



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ONCOLOGO

"HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR PRONOSTICO Y PREDICTIVO DE
RESPUESTA EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL METASTASICO
TRATADOS CON SUNITINIB"

PRESENTA:

DRA. KARELLY ORTIZ RODRIGUEZ

Médica residente de Oncología Médica

ASESOR CLINICO: DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

ASESOR METODOLOGICO: DR. GONZALEZ AVILA GABRIEL

Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

MEXICO, DISTRITO FEDERAL 01 DE MARZO DE 2016



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.

FIRMAS

▪ _____
Dra. Karelly Ortiz Rodríguez
Medico Residente de Oncología Médica

▪ _____
Dr. Miguel Quintana Quintana
Profesor Adjunto del curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI
Asesor Clínico

▪ _____
Dr. Gabriel Gonzalez Ávila
Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE HO CMN Siglo XXI
Asesor Metodológico

▪ _____
Dr. Juan Alejandro Silva
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Sur

Unidad de adscripción: UMAE HO CMN Siglo XXI

Autor:

Apellido Paterno: Ortiz

Apellido Materno: Rodríguez

Nombre: Karelly

Matricula: 98382712

Especialidad: Oncología Médica

Asesor:

Apellido Paterno: Quintana

Apellido Materno: Quintana

Nombre: Miguel

Matricula: 98370478

Especialidad: Oncología Médica

Asesor:

Apellido Paterno: González

Apellido Materno: Ávila

Nombre: Gabriel

Matricula: 8758506

Especialidad: Medicina Interna

Fecha: 01 DE MARZO DE 2016

No. de registro: R-2015-3602-26



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **12/10/2015**

DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA

P R E S E N T E

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

"HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR PRONOSTICO Y PREDICTIVO DE RESPUESTA EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL METASTASICO TRATADOS CON SUNITINIB: PROSPECTIVO"

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, cumple 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-2015-3602-26

ATENTAMENTE

DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

1. DATOS DEL ALUMNO

Apellido Paterno: Ortiz
Apellido Materno: Rodríguez
Nombre: Karelly
Teléfono: 52 (55) 6413 5233
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad: Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado
Curso: Oncología Médica (3394)
Número de Cuenta: 511222384

2. DATOS DE LOS ASESORES

Apellido Paterno: Quintana
Apellido Materno: Quintana
Nombre: Miguel
Matricula: 98370478
Especialidad: Oncología Médica

Asesor:

Apellido Paterno: González
Apellido Materno: Avila
Nombre: Gabriel
Matricula: 8758506
Especialidad: Medicina Interna

3. DATOS DE LA TESIS

Título: "Hipotiroidismo como factor pronóstico y predictivo de respuesta en pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con sunitinib"

Año: 2015

AGRADECIMIENTO

Cuando la gratitud es absoluta... Las palabras sobran.

A mis Padres, hermanas y maestros con todo mi amor.

INDICE

FIRMAS.....	2
REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD.....	3
DICTAMEN DE AUTORIZACION.....	4
IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES.....	5
AGRADECIMIENTO	6
I. RESUMEN.....	8
II. ANTECEDENTES.....	10
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
IV. JUSTIFICACION.....	22
V. HIPOTESIS.....	23
VI. OBJETIVO.....	25
VII. MATERIALES Y METODOS.....	26
VIII. PROCEDIMIENTOS.....	36
IX. ANALISIS ESTADISTICO.....	37
X. ASPECTOS ETICOS.....	38
XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	40
XII. RESULTADOS.....	41
XIII. DISCUSION.....	47
XIV. CONCLUSIONES.....	49
XV. BIBLIOGRAFIA.....	50
XVI. ANEXOS.....	55

I. RESUMEN

El cáncer renal es una neoplasia poco frecuente con una incidencia baja representando aproximadamente un 2-3% de todas las neoplasias malignas. Diagnosticada hasta en un 50 % de los casos como hallazgo tomográfico. La histología mas frecuente es el carcinoma de células claras representando el 80% aproximadamente del total. Siendo una enfermedad silente se encuentra hasta en un 30% en etapas avanzadas al diagnóstico, mientras que aproximadamente 40% de los pacientes que son detectadas en etapas tempranas y reciben un tratamiento curativo tendrán una recurrencia. El pronóstico de estos pacientes se va mermando conforme a la etapa clínica de debut y sobre todo en la recurrencia impactando de esta forma la sobrevida media.

En un inicio con el uso de la inmunoterapia como tratamiento la sobrevida era de alrededor de 13 meses y recientemente con la terapia blanco específicamente en esta neoplasia el uso de tirosina quinasa como el sunitinib que actualmente se encuentra como indicación de primera línea de tratamiento para el carcinoma renal metastásico de células claras se ha visto que tanto la sobrevida media como la calidad de vida han ido en ascenso.

Hasta este momento el conocimiento de la biología tumoral así como también el mejor entendimiento de las vías de señalización celular nos han permitido la implementación de nuevas terapias dirigidas especialmente al blanco deseado que son las células neoplásicas tratando con esto de incrementar la respuesta al

tratamiento así como también disminuyendo la presencia de efectos adversos dando paso a efectos adversos denominados de clase como son la hipertensión, síndrome de mano pie y el hipotiroidismo asociándose a su desarrollo durante el tratamiento como una respuesta favorable al mismo con probable impacto en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global, fungiendo de esta forma como un factor predictivo de respuesta.

El hipotiroidismo es un efecto adverso que se ha asociado al tratamiento con sunitinib y se encuentra presente hasta en un 40% de los paciente que tienen esta terapia y de igual forma se le ha asociado su presencia y la respuesta al tratamiento, sobrevida libre de progresión y sobrevida global sin establecerse hasta estos momentos una co-relación significativa por tratarse de una neoplasia poco común con un bajo numero de pacientes.

Con esto se intenta determinar si el desarrollo de hipotiroidismo durante el tratamiento con sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico tiene una correlación con la tasa de respuesta y sobre todo con la sobrevida libre de progresión en nuestra población.

