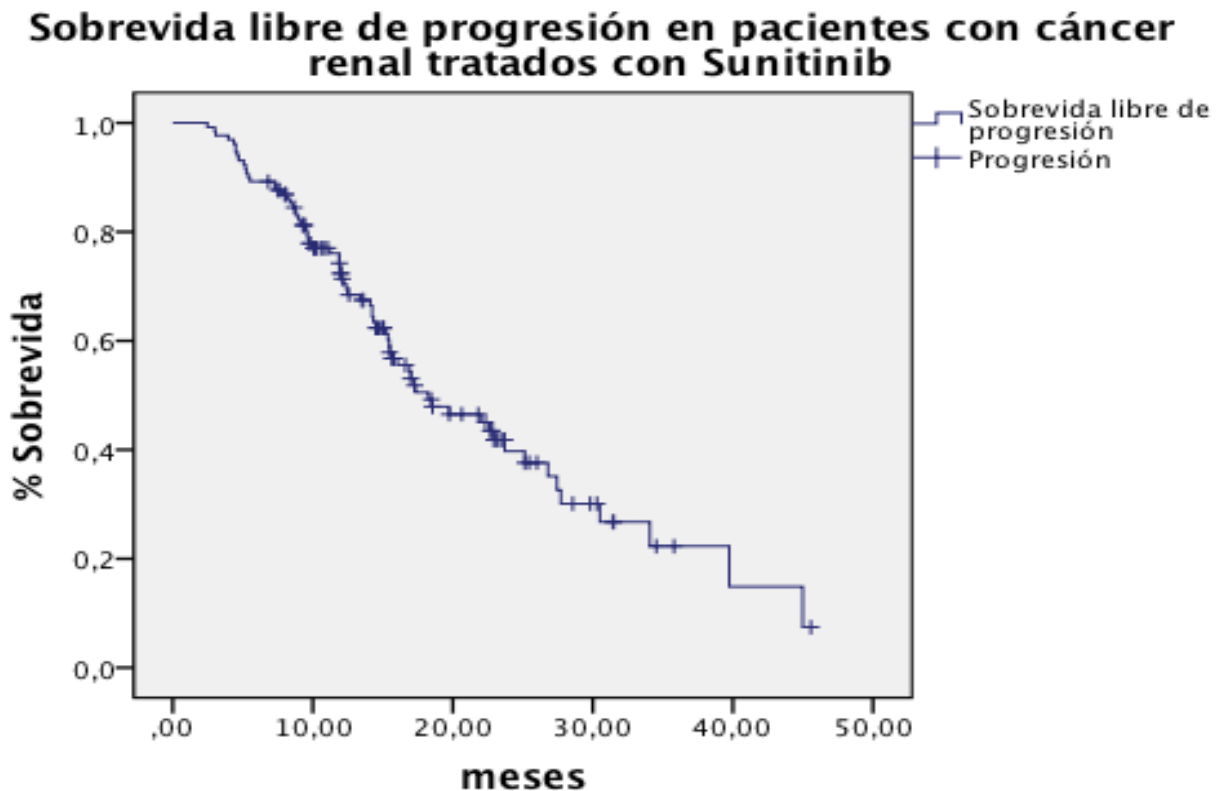
Toxicidades			
Evento adverso	Todos los grados No. %	Grado 3	Grado 4
Estomatitis	115 (88.5)	27 (20.8)	0
Fatiga	107 (82.3)	10 (7.7)	0
Eritrodisestesia	106 (81.5)	20 (15)	0
Nausea	26 (81.5)	2 (1.5)	1(0.8)
Hipotiroidismo	73 (56.2)	3 (2.3)	0
Diarrea	60 (46.2)	15 (11.5)	0
Hipertensión	41 (31.5)	6 (4.6)	0
Trombocitopenia	29 (22.3)	18 (13.8)	0
Rash	10 (7.7)	0	0
Anemia	6 (4.6)	0	0
Neutropenia	6 (4.6)	0	0

Tabla 3

Sobrevida libre de progresión

Se analizó la supervivencia libre de progresión considerando la fecha de inicio del medicamento hasta que se documentó incremento de la enfermedad por imagen en todos los pacientes que completaron por lo menos 3 ciclos de tratamiento y se realizó una tomografía para comparar con la basal o en los que clínicamente presentaron datos de incremento de la enfermedad. Este tiempo fue medido en meses.

La supervivencia media fue de 15.5 meses. Al momento de la fecha de corte, de los 130 paciente, 69 habían progresado por imagen o por clínica y 61 pacientes continuaban con tratamiento. El paciente con mayor supervivencia libre de progresión fue de 45.5 meses y el que menos tiempo tuvo fue 2.4 meses.



