



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**ESTUDIO RETROSPECTIVO PARA EVALUAR LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE
PACIENTES CON CÁNCER DE RIÑÓN METASTÁSICO (CRM) TRATADOS CON
INTERFERÓN (IFN) ALFA 2B Y LOS INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA (TKI) COMO
PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE Y EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

Dra. Norma Andrea Vargas Melendez

TUTOR DE TESIS

Dra. Perla Pérez Pérez

ASESOR DE TESIS

Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez

Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas

Ciudad Universitaria, CDMX., 2017



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.

Dr. Josué Mora Pérez
Jefe del departamento de Enseñanza

Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe del servicio de Oncología Médica
CMN 20 de Noviembre y Asesor de Tesis

Dra. Perla Pérez Pérez
Médico adscrito de Oncología Médica
y Tutor de Tesis

Dedicatorias y agradecimientos

Gracias a Dios, a mis padres, hermana, maestros y amigos que me han ayudado a llegar hasta este punto del camino.

Contenido

Resumen	5
Introducción	6
Planteamiento del problema.	11
Justificación.	11
Hipótesis.	12
Obejtivo general.	12
Objetivos específicos.	12
Material y Métodos	13
Diseño y tipo de estudio.	13
Población de estudio.	13
Universo de trabajo.	13
Criterios de inclusión.	13
Criterios de exclusión.	14
Variables independientes:	14
Variables dependientes:	16
Aspectos éticos.	18
Resultados.	19
Discusión	25
Conclusiones	26
Referencias bibliográficas.	27

Resumen

El cáncer renal representa el 90% de las neoplasias malignas del riñón. En el 2008, se presentaron 273,518 nuevos casos y 116,368 muertes a nivel mundial¹. En México, en el 2012, se reportaron aproximadamente 3851 casos nuevos y 2115 muertes².

Aproximadamente 25% de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, localmente invasiva o metastásica, y hasta el 30-40% de los pacientes diagnosticados en etapas más tempranas presentaran una recaída. A 2 años del diagnóstico, unicamente el 20% de los pacientes diagnosticados en EC IV continuarán vivos³.

Solamente existe información acerca de la tolerancia y la eficacia en pacientes latinoamericanos con CRM tratados con sunitinib⁷. Debido a la disposición de los medicamentos, nuestra población aun es heterogénea en cuanto al tratamiento de primera línea para estos pacientes. De esta manera, una gran proporción de pacientes son tratados con IFN y otros con inhibidores de tirosin cinasa, lo cual incluye sunitinib y sorafenib (el cual fue el único TKI disponible en nuestro país durante varios años).

En este estudio de tipo observacional, retrospectivo analizamos la eficacia del tratamiento con TKI y con IFN alfa 2b en primera línea de tratamiento para pacientes con CRM en el CMN 20 de noviembre y en el INCan. Asimismo valoramos la tolerancia a los diferentes fármacos únicamente en población mexicana. Además se evaluaron los distintos esquemas de tratamiento utilizados y si estos cambios influyeron en la eficacia del tratamiento. Se generaron hipótesis acerca de las dosis óptimas de los TKI en pacientes mexicanos y de la efectividad de terapias más económicas como es el IFN.

Introducción

El cáncer renal representa el 90% de las neoplasias malignas del riñón. En el 2008, se presentaron 273,518 nuevos casos y 116,368 muertes a nivel mundial¹. Las estadísticas de Estados Unidos para cancer renal para 2017 calculan que aproximadamente 63,990 nuevos casos de cancer renal ocurrirán (40,610 en hombres y 23,380 en mujeres) y cerca de 14,400 pacientes (9,470 hombres y 4930 mujeres morirán a consecuencia de dicha entidad². En México, en el 2012, se reportaron aproximadamente 3851 casos nuevos y 2115 muertes³.

La edad promedio al diagnóstico es de 64 años, siendo raro el diagnóstico de cancer renal en personas menores de 45 años. El riesgo de desarrollar cáncer renal a lo largo de la vida es de 1 en 63 (1.6%)².