II. ANTECEDENTES

El cáncer renal es una de las neoplasias poco frecuentes. Su incidencia máxima se da en los países occidentales con cuadro clínico vago caracterizado por síntomas locales como la triada clásica: Dolor en flanco, hematuria y tumor palpable, aunque también pueden presentarse con síntomas sistémicos ocasionado por la presencia de metástasis o síndromes paraneoplásicos. Hasta en un 50% de los casos se encuentra como hallazgo en estudios de imagen. Aunque los pacientes con enfermedad localizada son potencialmente curables, las tasas de recurrencia alcanzan hasta un 35% y su mortalidad además es alta debido principalmente a tres factores como son su patrón de crecimiento agresivo, facilidad de dar metástasis tempranas y la falta de terapias curativas en etapas avanzadas. (1,3)

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer renal representa entre el 2-3% de todas las neoplasias, el tercer lugar dentro de las neoplasias urológicas solo detrás de cáncer de próstata y urotelio, (1,2) y ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias en el hombre y el octavo lugar en las mujeres (4), con edad media al diagnóstico de 64 años, una relación 2:1 hombre : mujer. (5,7)

En México según el registro histopatológico de neoplasias del año 2006 el cáncer renal se diagnosticó en 1973 pacientes, con una tasa de incidencia de 1.86 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad en el 2003 de 918 defunciones que

representan el 3.1% de las muertes por cáncer. (8)

En el último decenio se ha observado un incremento absoluto a nivel mundial de un 1.6% por año(5). Sin embargo de igual forma según el SEER ha habido un incremento en la supervivencia a 5 años en pacientes con enfermedad localizada de un 88% durante 1992-1995 a un 91% durante el 2004-2008 y para enfermedad avanzada de un 7.3% durante 1992-1995 a un 12.3% durante 2004-2010 con la presencia de nuevas terapias biológicas. (5)

En la mayoría de los casos son esporádicos 97-98% y únicamente 2-3% representan enfermedades hereditarias siendo la más representativa la de Von Hippel-Lindau.

El subtipo histológico más frecuente es el de células claras representando el 70-80%, 7-15% células papilares y en menor proporción el cromóforo de un 5-10% (6)

FACTORES DE RIESGO

Se han encontrado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer renal dentro de los cuales se puede dividir en dos grandes grupos:

Los asociados a factores ambientales como el tabaquismo activo con un RR 2 comparado con los no fumadores (9), la hipertensión y los antihipertensivos (11), obesidad con RR 1.05 en ambos sexos(10), falla renal en estadios avanzados,

enfermedad renal quística (12) y esclerosis tuberosa (13). De igual forma se ha encontrado una relación inversa entre la actividad física y el desarrollo de cáncer renal. (14)

Los asociados a enfermedades hereditarias que representan de un 2-3% como el síndrome de Von Hippel Lindau, leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal papilar hereditario(15).

FISIOPATOLOGIA

En la fisiopatología del cáncer renal se han encontrado una serie de alteraciones en proto-oncogenes y genes supresores de tumores que lleva a una mala regulación de las vías de señalización permitiendo de esta forma un crecimiento y proliferación anormal de células.

Se ha observado múltiples alteraciones en las vías de señalización principalmente a nivel de la inactivación del gen supresor de tumores de VHL, activación del proto-oncogen c-MET y mutación del gen supresor de tumores de la fumarato hidratasa en el ciclo de Krebs, todas estas vías metabólicas relacionadas con el oxígeno, energía y nutrientes celulares.

En la vía de la angiogénesis tiene una participación muy importante el VHL un regulador crítico de la respuesta a la hipoxia. Las señales de hipoxia son medidas por una serie de factores de transcripción denominados HIF (Factores inducibles de Hipoxia) los cuales en condiciones de hipoxia activan en el núcleo la expresión

de genes como del factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) para promover la angiogénesis. Una vez en condiciones de normo-oxemia el HIF se une al VHL donde es inactivado y degradado. De esta forma en los pacientes con cáncer renal que presentan inactivación del VHL tiene una expresión constitutiva de HIF. A su vez la expresión de VEGF y PDGF activa otras dos vías de señalización la PI3K promoviendo la generación de fosfatidil-inositol (PIP3) que en primer lugar activa AKT inhibiendo la apoptosis inactivando vías pro-apoptóticas como la procaspasa 9 y proteínas de la familia de bcl-2 y en segundo lugar activando el blanco mamífero de rapamicina (mTOR) tipo 1 que regula la síntesis de proteínas y ciclo celular y el mTOR tipo 2 que regula la polaridad celular y el citoesqueleto. Todo esto como vía final de señalización tiene como traducción la proliferación celular , angiogénesis y migración celular. Brindando de esta forma varias vías de inhibición como blanco terapéutico. (16,17)

DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION

Dentro del protocolo de estudio y estadificación de pacientes con cáncer renal se encuentra la realización de una tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis que nos permite evaluar la invasión local, ganglionar y sitios a distancia. De igual forma en caso de no dilucidar la afección de la vena cava inferior previo al tratamiento quirúrgico definitivo también esta indicada la realización de resonancia magnética. (6, 18)

De esta forma la biopsia no siempre es necesaria antes de la cirugía, únicamente en pacientes con lesiones pequeñas para determinar el diagnóstico de cáncer renal y optar por un tratamiento menos invasivo o en pacientes con enfermedad metastásica (18,19,20).

Una vez realizados los estudios de extensión pertinentes, la estadificación del cáncer renal está dada por el sistema de estadificación TNM que toma en cuenta la valoración del tamaño tumoral, presencia de nódulos ganglionares y metástasis. Clasificando en cuatro etapas clínicas al cáncer renal: EC I-II enfermedad localizada, EC III localmente avanzada y EC IV metastásica. (21,22)

FACTORES PRONOSTICOS

Los pacientes con cáncer renal tienen un pronóstico de supervivencia diferente dependiendo de la etapa clínica en la que se diagnostiquen, siendo ésta mucho menor en los pacientes que tienen una etapa clínica metastásica que en un principio eran tratados únicamente hasta la documentación de la progresión de la enfermedad, sin embargo hasta estos momentos se han realizado varios estudios para determinar la presencia de factores pronósticos que se beneficiarían de iniciar en una terapia temprana, creando así de esta forma un nomograma diseñado por Motzer et al. Este modelo predice el pronóstico del paciente previo al inicio del tratamiento sistémico y clasifica de esta forma a los pacientes en tres grupos de riesgo en base a parámetros iniciales de: 1) Estado funcional (Karnofsky), 2) Niveles de hemoglobina, 3) Calcio corregido, 4) Deshidrogenasa láctica y 5) Tiempo en que se realizó la nefrectomía. De tal forma que los

pacientes con buen riesgo (cero puntos) tienen una supervivencia de 24 meses, el riesgo intermedio (1-2 puntos) de 12 meses y los de pobre riesgo (3 puntos o más) una supervivencia de 5 meses. Esta clasificación es de utilidad al momento de normar el inicio de tratamiento sistémico, como se describirá más adelante. (21,22 y 23)

TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL

En el cáncer renal a diferencia de otras neoplasias el tratamiento multimodal no juega un papel primordial ya que es una neoplasia no sensible a quimioterapia ni radioterapia y únicamente tienen papel en la enfermedad metastásica y paliativa, quedando como terapia de elección la cirugía. El tipo de cirugía depende de la etapa clínica, tamaño tumoral y comorbilidades del paciente.

Dentro de las opciones que se encuentran en pacientes con etapa clínica I (T1a y T1b) son la nefrectomía radical y cirugía conservadora de nefronas ya sea por laparotomía o laparoscopia con resultados a largo plazo que reflejan un desenlace semejante a la de los pacientes tratados con nefrectomía radical sin mermar los resultados en el control de la enfermedad, disminuyendo al máximo las morbi-mortalidades quirúrgicas y preservando al máximo la función renal. (24)

En etapa clínica II y III el estándar de tratamiento es la nefrectomía radical.