Tasa de respuesta

Esta fue medida utilizando como método diagnóstico la tomografía axial computada. La respuesta se valoró con los criterios de RECIST (anexo 5) determinando respuesta parcial, respuesta completa, enfermedad estable o progresión de la enfermedad. (Tabla 4)

Todos los pacientes contaban con una tomografía basal, previa al inicio del tratamiento, y posteriormente se realizaron tomografías de control cada 3 ciclos de tratamiento para valorar la respuesta.

De los 130 pacientes revisados, 36.9 % presentó respuesta parcial, 52.3% enfermedad estable y 10.8% progresión de la enfermedad. Ninguno de los pacientes analizados presentó respuesta completa.

Tasa de Respuesta		
	Pacientes	Porcentaje
Respuesta parcial	48	36,9
Enfermedad estable	68	52,3
Progresión	14	10,8
Total	130	100

Tabla 4

Discusión

En la actualidad, hay 7 fármacos para el tratamiento del cáncer renal metastásico (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, interferón + Bevacizumab, Everolimus, Temsirolimus y Axitinib). De estos, nuestra institución sólo cuenta con Sunitinib para tratamiento de primera línea y Sorafenib para segunda línea.

De acuerdo a los resultados que obtuvimos en este análisis, la media de sobrevida libre de progresión fue de 15.5 meses, lo cual es superior a los 11 meses reportados en el estudio con el cual se aprobó Sunitinib como tratamiento de primera línea en cáncer renal (23).

En este mismo estudio, las principales toxicidades fueron diarrea en 53 % de los pacientes seguido de Fatiga en 51% y náusea en 44% los cuales en nuestro análisis se presentaron en el 46.2% , 82.3 % y 26% respectivamente.

En cuanto a las tasas de respuesta, en el estudio original tampoco se obtuvo ninguna respuesta completa, 31% obtuvieron respuesta parcial, en nuestro análisis lo hicieron 36.9%.

Los resultados obtenidos en nuestro centro son similares a los reportados en la literatura. Hay ciertas variables que pueden haber influido en la diferencia de estas cifras, como el uso de interferón previo al tratamiento de Sunitinib.

Previo a la introducción de Sunitinib el único medicamento que teníamos disponible en el hospital era el Interferón, muchos de los pacientes continuaron recibiendo hasta la progresión y posteriormente se utilizó Sunitinib, a diferencia del estudio en el que no se utilizó previamente.

La tasa de respuesta también es muy similar a la reportada en la literatura, sin embargo una diferencia importante con respecto a los estudios es que en nuestro hospital la interpretación se hace por distintos médicos y en distintos turnos y no por un solo radiólogo, lo que puede dar cierta variabilidad a los resultados.

Finalmente en lo que encontramos una diferencia importante es en la presentación de efectos adversos, siendo la estomatitis el que más se presentó, seguido de fatiga eritrodisestesia y náusea. Esto bien puede estar explicado por las características de la población mexicana que suele ser muy diferente a las características de los extranjeros y debido a polimorfismos genéticos que se han reportado en estudios de farmacogenética y farmacodinamia. Otro factor importante es que la medición de algunos de los efectos es en su mayoría subjetiva, como en el caso de la fatiga, la náusea, la estomatitis y eritrodisestesia que pudieran ya no estar presentes al momento de la consulta y debemos basarnos en lo que refiere el paciente.

Como conclusiones podemos decir que nuestros resultados son similares a los que se reportan en la literatura, lo que nos permite confirmar que Sunitinib es un tratamiento eficaz y seguro con toxicidades manejables y ninguna muerte presentada como consecuencia del tratamiento.

Cronograma de actividades:

PROCEDIMIENTO	Octubre 2014	Noviembre 2014	Diciembre 2014
Elaboración de antecedentes y marco teórico	X		
Revisión de expedientes y selección de pacientes a incluir	X		
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados	X		
Determinación de resultados		X	
Análisis de resultados		X	
Revisión y aceptación de la presentación del trabajo de investigación		X	
Impresión del trabajo de investigación			X

ANEXO 1. TNM DE CÁNCER DE RIÑÓN

Tx Tumor no valorable.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

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

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

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

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

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

T2b Tumor de mas de 10 cms limitado al riñón.

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

T3a El tumor se extiende hasta la vena ronal o ramas segmentarias, o invade grasa perirenal pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3b El tumor se extiende a la vena cava por debajo del diafragma.

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

T4 El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye extensión directa a suprarrenal ipsilateral).

NX Ganglios regionales no valorables.

N0 Ganglios regionales sin metástasis.

N1 Metástasis en ganglios regionales.

M0 sin metástasis a distancia.

M1 metástasis a distancia.