Aproximadamente 25% de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, localmente invasiva o metastásica, y hasta el 30-40% de los pacientes diagnosticados en etapas más tempranas presentaran una recaída. A 2 años del diagnóstico, unicamente el 20% de los pacientes diagnosticados en EC IV continuarán vivos⁴.

Entre 1993 y 2004, la proporción de pacientes diagnosticados de RCC en estadio I aumentó de 43.0% a 57.1%, mientras que la proporción de pacientes diagnosticados con enfermedad en estadio IV disminuyó de 27.4% a 18.7%, como resultado del aumento en el uso de exámenes de gabinete para otros fines diagnósticos².

Por razones que no son totalmente claras, la tasa de nuevos casos de cáncer renal ha estado aumentando desde la década de 1990, aunque esto parece haberse estabilizado en los últimos años. Parte de este aumento se debió probablemente al uso de nuevas pruebas de imagen, como la tomografía computarizada, que logró evidenciar tumores

renales que nunca podrían haber sido encontrado de otra manera. Las tasas de mortalidad por esta neoplasia han descendido ligeramente desde mediados de los años noventa².

Los subtipos histopatológicos de cáncer renal en adultos de acuerdo a frecuencia son de células claras (75%), papilar tipo I (5%) y II (10%), cromóforo (5%), y de conductos colectores. Aproximadamente 4-6% de los tumores no son clasificables. La diferenciación sacomatoide, la cual está asociada a peor pronóstico, puede ocurrir con cualquiera de los subtipos histológicos. En general, los tumores cromófobos y papilares tienen mejor pronóstico que los de células claras, y los de conductos colectores tienen un curso clínico más agresivo¹.

Entre los factores de riesgo establecidos para cáncer renal esporádico se encuentran el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión. La enfermedad renal quística adquirida (ACKD) también es un factor de riesgo significativo. En cuanto al tabaquismo el riesgo está directamente relacionado con la duración del tabaquismo y aumenta con la dosis acumulada (número de cigarrillos fumados por día) y disminuye con la cesación de fumar a largo plazo >10 años. El riesgo relativo total para los fumadores en comparación con los nunca fumadores es ~ 1,38 para ambos sexos basado en un metaanálisis exhaustivo de 24 estudios con América del Norte, Europa y Australia⁷.

ACKD ocurre en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis. La frecuencia de ACKD aumenta con la duración de la diálisis. Más del 50% de los pacientes en diálisis durante 3 años desarrollarán cambios quísticos renales. Una revisión exhaustiva de la literatura muestra que existe un riesgo 50 veces mayor de RCC en pacientes con ACKD en comparación con la población general⁸.

Varios estudios indican que una historia familiar de CCR se asocia con un doble aumento del riesgo de CCR. Aunque la mayoría de los RCC ocurre esporádicamente, se

han identificado varios síndromes familiares que implican mutaciones en genes supresores de tumor y oncogenes. RCC hereditaria representa el 4% de todos los RCC. Las formas familiares de CCR se desarrollan a una edad más temprana y a menudo son múltiples y bilaterales, uno de ellos en el Síndrome de Von Hippel Lindau⁹.

El gen supresor de tumor de Von Hippel Lindau (VHL) codifica una proteína que promueve la ubiquitinación y destrucción del factor inducido por hipoxia (HIF), el cual está asociado con la angiogénesis, al igual que el factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGF-B). Cuando esta proteína se pierde en los pacientes con cáncer renal, el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF), el PDGF-B y otras proteínas se sobreexpresan, promoviendo la angiogenesis y el crecimiento tumoral. La angiogenesis tumoral también es estimulada por otros factores de crecimiento que activan las vías de señalización de AKT y del mTOR, lo cual también incrementa la expresión de HIF-alfa¹.