Posterior al tratamiento quirúrgico definitivo no se ha demostrado hasta el momento beneficio en otorgar adyuvancia sea con terapia sistémica o radioterapia. (25). Con el manejo quirúrgico se logra la curación en un 40-60% de los casos con una recurrencia de aproximadamente 20-30% dentro de los

primeros 2 años después de la cirugía. (26)

En lo que respecta a la enfermedad metastásica está indicado el tratamiento del primario con nefrectomía radical o citorreductora así como la metastasectomía cuando es posible el abordaje quirúrgico ya que impacta en la sobrevida del paciente. (27,28)

La terapia sistémica se reserva para pacientes con cáncer renal metastásico o recurrente. En un principio las terapias mas utilizadas se basaban en la inmunoterapia con el interferón alfa (IFNa) y la IL 2 (Interleucina 2) a dosis altas, utilizándose como primera línea IL-2 hasta el 2005 únicamente con resultados en la sobre vida libre de progresión sin impacto en la sobrevida global y mínimamente en la respuesta objetiva y control de los síntomas.

Con el conocimiento de la fisiopatología del cáncer renal y sus vías de señalización ha cobrado gran importancia los inhibidores de multi-tirosina quinasa (TKI'S), inhibidores de m-TOR y los anticuerpos contra el endotelio vascular (anti-VEGF). Actualmente se encuentran autorizadas siete agentes dentro de los que se encuentran: Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, temsirolimus, everolimus y bevacizumab con interferón. (29)

Siendo de esta forma los inhibidores de tirosina-multiquinasa las terapias de primera línea (Sunitinib y pazopanib) para pacientes de riesgo bajo e intermedio y como primera línea para pacientes de pobre riesgo los inhibidores de m-TOR

(Temsirolimus). (30,31,32)

TRATAMIENTO SISTEMICO EN ENFERMEDAD METASTASICA: INHIBIDORES DE TIROSINA MULTIKUINASA

Dentro de esta categoría encontramos al sunitinib que inhibe la porción tirosina quinasa de múltiples receptores como son VEGF, PDGF, c-KIT, FLT-3, CSF y RET.

Este fármaco que ejerce su función en dos vías principalmente: Inhibir la angiogénesis y la proliferación celular. Este fármaco fue comparado en una amplia gama de estudios fase I y II con las previas terapias de primera línea como lo era el interferón y la IL-2 observándose una mejor respuesta clínica y beneficio sintomático con efectos adversos aceptables. En base a estos hallazgos se lleva a cabo un estudio multicéntrico fase III en pacientes con cáncer renal metastásico, histología células claras de todos los riesgos y sin tratamiento previo, aleatorizándose a sunitinib y otros a interferón alfa, obteniendo como resultado un incremento en la sobrevida libre de progresión de 11 meses versus 5 meses, con una respuesta objetiva de 31 versus 6% y sobrevida de 26.4 versus 21.8 meses todos a favor de sunitinib, con un perfil de toxicidades aceptables dentro de las que se encontraron principalmente fatiga, diarrea, síndrome de mano-pie, hipertensión e hipotiroidismo .

Se realizó de igual forma un análisis de subgrupo observándose que los pacientes que se veían mayormente beneficiados eran los catalogados como de buen riesgo y riesgo intermedio, así como también los pacientes con metástasis en sistema

nervioso central e histología diferente a células claras. Basado en esto se estableció al sunitinib como terapia de primera línea para pacientes con cáncer renal metastásico (33,34).

La dosis aprobada es de 50mg vía oral diarios por 4 semanas con 2 semanas de descanso, realizándose modificaciones en la dosis de acuerdo a la tolerancia, con descensos e incrementos de 12.5mg sin encontrarse por debajo de 25mg. La duración del tratamiento es indefinida, debiendo ser mantenida mientras se obtenga un beneficio clínico sin toxicidades importantes, manejándose estas últimas con reducciones de dosis sin interrupción del tratamiento como lo son la hipertensión y el hipotiroidismo y aquellas otras toxicidades donde si es necesaria la suspensión del tratamiento para permitir la recuperación como lo son la mucositis y el síndrome de mano pie. (35, 36).

EFFECTOS ADVERSOS COMO BIOMARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA

El descubrimiento del papel que juega las vías de señalización en el cáncer renal a llevado al desarrollo de varias terapias que han impactado en la historia natural de la enfermedad del cáncer renal. Sin embargo se han enfocado los esfuerzos en determinar cual es la droga adecuada para el paciente adecuado, realizando por este motivo varios estudios determinando biomarcadores predictores de respuesta sean estos clínicos, celulares o moleculares. En el caso del sunitinib sus principales biomarcadores son clínicos como la hipertensión, hipotiroidismo y

síndrome de mano-pie, observando que los pacientes que desarrollan estos efectos adversos presentan mejores desenlace en términos de tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global. (37)

EL ROL DEL HIPOTIROIDISMO COMO PREDICTOR DE RESPUESTA EN EL TRATAMIENTO CON SUNITINIB

El hipotiroidismo se presenta en la población en general de forma subclínica de un 4.5-8.5% y como enfermedad manifiesta en un 0.3-0.4%. En los pacientes tratados con inhibidores de tirosina multiquinasa, como es el caso del sunitinib, se reporta una incidencia desde un 53-85%. El desarrollo del hipotiroidismo suele ser muy variable que va desde la semana 4 hasta la 52 posterior al inicio del sunitinib.

Se encuentran varias hipótesis de mecanismos de acción para el desarrollo de hipotiroidismo, una de ellas es que el sunitinib induce tiroiditis destructiva. Otra es a través de la inhibición del receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular con regresión de los capilares en las células foliculares y con esto isquemia del tejido tiroideo. Un tercer mecanismo propuesto es la reducción en la captura de yodo durante la fase de tratamiento el cual se hace reversible en el periodo de descanso.

La implicación clínica de que los pacientes desarrollen hipotiroidismo durante la terapia con sunitinib tienen que ver con que se ha observado un incremento en la frecuencia de respuesta objetiva, la sobrevida libre de progresión así como también en la sobrevida global, siendo esta última no significativa. Indicando de

forma indirecta que podría ser de utilidad como biomarcador de respuesta. Sin embargo aunque los estudios actuales apoyan la hipótesis de que el hipotiroidismo inducido por el sunitinib resulta en una mayor respuesta de la enfermedad, aún no hay datos sólidos ni concluyentes que demuestren el efecto del hipotiroidismo en la sobrevida libre de progresión. En la población Mexicana no se ha determinado que dicho acontecimiento aplique de igual forma que en otros países y que el desarrollo de hipotiroidismo sea un valor predictivo de respuesta a la terapia; únicamente contamos con un estudio interno donde la población estudiada que desarrollo hipotiroidismo durante su tratamiento mostró una tendencia a mejor sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta que los que no lo desarrollaron. Observándose de igual forma un porcentaje mayor de pacientes que presentaron hipotiroidismo que en la literatura mundial y una tolerancia menor a la dosis estándar establecida por las guías internacionales.