Estadio Clínico	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2 T3	N1 N0 o N1	M0 M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 2. ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL

Escala de Karnofsky

Puntuación	Estado clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de la enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente, encamado menos del 50% del día.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto

Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

ECOG/ Karnofsky

Grado	ECOG	Karnofsky	Estado clínico-funcional
Asintomático, completamente activo.	0	100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.	1	90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales.	2	70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
Permanecer en cama pero no más de 50% del día	2	60	Requiere atención ocasional, pero capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% del día.	3	50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente, encamado menos del 50% del día.
Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día	4	30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
Muerto	5	0	Muerto

Anexo 3 CRITERIOS DE MOTZER

FACTORES DE RIESGO	PUNTO DE CORTE
Karnofsky	Menor de 80
Tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento con IFN α	Menos de 12 meses
Nivel de hemoglobina	Menor del límite normal del valor del laboratorio de referencia
Deshidrogenasa Láctica	Más de 1.5 veces el límite superior del valor del laboratorio de referencia
Calcio corregido	Mayor a 10 mg/dl (2.4 mmol/l) .

ANEXO 4. GRADO DE TOXICIDAD (National Cancer Institute)

Toxicidad Hematológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³

Toxicidad Dermatológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Eritrodisestesia palmo-plantar Síndrome de mano pie	Cambios mínimos en piel sin dolor.	Cambios en la piel (descamación, ampulas, edema, hiperqueratosis) con dolor	Cambios severos (descamación, ampulas, sangrado o hiperqueratosis) limitan cuidado personal	-

Toxicidad Gastrointestinal

Evento Adverso	1	2	3	4
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con basal	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria	Que pone en peligro la vida (choque)
Mucositis/ Estomatitis	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche ó pseudomembranas	Ulceraciones confluentes ó pseudomembranas; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida

Hipertensión

Evento Adverso	1	2	3	4
Hipertensión	Prehipertensión: TA sistólica 120-139 mm Hg Ta diastólica 80-89	Estadio 1 Hipertensión Sistólica 140-159 mm Hg Diastólica 90-99 mmHg Requiere intervención medica con antihipertensivo con monoterapia	Estadio 2 Hipertensión Sistólica ≥ 180 mm Hg Diastólica ≥ 100 mmHg Requiere intervención medica con antihipertensivo con monoterapia más intensa o con múltiples fármacos.	Pone en riesgo la vida requiere intervención urgente. Riesgo de hipertensión maligna, daño neurológico transitorio o permanente, crisis hipertensiva

ANEXO 5 Criterios de RECIST

Criterios	RECIST 1.1
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm
Progresión	Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas
Respuesta parcial	Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles.
Enfermedad estable	Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ochoa C F. Actualización del tratamiento en cáncer renal metastásico: un Consenso Mexicano. *Gaceta Mexicana de Oncología Medica* 2007; 6 (1):2-10.
2. NCCN Guidelines versión 1.2013 Panel Members Kidney Cancer
3. *Prevalencia epidemiológica de los tumores malignos en México.*
4. Chiong E, Hiang M, Han M, et al Management of kidney cancer in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet Oncol* 2012; 13: e 482-91
5. Cohen H, McGovern F. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J.Med* 2005;355:2477-90
6. Nelson E, Evans C, Lara P. Renal Cell carcinoma: Current status and emerging Treatment Reviews 2007: 33: 299–313
7. Bausch B, Jlig C, Glasker S. et al Renal cáncer in von Hippel-Lindau disease and related syndromes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013: 9: 529-538.
8. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22:307–15.
9. Jawer A, Arfeen F, Kieran F. Sunitinib in patients with metastasic renal cell carcinoma: Birmingham experience *Oncology Reports* 2010;24: 507-510.
10. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma EAU guidelines 2013
11. Eggener S, Yossepowitch O, Pettus J, et al Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomyfor localized disease: predicting survival from time of occurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-3106.
12. Smaldone M, Fung C, Uzzo R, et al Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011: 25: 765-791.
13. Janowitz T, Welsh S, Zaki K, et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma past, present and future. *Semin Oncol* 2013: 40 :482-491
14. Escudier B, Szczylik C, Porta C, et al. Treatment selection in metastasic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012;9: 327–337

15. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–70.
16. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655 – 59.
17. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296
18. Prenen H, Gil T, Awada A, New developments in renal cell cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 69: 56–63
19. Mc Dermontt D, Regan M, Clark J et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-141.
20. Faivre S, Delbaldo C, Vera C. et al Safety, Pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006 24:25-35
21. Motzer R, Michaelson M, Redman B, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
22. Motzer R, Rini B, Bukowski R, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
23. Motzer R, Hutson T, Tomczak P et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in metastatic Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115 – 24.