En la década de los 90, se identificó la actividad de las terapias inmunológicas para el tratamiento del cáncer renal de células claras. Aunque el mecanismo de acción no está bien identificado, se piensa que estos fármacos inducen la actividad antitumoral de las células T y NK y, en el caso del interferón alfa 2b (IFN-alfa), inhiben la angiogénesis tumoral. El objetivo de las terapias inmunomoduladoras es incrementar la antigenicidad tumoral o la vigilancia del huésped⁸.

A partir de la identificación de la importancia de la angiogénesis en la fisiopatología del cáncer renal de células claras, se inició una serie de estudios clínicos con fármacos que inhiben la angiogénesis tumoral (anticuerpos contra el VEGF e inhibidores de tirosin-cinasa del receptor de VEGF y de PDGF-B) y que demostraron un beneficio en supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer renal de células claras metastásico de bajo riesgo y de riesgo intermedio al compararse con IFN-alfa. De esta manera se aprobó el uso de IFN-alfa/bevacizumab⁵, sunitinib¹³ y pazopanib¹⁰ en primera línea de tratamiento con medianas

de supervivencia libre de progresión (SLP) de 8.5-10.2 meses, 11 meses y 11.1 meses respectivamente.

El tratamiento de segunda línea en pacientes previamente tratados con inhibidores de tirosin-quinasa es menos claro. En un estudio fase III que comparó al inhibidor de mTOR, everolimus, vs placebo para el tratamiento de pacientes previamente tratados con sunitinib o sorafenib, everolimus demostró beneficio en SLP (4.9 meses vs 1.9 meses, HR 0.30, $p < 0.0001$)¹⁵. Así mismo, axitinib demostró superioridad con respecto a SLP vs sorafenib (4.8 meses vs 3.4 meses, HR 0.74, $p < 0.01$) en pacientes previamente tratados con sunitinib¹³. En el año 2015 el estudio fase III METEOR comparó cabozantinib versus everolimus, demostrando beneficio en SLP (7.4m vs 3.8m), OS (21.4m vs 16.5m) y tasas de respuesta (21% vs 5%) a favor de cabozantinib.

La inmunoterapia también ha logrado obtener un lugar dentro de las terapias aprobadas en segunda línea del cáncer renal metastásico. El estudio CheckMate 025 demostró el beneficio de Nivolumab sobre everolimus al obtener una mejoría estadísticamente significativa en OS (25m vs 19.6m) y en aquellos px con $<1\%$ PDL1 alcanzando un OS de hasta 27.4m y tasas de respuesta (25% vs 5%), no se alcanzó significancia estadística en SLP.

Otro punto importante que se debe mencionar son las toxicidades relacionadas a los nuevos tratamientos. En el estudio de sunitinib de primera línea, el 19% de los pacientes suspendieron permanentemente el tratamiento debido a efectos adversos y el 50% requirieron al menos una reducción de dosis del 25%⁶. La interrupción del tratamiento con sunitinib secundario a efectos adversos puede tener efectos deletéreos en la supervivencia de los pacientes¹⁴. Por esta razón, se han intentado esquemas alternos de tratamiento como sunitinib a 37.5mg continuos¹⁵, lo cual no disminuyó la toxicidad, y esquemas de 50mg por 14 días con 7 días de descanso, el cual en un estudio retrospectivo disminuyó la toxicidad

con mejor sobrevida global y sobrevida libre de progresión que la dosis estándar de 50mg por día durante 4 semanas con 2 semanas de descanso¹⁷.

Así mismo el espectro de toxicidades entre fármacos que tienen eficacia similar es un factor importante a la hora de toma de decisiones terapéuticas, tal es el caso de sunitinib y pazopanib, ambos fármacos aceptados como tratamiento de primera línea en CRM. El estudio COMPARZ nos demostró la no inferioridad en cuanto SLP del pazopanib respecto a sunitinib, sin embargo diferente perfil de toxicidad, siendo más frecuente la fatiga, estomatitis, síndrome de mano pie e hipotiroidismo con sunitinib y por parte del pazopanib cambios en el color del cabello, alopecia, pérdida de peso y transaminasemia grado 3-4, esta última con una frecuencia de hasta un 60%.