Sin embargo; dicho estudio cuenta con dos potenciales desventajas: el tamaño de muestra es relativamente pequeño siendo susceptible de haber incurrido en un error tipo II; y, por su carácter retrospectivo, existe la posibilidad de haber incurrido en un sesgo de selección y clasificación de los pacientes. Por lo tanto, aún continúa en estudio determinar si el hipotiroidismo es un biomarcador predictor de respuesta en una población específica como la nuestra. (38, 39,40, 41, 42)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la aparición de hipotiroidismo un factor pronóstico favorable de respuesta a la terapia con sunitinib en los pacientes con cáncer renal metastásico?

IV. JUSTIFICACION

El tratamiento de los pacientes con cáncer renal metastásico ha evolucionado de forma importante desde la era de las citocinas hasta lo que actualmente conocemos como la era de la terapia blanco impactando de forma importante en la sobrevida global, sobrevida libre progresión y la calidad de los pacientes.

De esta forma el auge que han cobrado estas terapias en el cáncer renal metastásico ha sido de gran importancia y dentro de éstas encontramos a los inhibidores de tirosina multiquinasa como el sunitinib siendo éste terapia de primera línea ofreciendo una respuesta objetiva al tratamiento de un 30-45% con efectos adversos manejables y francamente distintos a los presentados en los pacientes con quimioterapia. Estos efectos adversos son ahora denominados efectos de clase y algunos de ellos asociados a una mejor respuesta al tratamiento. Un ejemplo es el desarrollo de hipotiroidismo durante el tratamiento. Este hallazgo es aún controversial sin embargo estudios recientes han encontrado una asociación de su desarrollo con una mejor respuesta al tratamiento cobrando importancia como un probable biomarcador predictivo de respuesta.

Siendo esta unidad un centro de referencia de toda la República mexicana contamos con un amplio numero de pacientes con dicho diagnostico y un control estricto de los mismos y sus tratamientos por ser terapia blanco, permitiendo de esta forma ser una población factible de estudio. Enfocando esfuerzos en transpolar la información ofrecida en poblaciones Europeas y Americanas para

nuestros pacientes que presentan características demográficas y sociales distintas permitiéndonos evaluar el fármaco en nuestra población.

Con esto se espera determinar si el desarrollo de hipotiroidismo durante el tratamiento con sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico tiene un papel como factor predictivo de respuesta y sobre todo con la sobrevida libre de progresión.

V. HIPOTESIS

El desarrollo de hipotiroidismo en pacientes tratados con inhibidor de tirosina multiquinasa sunitinib por cáncer renal metastásico de histología células claras con grupos de riesgo bueno e intermedio, se relaciona con una mayor proporción de respuesta objetiva de la enfermedad y sobrevida libre de progresión.

VI. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la relación entre el desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes tratados con sunitinib en cáncer renal metastásico y el periodo libre de progresión y la respuesta objetiva de la enfermedad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Medir la incidencia de hipotiroidismo en relación al tratamiento con sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico.
2. Determinar la relación del desarrollo de hipotiroidismo en pacientes tratados con sunitinib en cáncer renal metastásico y la respuesta objetiva.
3. Determinar la relación del desarrollo de hipotiroidismo en pacientes tratados con sunitinib en cáncer renal metastásico y la sobrevida libre de progresión.

VII. MATERIALES Y METODOS

1. Diseño del estudio:

Cohorte prospectiva

2. Universo de estudio:

Todos los pacientes con cáncer renal metastásico con histología de células claras del grupo de buen riesgo o riesgo intermedio atendidos en el Hospital CMN Siglo XXI que hubiesen recibido sunitinib a partir de la fecha de autorización del protocolo.

3. Tipo de muestreo y tamaño de muestra:

Casos consecutivos de pacientes que cumplan los criterios de selección.

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró una diferencia de proporciones para dos grupos independientes, con un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y una frecuencia de progresión en el grupo testigo (quienes no desarrollen hipotiroidismo) de 60% y en el grupo caso (quienes desarrollen hipotiroidismo) del 40% para una diferencia entre los grupos del 20%. Requiriéndose de 76 pacientes por grupo.

4. Criterios de selección:

A) Criterios de inclusión:

- Hombre o mujer
- Mayores de 18 años

- Diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma renal de células claras
- Que de acuerdo con los criterios de Motzer correspondan al grupo de buen riesgo y riesgo intermedio.
- Que reciban tratamiento de primera línea con sunitinib
- Eutiroidismo previo al inicio del tratamiento con sunitinib confirmado bioquímicamente .
- Derechohabientes de la institución, tratados en la UMAE HO del CMN Siglo XXI.

B) Criterios de exclusión:

- Hipotiroidismo previo al inicio de tratamiento con sunitinib
- Tratamiento previo con inhibidor de tirosina quinasa
- Segundas neoplasias.

C) Criterios de eliminación:

- Ninguno.

5. Definición operacional de variables:

A) **Tiempo cero:**

- a. Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- b. Definición operacional: Día de inicio del tratamiento con sunitinib, consignado como la fecha de inicio del tratamiento.

- c. Escala de medición: Se colocará la fecha de inicio de sunitinib con formato DD/MM/AA en la hoja de formulario. Indicador: 2A

B) Edad:

- a. Tipo de variable: Cuantitativa continua
- b. Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años desde su nacimiento hasta el momento de la última evaluación clínica.
- c. Definición operacional: Se refiere a la edad en años del paciente al momento del diagnóstico de carcinoma renal de células claras recurrente o metastásico identificado por el agregado del número de seguridad social.
- d. Escala de medición: Número de años. Indicador: 1C

C) Sexo:

- a. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- b. Definición conceptual: Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.
- c. Definición operacional: Identificado durante el examen clínico del (la) paciente al momento del diagnóstico de cáncer renal.
- d. Escala de medición: Indicador 1D
 - i. 1) Femenino
 - ii. 2) Masculino

D) Comorbilidades:

- a. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- b. Definición conceptual: La presencia de uno o mas trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.
- c. Definición operacional: Padecimientos no relacionados al cáncer renal, tomados del interrogatorio del paciente en su consulta de primera vez. Para este estudio se tomará en cuenta la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2.
- d. Escala de medición: Indicador 1E
 - i. 1) Hipertensión:
 - A) Si
 - B) No
 - ii. 2) Diabetes mellitus:
 - A) Si
 - B) No

E) Etapa clínica:

- a. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.
- b. Definición conceptual: Fase de evolución de la enfermedad del cáncer en el huésped, se presentan signos y síntomas clínicos de la enfermedad.
- c. Definición operacional: Se refiere al grado de extensión de la enfermedad neoplásica renal acorde a la clasificación internacional del TNM que define cuatro categorías: EC I y II enfermedad localizada, EC III enfermedad localmente avanzada y EC IV enfermedad avanzada o metastásica. (Anexo 2).
- d. Escala de medición: Indicador 2B

- i. 1) EC I y II, enfermedad localizada
- ii. 2) EC III, enfermedad localmente avanzada
- iii. 3) EC IV , enfermedad avanzada o metastásica.

F) Enfermedad recurrente:

- a. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
- b. Definición conceptual: Situación o enfermedad que vuelve a aparecer después de un intervalo de no estar presente.
- c. Definición operacional: En este protocolo será la enfermedad diagnosticada inicialmente como etapa temprana EC I, II o III tratada con cirugía y que durante la vigilancia presentó lesión (es) nueva (s), sean estas locoregionales y/o metastásicas.
- d. Escala de medición: Indicador 2C
 - i. 1. Si
 - ii. 2. No

G) Riesgo de la enfermedad:

- a. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.
- b. Definición conceptual: Es la probabilidad de que el paciente presente recurrencia de la enfermedad, de acuerdo a ciertas características clínicas como el estado funcional, tiempo del diagnóstico a inicio de tratamiento y bioquímicas como hemoglobina, deshidrogenasa láctica y el calcio.
- c. Definición operacional: Se refiere a la clasificación inicial del paciente en la consulta de primera vez, previo al inicio del tratamiento, de

acuerdo a los criterios de Motzer (Anexo 3), clasificado en una de tres categorías:

- i. Buen riesgo: Cuando tienen 0 puntos de los 5 criterios descritos.
 - ii. Riesgo intermedio: Cuando tienen 1 o 2 puntos de los 5 criterios
 - iii. Pobre riesgo: Cuando tiene 3 o mas puntos de los 5 criterios.
- d. Escala de medición: Indicador 2D
- i. 1) Buen riesgo
 - ii. 2) Riesgo intermedio.
 - iii. 3) Pobre riesgo.

H) Hipotiroidismo asociado al tratamiento:

- a. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
- b. Definición conceptual: Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de la secreción de las hormonas tiroideas.
- c. Definición operacional: Se define como el hipotiroidismo subclínico (asintomático y TSH >4.5UI/mL) y al hipotiroidismo clínico que se presenta posterior al inicio del tratamiento con sunitinib, medido durante el primer ciclo de tratamiento que corresponde a las primeras 4 semanas con seguimiento posterior cada 3 meses.
- d. Escala de medición: Indicador 3E
 - i. 1) Presente.
 - ii. 2) Ausente.

l) Respuesta objetiva del tratamiento:

- a. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.
- b. Definición Conceptual: Disminución en el tamaño o número de las lesiones del tumor que son medibles por estudios de imagen y que es secundario a la acción del tratamiento.
- c. Definición operacional: Condición clínica determinada por la medición objetiva de la respuesta al tratamiento y que permite clasificarla en una de cuatro concepciones: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad; en concordancia con los criterios de RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para implementar dichos criterios es necesario realizar mediciones unidimensional de las lesiones en técnicas de imágenes reproducibles como pueden ser TAC, IRM y PET (Anexo 5)
- d. Escala de medición: Indicador 3A
 - i. 1) RESPUESTA COMPLETA (RC): Cuando desaparece la enfermedad medible, los ganglios linfáticos deben medir <10mm, no deben aparecer nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de los marcadores, durante al menos 4 semanas.
 - ii. 2) RESPUESTA PARCIAL (RP): Cuando se reduce al menos 30 PC la suma de los diámetros de las lesiones diana.
 - iii. 3) PROGRESION DE LA ENFERMEDAD (PE): Cuando incrementa al menos 20 PC la suma de las lesiones dianas y

hay un aumento absoluto de al menos 5mm de la suma de los diámetros de las lesiones diana o la aparición de una y mas lesiones nuevas.

- iv. 4) ENFERMEDAD ESTABLE: Cuando no hay suficiente reducción o suficiente incremento para clasificarlo como respuesta ni progresión de la enfermedad , pudiendo haber o no incremento en el tamaño de las lesiones previas no mayores al 20 PC.

J) Sobrevida libre de progresión:

- a. Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- b. Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el incremento de enfermedad por clínica o imagen.
- c. Definición operacional: Para fines de este estudio se refiere en pacientes con enfermedad metastásica al intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento (Tiempo cero) y la progresión de la enfermedad, medido en meses e identificado por la fecha en la que se documente la progresión en el estudio de imagen.
- d. Escala de medición: Meses. Indicador 3C

K) Toxicidad secundaria a tratamiento:

- a. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.
- b. Definición conceptual: Efecto adverso producido por el medicamento.
- c. Definición operacional: Son los efectos adversos causado por la administración del inhibidor de tirosina quinasa en este caso sunitinib entre los que se encuentran principalmente la hipertensión arterial

sistémica, hipotiroidismo, síndrome de mano-pie, diarrea, trombocitopenia, anemia y neutropenia clasificadas por grados de severidad de acuerdo a los Criterios del National Cancer Institute (Anexo 4)

- d. Escala de medición: Tipo de toxicidad y grado. Indicador 3D
 - i. 1) Grado I
 - ii. 2) Grado II
 - iii. 3) Grado III
 - iv. 4) Grado IV

L) Duración del tratamiento de sunitinib:

- a. Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- b. Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aún mas.
- c. Definición operacional: Es el periodo de tiempo entre el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (Ya que el número de ciclos de tratamiento es indefinido) por lo que equivale al periodo libre de progresión.
- d. Escala de medición: Meses. Indicador 3B

M) Ajuste de dosis:

- a. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
- b. Definición conceptual: Se refiere a la disminución de la dosis total del medicamento por alguna causa específica como puede ser toxicidad, insuficiencia renal, etc.

- c. Definición operacional: Se refiere a la reducción de 12.5mg de la dosis total inicial del medicamento (50mg diarios), realizándose por la presencia de toxicidades limitantes. El ajuste de dosis 1 equivale a la reducción hasta 37.5mg diarios dosis total y el ajuste de dosis 2 es la reducción hasta 25mg diarios, siendo este el límite y una nueva reducción sería indicación de suspensión de medicamento.
- d. Escala de medición: Indicador 3
 - i. 1) Dosis total 37.5mg
 - ii. 2) Dosis total 25mg

VIII. PROCEDIMIENTOS

A partir de la base de datos de todos los pacientes del hospital que se encuentran en listas de solicitud de terapia blanco, se identificarán aquellos con cáncer renal con solicitud de sunitinib y posteriormente se solicitará en la consulta externa perfil tiroideo basal, realizándose una relación de los mismos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión tomando la información del expediente clínico.

De los pacientes que reúnan las características necesarias se hará un seguimiento con perfil tiroideo para observar cuantos de ellos desarrollan hipotiroidismo, en cuanto tiempo y ver la relación que existe entre su desarrollo y el impacto en respuesta tumoral y en sobrevida libre de progresión.