Existen factores de riesgo que nos guían en cuanto al pronóstico de un paciente con cáncer renal metastásico. Los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) que se desarrollaron antes de la era de los TKI constan de los siguientes factores: estado funcional medido con la escala de Karnofsky menor de 80%, niveles de hemoglobina bajos, niveles de calcio corregido altos, niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) altos e intervalo del diagnóstico al inicio de tratamiento sistémico menor a un año. De esta manera se estratificó a los pacientes en 3 grupos: riesgo favorable (SG 30 meses), riesgo intermedio (SG 14 meses) y riesgo pobre (SG 5 meses) para pacientes con 0, 1-2 o 3 o más factores presentes respectivamente¹⁸.

Posterior a la aparición de los TKI para el tratamiento del CRM se propuso una nueva clasificación de riesgo del International Metastatic Database Consortium (IMDC) de Heng y colaboradores las cuales incluyen además de los factores ya mencionados previamente, la trombocitosis y neutrofilia y descartan en nivel de DHL. Los pacientes son clasificados en 3 categorías: riesgo favorable (SG 43m), riesgo intermedio (SG 27 meses),

riesgo pobre (SG 8.8 meses) para pacientes con 0, 1-2 o 3 o más factores presentes respectivamente²².

Los TKIs han marcado un parteaguas en el tratamiento del CRM aumentando al doble la SLP respecto a las terapias con IFN alfa en cuanto a tx de primera línea. Actualmente para aquellos px que progresan a una primera línea, tenemos varias opciones entre ellas TKI, inhibidores de mTOR e inmunoterapia. En nuestro medio contamos con acceso a TKI como sunitinib, sorafenib, axitinib por lo que en este estudio retrospectivo se busca describir las características de pacientes mexicanos con CRM diagnosticados en el CMN 20 de noviembre, ISSSTE y en el Instituto Nacional de Cancerología tratados con IFN o con inhibidores de la angiogénesis como primera línea de tratamiento. Se realizó una comparación en cuanto a la eficacia de estos tratamientos medida como supervivencia global.

Planteamiento del problema.

Solamente existe información acerca de la tolerancia y la eficacia en pacientes latinoamericanos con CRM tratados con sunitinib⁷. Debido a la disposición de los medicamentos, nuestra población aun es heterogénea en cuanto al tratamiento de primera línea para estos pacientes. De esta manera, una gran proporción de pacientes son tratados con IFN y otros con inhibidores de tirosin cinasa, lo cual incluye sunitinib y sorafenib (el cual fue el único TKI disponible en nuestro país durante varios años).

Justificación.

Se identificaron las características generales de los pacientes con CRM en 2 centros de concentración mexicanos y del comportamiento de la enfermedad en nuestra población.

Además, se realizó una comparación directa de la eficacia del IFN en primera línea contra el uso de algunos TKI. Por otro lado, se valoró la tolerancia a los diferentes fármacos únicamente en población mexicana. Además evaluarse los distintos esquemas de tratamiento utilizados y si estos cambios influyeron en la eficacia del tratamiento. Generar hipótesis acerca de las dosis óptimas de los TKI en pacientes mexicanos y de la efectividad de terapias más económicas como es el IFN.

Hipótesis.

El tratamiento con TKI en primera línea para pacientes con CRM tratados en el CMN 20 de noviembre y en el INCan será más eficaz que aquel con IFN alfa 2b.

Obejtivo general.

Describir la eficacia del tratamiento con TKI y con IFN alfa 2b en primera línea de tratamiento para pacientes con CRM en el CMN 20 de noviembre y en el INCan.

Objetivos específicos.