Se tomará la información requerida para construir una base de datos con las variables de interés y posteriormente la realización del análisis estadístico de las mismas en búsqueda de los objetivos propuestos en este trabajo.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

Se construirá una base de datos en el programa SPSS versión 19.0 con una primera etapa de análisis descriptivo de la información, midiéndose la incidencia de hipotiroidismo y posteriormente se comparará el periodo libre de progresión y tasas de respuesta entre aquellos pacientes que presenten hipotiroidismo y aquellos que no.

X. ASPECTOS ETICOS.

Dado a las características de este estudio que es prospectivo con investigación de riesgo mínimo según el artículo 17 se realiza consentimiento informado para la realización de extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud para la obtención de perfil tiroideo basal en todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión del estudio y determinar la presencia de hipotiroidismo sea este como enfermedad primaria o secundario al uso de inhibidores de tirosina quinasa en este caso Sunitinib, los cuales serán enviados al servicio correspondiente de endocrinología para su seguimiento y manejo. Considerando de esta forma que cumple con los requisitos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, así como la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Específicamente de acuerdo a la Ley General de Salud, en su Título Segundo, Capítulo I, artículos 13, 14 y 17, este trabajo por su carácter descriptivo y clasificado como investigación de riesgo mínimo se realiza una carta de consentimiento informado de acuerdo con lo estipulado en el artículo 21 y 22. No obstante en cumplimiento al artículo 16, se dará manejo confidencial de la información no utilizando los datos identificadores de los pacientes en el análisis e informe de los resultados.

En relación a los capítulos II, III, IV y V por la edad y grupo de pacientes en los que se presenta el carcinoma renal de células claras, no requiere considerar estos rubros.

A su vez, este protocolo se registrará para obtener su aprobación por el Comité Local de Investigación y ética en Investigación, de la UMAE HO del CMN Siglo XXI, en cumplimiento de lo estipulado por el Título Quinto en su Capítulo único, así como Título noveno, Capítulo único. El investigador se encuentra identificado de acuerdo a lo estipulado por el Título sexto en su capítulo único.

Finalmente toda la información de los pacientes incluidos en este estudio se manejará de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998 para el uso de expediente clínico.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

▪

Enero - Febrero 2015

▪ Análisis del tema y redacción del protocolo de tesis

Marzo - Mayo 2015

▪ Revisiones y correcciones de protocolo con los tutores.

Junio- Septiembre 2015

▪ Revisión de tesis por el comité local: SIRELCIS

Octubre-Noviembre

▪ Recolección de datos, análisis y conclusiones.

XII. RESULTADOS

Para este estudio se incluyeron 254 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib desde el 2014 al primero de marzo de 2015, excluyéndose 12 pacientes (Figura 1). De los 242 pacientes que se incluyeron en el análisis se encontró que 162 pacientes desarrollaron hipotiroidismo que representa el 66% de la población. Sus características basales se describen en la tabla 1, así como los desenlaces más importantes para los objetivos de este trabajo en la tabla 2 y 3.

Se realizó un análisis univariado del desarrollo del hipotiroidismo secundario contra la progresión de la enfermedad en un diseño de 2x2 sin mostrar diferencia entre los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo o los eutiroides.

En el análisis para grupos independientes donde se compara la supervivencia libre de progresión de los pacientes eutiroides contra la supervivencia libre de progresión de los pacientes hipotiroides tampoco se muestra diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 3).

Sin embargo al realizar la comparación con Chi cuadrada de las tasas de respuesta de ambas variables independientes el valor de Chi cuadrada fue de 15.38 (con 3 Grados de libertad) siendo de 7.8147 valor superior a la tabla de distribución con una p estadísticamente significativa de 0.01 por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna afirmando que sí existe diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta entre los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante el tratamiento versus los que no. (Tabla 4 y 5)

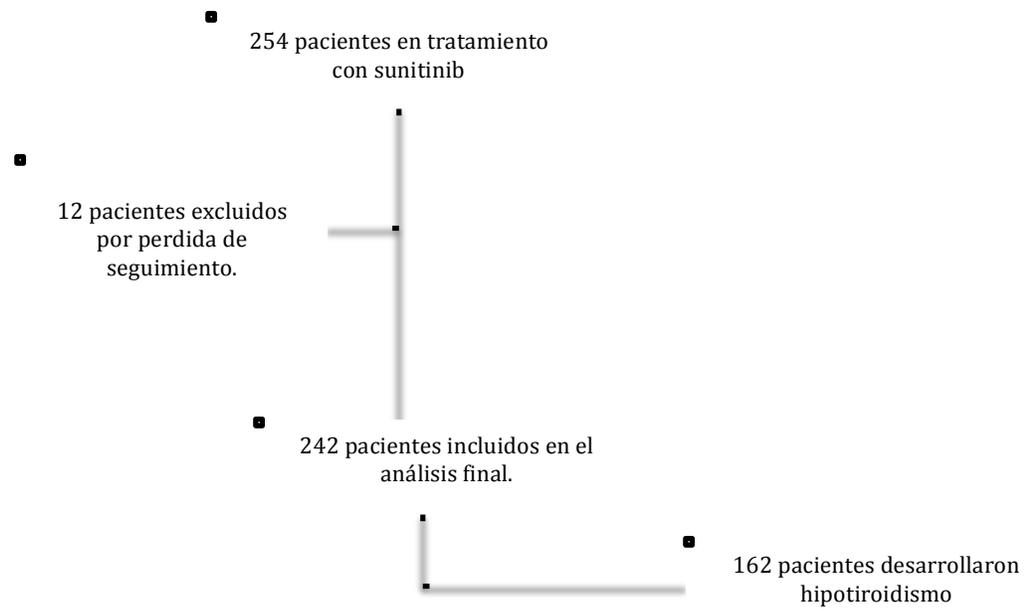


Figura 1. Pacientes con càncer renal metastasicos tratados con sunitinib e incluidos en el anàlisis estadístico.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con cáncer renal metastásicos tratados con sunitinib.

Características	n (%)
Edad (Media +/- DE) años	58 años +/- 10
Sexo	
Femenino	75 (29.5)
Masculino	179 (70.5)
Etapa Clínica Inicial	
TFU	66 (26)
EC I	9 (3.5)
EC II	23 (9.1)
EC III	56 (22)
EC IV	100 (39.4)
Riesgo MSKCC	
Bajo Riesgo	120 (47.2)
Riesgo Intermedio	134 (52.8)
Comorbilidades	
Hipertensión	95 (37.4)
Diabetes	72 (28.3)

Tabla 2. Respuestas y características de los pacientes al término del tratamiento con sunitinib.

Características	n (%)
Dosis final	
50mg	75 (29.5)
37.5mg	131 (51.6)
25mg	48 (18.9)
Respuestas Globales	
R. Completa	20 (7.9)
R. Parcial	70 (27.6)
E. Estable	124 (48.8)
Progresión de la enfermedad	28 (11)
Efectos adversos	
Hipertensión	80 (33.1)
Hipotiroidismo	162 (66.9)
Tiempo promedio al hipotiroidismo	10 semanas
Periodo libre de progresión global (media+/- DE) meses	14 (+/- 10)

Tabla 3. Periodo libre de progresion de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib.

Hipotiroidismo	Periodo libre de progresión (media+/- DE) meses	Valor de p*
Presente	14.7 meses (+/- 10)	0.266
Ausente	13 meses (+/- 11)	

* T de student para grupos independientes.

Tabla 4. Tasas de respuesta objetiva globales.

TIPO DE RESPUESTA GLOBALES	n (%)
Respuesta completa	20 (7.9)
Respuesta Parcial	70 (27.6)
Enfermedad Estable	124 (48.8)
Progresion	28 (11)

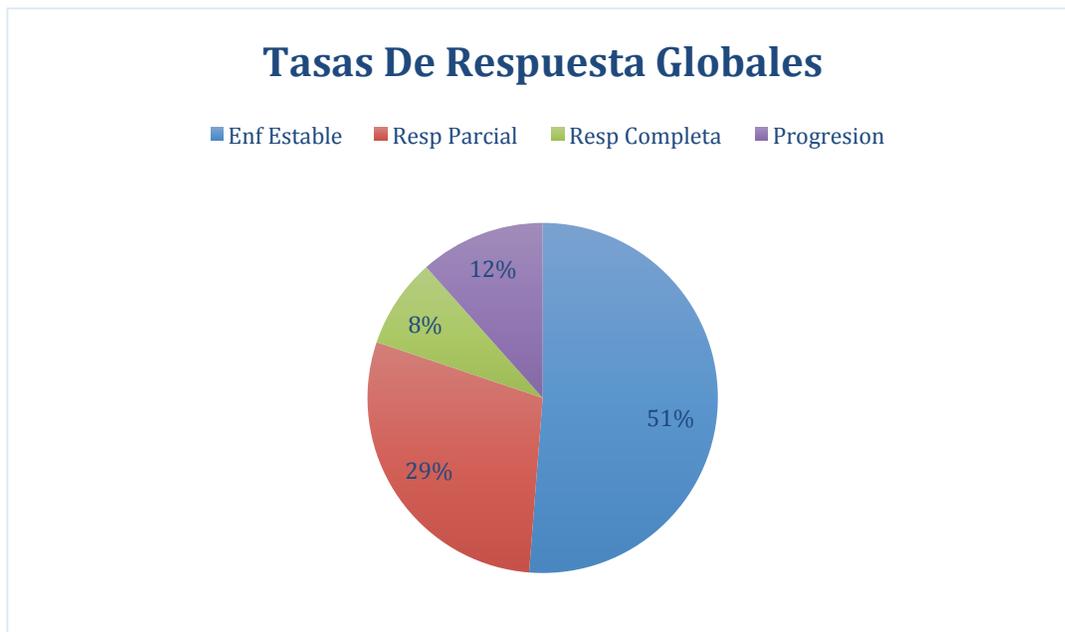
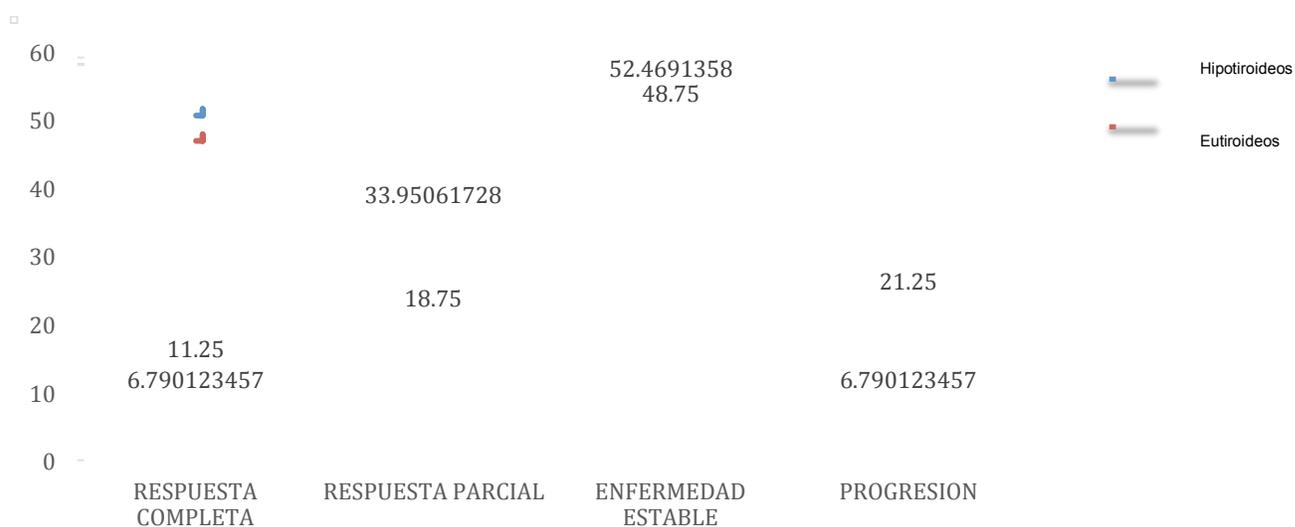


Figura 2. Tasas de respuesta objetiva globales

Tabla 5. Tasas de respuesta objetiva de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib.

TIPO DE RESPUESTA	FUNCION TIROIDEA		VALOR p *
	Eutiroideo (n= 80) n (%)	Hipotiroideos (n=162) n (%)	
Respuesta Completa	9 (11.25)	11 (6.7)	
Respuesta Parcial	15 (18.75)	55 (33.9)	0.01
Enfermedad Estable	39 (48.75)	85 (52.4)	
Tasas de Respuesta Global	78.75 %	93.20 %	

* Chi cuadrada valor frontera 7.81 con 3 grados de libertad.



Grafica 2. Tasas de respuesta objetiva de acuerdo a la presencia de hipotiroidismo secundario a sunitinib.

XIII. DISCUSIÓN.

En este estudio se demostrò que los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante el tratamiento con sunitinib se relacionà con los porcentajes presentados en la bibliografía mundial concordando con los hallazgos mas recientes de otros investigadores. Teniendo un tiempo promedio de desarrollo del hipotiroidismo de de 10 semanas sin embargo encontrando un rango muy amplio que va desde las 2 semanas hasta la semana 77 siendo heterogeneo entre los pacientes sin encontrar en este estudios variables que influyan en lo mismo.