- Describir las características generales (edad, sexo, histología y otros) de los pacientes con CRM tratados con IFN alfa 2b y con TKI en el CMN 20 de noviembre y en el INCan.
- Describir la sobrevida global de los pacientes con CRM tratados con IFN alfa 2b y con TKI de primera línea en el CMN 20 de noviembre y en el INCan.
- Describir la sobrevida libre de progresión de los pacientes con CRM tratados con IFN alfa 2b y con TKI de primera línea en el CMN 20 de noviembre y en el INCan.
- Describir los efectos adversos más frecuentes de los pacientes con CRM tratados con IFN alfa 2b y con TKI de primera línea en el CMN 20 de noviembre y en el INCan.

- Describir las segundas líneas más frecuentes usadas en los pacientes con CRM tratados con IFN alfa 2b y con TKI de primera línea en el CMN 20 de noviembre y en el INCan.

Material y Métodos

Diseño y tipo de estudio.

Tipo de estudio: Estudio observacional retrospectivo.

Al ser un estudio retrospectivo, observacional, no se calculará un tamaño de muestra.

Población de estudio.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer renal avanzado o metastásico, tratados con TKI o IFN alfa 2b de primera línea, en el periodo de 1998 a 2012, en el CMN 20 de noviembre ISSSTE y en el INCan.

Universo de trabajo.

Pacientes derechohabientes del ISSSTE, atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y pacientes del INCan con diagnóstico de cáncer renal avanzado o metastásico.

Criterios de inclusión.

1. Mujeres y hombres mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de Carcinoma renal corroborado histológicamente.
3. Enfermedad avanzada o metastásica.

4. Tratamiento con TKI o con IFN alfa 2b de primera línea.
5. Diagnosticados y/o tratados en el periodo de enero de 1998 a diciembre del 2012.
6. Que hayan recibido al menos 1 ciclo completo de tratamiento.
7. Que cuenten con expediente en CMN 20 de noviembre o INCan.
8. Que acepten ser incluidos en el protocolo y que firmen carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes perdidos antes de cumplir 12 semanas de tratamiento.
2. Pacientes con expedientes incompletos que no documenten la respuesta al medicamento y los efectos adversos del tratamiento.

Variables independientes:

- Esquema de tratamiento
- IFN alfa 2b.
- TKI: sorafenib, sunitinib.
- 1 ciclo de IFN corresponderá a 28 días de tratamiento subcutáneo con IFN alfa 2b 3 días por semana (lunes, miércoles y viernes).
- 1 ciclo de tratamiento con sunitinib corresponderá a 28 días de tratamiento oral diario con 14 días de descanso.
- 1 ciclo de tratamiento con sorafenib corresponderá a 28 días continuo de tratamiento oral
- Edad. Variable cuantitativa discreta. Medición en años.

- Sexo. Variable cualitativa nominal, dicotómica.
- Estadio clínico. Variable cualitativa nominal. Se definirá de acuerdo a la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (ANEXO 2).
- Sitio de metástasis. Variable cualitativa nominal. Órgano u órganos con metástasis al inicio del estudio.
- Número de sitios metastásicos. Variable cuantitativa discreta. Número de sitios metastásicos al inicio del estudio.
- Clasificación pronóstica de acuerdo a los Criterios de Motzer (ANEXO 3). Variable cualitativa nominal.
- Clasificación pronóstica de acuerdo a los Criterios de Heng (ANEXO 4). Variable cualitativa nominal.
- Histología. Variable cualitativa nominal. Tipo de estirpe histológica documentado por el servicio de patología de cada institución. Por ejemplo: células claras, cromóforo, etcétera.
- Tratamiento de segunda línea. Variable cualitativa nominal dicotómica. Si/No. El paciente recibió o no recibió un fármaco para tratar la enfermedad posterior a la progresión de la enfermedad o a la suspensión del tratamiento de primera línea secundario a toxicidad.
- Tipo de tratamiento de segunda línea. Variable cualitativa nominal. Fármaco utilizado posterior a la progresión o a la suspensión del tratamiento de primera línea secundaria a toxicidad.
- Antecedente de nefrectomía. Variable cualitativa nominal dictómica. El paciente fue sometido o no fue sometido a una nefrectomía antes de iniciar el tratamiento de primera línea de CRM.

Variables dependientes:

- Número de ciclos de tratamiento de primera línea recibidos. Variable cuantitativa discreta.
- 1 ciclo de IFN corresponderá a 28 días de tratamiento subcutáneo con IFN alfa 2b 3 días por semana (lunes, miércoles y viernes).
- 1 ciclo de tratamiento con sunitinib corresponderá a 28 días de tratamiento oral diario con 14 días de descanso.
- 1 ciclo de tratamiento con sorafenib corresponderá a 28 días continuo de tratamiento oral
- Tipo de respuesta: Evaluación de la respuesta tumoral de acuerdo a los Criterios de Respuesta de los Tumores Sólidos (RECIST Modificado, ANEXO 5). Basal y monitoreo mensual, en caso de requerir estudios de imagen, éstos se realizarán cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y posteriormente cada 9 semanas, o antes si presenta otros datos clínicos de progresión tumoral. Deberá cumplir al menos uno de los criterios para considerarse como respuesta favorable (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable).

Respuesta clínica: Variable cualitativa nominal definida de acuerdo a los siguientes criterios:

1.- Respuesta Completa (RC): Desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de tumor (tanto diana como no diana).

2.- Respuesta Parcial (RP): Disminución de por lo menos 30% en la suma de DM de las lesiones diana tomando como referencia la suma de DM basal.

3.- Enfermedad Estable (EE): Estado estable de la enfermedad. Ni suficiente reducción para ser considerada RP ni suficiente crecimiento para ser considerada EP.

4.- Enfermedad Progresiva (EP): Incremento de por lo menos 20% en la suma de DM de las lesiones medidas tomando como referencias la menor suma de DM registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. La aparición de nuevas lesiones también constituirá enfermedad progresiva. En circunstancias excepcionales la progresión inequívoca de una lesión no medida puede ser aceptada como evidencia de progresión de la enfermedad.

- Duración de la Respuesta. Variable cuantitativa discreta, medida en meses. La duración de la respuesta será medida desde el momento en que se cumplen por primera vez los criterios de medición para RC/RP (la que se registre primero) hasta la primera fecha en que se documenta objetivamente enfermedad recurrente o progresiva.

- Duración de la Enfermedad Estable. Variable cuantitativa discreta, medida en meses. La duración de la enfermedad estable será medida desde el momento de inicio del tratamiento hasta que se cumplan los criterios de progresión, tomando como referencia las mediciones menores registradas desde el inicio del tratamiento.

- Sobrevida libre de progresión. Variable cuantitativa discreta, medida en meses. Tiempo entre el inicio del tratamiento experimental y la progresión de la enfermedad definida por los criterios de RECIST.

- Sobrevida global. Variable cuantitativa discreta, medida en meses. Tiempo entre el inicio del tratamiento experimental y la muerte del paciente por la enfermedad o por cualquier otra causa.

- Seguridad. Variable cualitativa nominal: Grado 1, 2, 3, 4 o 5. Se evaluará empleando la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0 del

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE), cada 4 semanas al termino e inicio de cada ciclo, hasta progresión y buscando determinar la incidencia de efectos adversos. Se anexa formato para recolección de datos (Anexo 6).

- Ajustes de tratamiento. Variable cualitativa nominal dicotómica. Si/No. El paciente requirió o no requirió disminuciones de dosis del medicamento debido a efectos tóxicos del mismo.
- Suspensión del tratamiento secundario a toxicidad. Variable cualitativa nominal dicotómica. Si/No. El paciente requirió suspender el tratamiento de primera línea secundario a toxicidad del mismo.

Aspectos éticos.