En lo que respecta a la sobrevida libre de progresiòn es importante remarcar como los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo versus los que no lo hicieron tienen una sobrevida libre de progresion superior sin embargo sin valor estadisticamente significativo, posiblemente debido a que los intervalos de confianza son demasiado amplios e incluso en algunas casos no pueden ser medidos, esto debido a que la muestra recabada es insuficiente debido a la relativa rareza de la neoplasia.

Algo importante de remarcar en este estudio es en relaciòn a la tasa de respuesta global ya que los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo muestran mejores tasas de respuesta siendo esto estadisticamente significativo y observandose en ambos grupos alta tasa de respuestas globales comparado con otras bibliografias. Posiblemente la razon por la que se observo mayores tasas de respuesta en los

pacientes hipotiroideos sin verse impactada la sobrevida libre de progresión es debido al corto seguimiento y probablemente por el bajo número de pacientes en la muestra de cada subgrupo, sugiriendo que una cohorte más grande podría contribuir un poco más con mayor impacto estadístico.

Otro punto relevante en este estudio es que hasta el 60% de nuestros pacientes requieren ajuste de dosis por toxicidades secundarias al mismo siendo un alto porcentaje comparado con otros estudios, probablemente secundario a una cuestión racial innata a descartar algunos otros factores individuales involucrados.

XIV. CONCLUSIONES

Como bien se observò en este estudio el desarrollo de hipotiroidismo no tuvo impacto estadísticamente significativo en la sobrevida libre de progresiòn sin embargo las tasas de respuesta fueron mucho mayores siendo èsto estadísticamente significativo, alcanzandose hasta 11 respuestas completas en el subgrupo que desarrollo hipotiroidismo durante el tratamiento.

Se requiere un estudio con un adecuado numero de pacientes y un seguimiento mayor para determinar de una manera mas concisa la relaciòn de desarrollar este efectos secundario del medicamento con la sobrevida libre de progresiòn.

De forma secundaria se observa que nuestra poblaciòn a diferencia del resto tiene una tolerancia menor a la dosis pre-establecida en los ensayos clinicos donde fue aprobado el medicamento, lo que nos hace pensar en la posibilidad de desarrollar otras estrategias para una mejor tolerancia, apego adecuado al tratamiento sin afectar la eficacia y los resultados finales.

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal Cell Carcinoma. *Lancet* 2009, 373:1119-32.
2. GEKID: Cancer in Germany – Incidence and trends. vol. 6: Robert Koch Institute, pp.78-81, 2008.
3. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell carcinoma. *N England J Med* 2005;353: 2477-90.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal . Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan;63(1):11-30.
5. SEER Cancer Statistics Factsheets:Kidney and renal pelvis cáncer. National Cancer Institute.
6. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(7):vii65-vii71.
7. Ljungberg B, Campbell SC, Yong-Cho H, Jacqmin D, Eun-Lee J, Weikert S et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615-21.
8. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, 2011.
9. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2027-31.

10. Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *J Epidemiol* 2004;160(12):1168-76.
11. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Segal R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf*. 2007;2(2):125-33.
12. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S, Shingleton WB, Bigler SA, Fowler JE Jr. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol* 2006;175(6):2018-20.
13. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70(10):1777-82.
14. Behrens G, Leitzmann MF. Br. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis." Behrens G, Leitzmann MF, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Regensburg University Medical Center, Regensburg, Germany. *J Cancer* 2013;5:108(4):798-811.
15. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170(6):2163-72.
16. Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2010;10(7):658-64.
17. Finley D, J. Pantuck A, S. Belldegrun A. Tumor Biology and Prognostic Factors in renal cell carcinoma. *Oncologist* 2011;16:4-13.
18. Bach AM, Zhang J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):593-604.

19. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1112-4.
20. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32:69-118.
21. 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
22. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.
23. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene, FL, Trotti, A. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn. Springer Science and Business Media LLC. 2010.
24. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188:51-57.
25. Luo JH, Zhou FJ, Xie D. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol* 2010;28:289-93.
26. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6.

27. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van-Poppel H. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
28. Murthy SC, Kim K, Rice TW. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996-1003.
29. NCCN Guidelines Kidney Cancer 2015.
30. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowsky RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferón alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
31. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.
32. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J. Temsirolimus, interferón alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
33. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
34. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63.
35. Castellano D, Ravaud A, Schmidinger M, De Velasco G. Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Key concepts and the impact of clinical biomarkers. *Cancer Treat Rev* 2013;39(3):230-40.
36. Ravaud A. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Ann Oncol* 2009;20(1)7-12.

37. Ganini C, Porta C, et al. Predicting efficacy of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Current Biomarker Findings* 2014.
38. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by American Association of clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.
39. Alasker A, Meskawi M, Sun M, Ismail S, Hanna N, et al. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2013;39:388-401.
40. Ahmadieh H, Salti I, et al. Tyrisub kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: A Review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance and treatment. *BioMed Research International*. 2013
41. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib – induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99(3):448-54.
42. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011;117(3):534-44.

XVI. ANEXOS

1. FORMULARIO ELECTRONICO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

□

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. DATOS PERSONALES			3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO				
A. NOMBRE			A. RESPUESTA OBJETIVA	1	2	3	4
B. NSS			B. DURACION DEL TRATAMIENTO				MESES
C. EDAD		AÑOS	C. SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION				MESES
D. SEXO	1	2	D. TIPO DE TOXICIDAD	1	2	3	4
E. COMORBILIDADES			E. HIPOTIROIDISMO	1	2		
	1. HIPERTENSION		F. AJUSTE DE DOSIS	1	2		
	A	B					
	2. DIABETES MELLITUS						
	A	B					
2. DATOS DEL DIAGNOSTICO DE CANCER RENAL							
A. TIEMPO CERO		DD/MM/AA					
B. ETAPA CLINICA	1	2	3				
C. ENFERMEDAD RECURRENTE	1	2					
D. RIESGO DE LA ENFERMEDAD	1	2	3				

2. ESTADIFICACION TNM PARA CANCER RENAL

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 ranal 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

Tomado de: Kidney Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), versión 3.2015. De acuerdo como se cita en: Edge S, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edn. Springer Science and Business Media LLC. 2010

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) .

Tomado de : 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 Aug 17(8):2530-40.

4. NATIONAL CANCER INSTITUTE

Toxicidad Hematológica

EVENTO ADVERSO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 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/mm3	2000 - <3000/mm3	1000 - <2000/mm3	<1000/mm3
Neutrófilos	1500 - <2000/mm3	1000 - <1500/mm3	500 - <1000/mm3	<500/mm3
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm3	50,000 - <75,000/mm3	10,000 - <50,000/mm3	<10,000/mm3

Toxicidad Dermatológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Eritrodisestesia palmo-plantar o 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	-

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 \geq 180 mm Hg Diastólica \geq 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

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

Tomado de: U.S Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. NIH Publication No. 09-54-10, Jun 2010.

5 . CRITERIOS DE RECIST 1.1

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.

Tomada de: Van Persijn-Van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: Implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. Eur Radiol 2010;20:1456-1467.