Este estudio obedece las normas de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron una hoja de Consentimiento Informado en donde se les explica el propósito del estudio, que no se realizará ninguna intervención, que unicamente se revisaran los datos de sus expedientes clínicos, los cuales se maenjaran con confidencialidad, así como su autonomía de retirar dicho consentimiento informado en el momento que ellas crean conveniente. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Resultados.

Se reclutaron 76 pacientes con una mediana de edad de 62 años un rango de edad de 16 a 85 años, la mayor proporción de pacientes fue hombres con 71% y en menor proporción mujeres con 29%.

La mayor proporción de pacientes tenía un buen estado funcional por escala de ECOG, teniendo el 59.3% de los paciente un ECOG de 0 a 1. Es de notar que 6.5% de pacientes presentaban un estado funcional de 3.

El 88% de los casos presentaban una histología de células claras. La mayoría de pacientes tenían un pronóstico intermedio, 45 pacientes que representa el 49% del total, mientras que solo el 19 y 17% de los pacientes tenía un pronóstico Bueno y malo respectivamente.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	Valores (N=76)
Edad, años	
<i>Mediana (Rango)</i>	62 (16 – 85)
Género, n(%)	
<i>Femenino</i>	22 (29)
<i>Masculino</i>	54 (71)
ECOG, n(%)	
0	5 (6.5)
1	40 (53)
2	26 (34)
3	5 (6.5)
Histología, n(%)	
<i>Células Claras</i>	67 (88)
<i>Papilar</i>	1 (1.5)
<i>Conductos Colectores</i>	1 (1.5)
<i>Mixto</i>	3 (4)
<i>No específica</i>	4 (5)
Categoría Pronostica, n(%)	
<i>Bueno</i>	14 (19)
<i>Intermedio</i>	45 (59)
<i>Malo</i>	13 (17)
<i>Desconocido o no clasificable</i>	4 (5)
Sitios de metástasis, n(%)	
<i>Pulmón</i>	53 (70)
<i>Hígado</i>	16 (21)
<i>Óseo</i>	31 (41)
<i>SNC</i>	13 (17)
<i>Otros</i>	18 (24)
Nefrectomía, n(%)	
<i>Si</i>	25 (33)

Algunos pacientes presentaban metástasis a más de un sitio. El principal sitio de metástasis fue a pulmón con 70% de los pacientes presentando metástasis a dicho sitio. El 41% de los pacientes tenían metástasis a hueso, el 21% a hígado, 17% a sistema nervioso central y un 24% a algún otro sitio.

Finalmente solo 25 pacientes, el 33% del total de la muestra, se había realizado nefrectomía en algún momento de la evolución de su padecimiento. En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes incluidos en este estudio.

Respecto al tratamiento de los pacientes, la mayoría recibió solo una línea de tratamiento y solo algunos llegaron a recibir hasta 4 líneas de tratamiento. Esto es 40 pacientes (53%) recibieron 1 línea, mientras que 24 (31%), 9 (12%) y 3 (4%) pacientes recibieron dos, tres y cuatro líneas de tratamiento respectivamente.

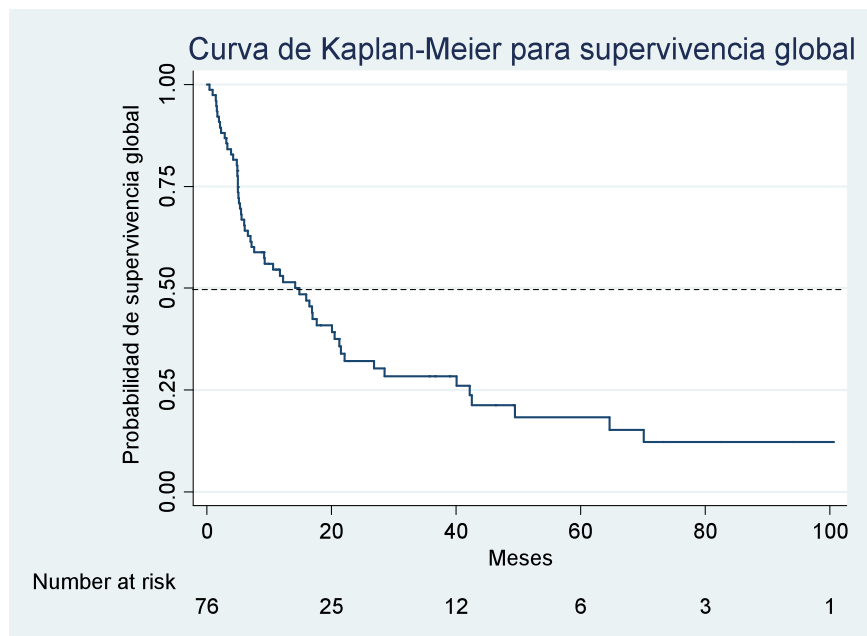
Como se describe en el párrafo anterior algunos pacientes recibieron más de una línea de tratamiento, por lo que recibieron más de dos inhibidores de tirosina cinasa u otra terapia dirigida. Así tenemos que el 87% de los pacientes recibió Sunitinib en algún momento de la evolución de su enfermedad, Sorafenib fue el segundo medicamento más usado en el 37% de los casos, seguido por Everolimus en el 22% , Pazopanib en 8%, Bevacozumab combinado con IFN en 8% y con menos uso Axitinib en 2% de los pacientes. En la tabla 2 se muestra la distribución de las líneas de tratamiento recibida y los medicamentos administrados.

Tabla 2. Tratamiento

<i>Variable</i>	<i>Pacientes n=76 (%)</i>
<i>Número de líneas</i>	
<i>1</i>	40 (53)
<i>2</i>	24 (31)
<i>3</i>	9 (12)
<i>4</i>	3 (4)
<i>Medicamentos</i>	
<i>Sunitinib</i>	66 (87)
<i>Pazopanib</i>	6 (8)
<i>Sorafenib</i>	28 (37)
<i>Everolimus</i>	17 (22)
<i>Axitinib</i>	2 (2)
<i>Bevacizumab/IFN</i>	6 (8)

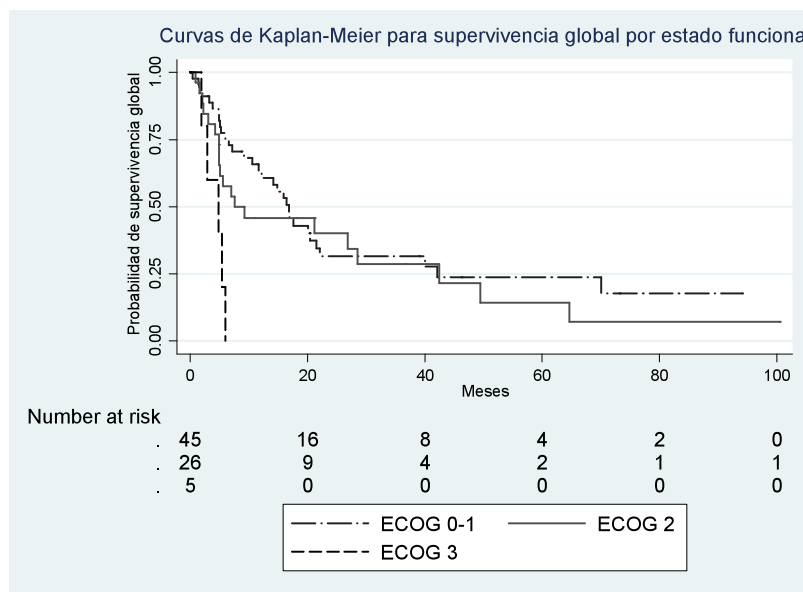
En cuanto al análisis de supervivencia de los pacientes tratados con inhibidor de tirosina cinasa u otra terapia dirigida en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se observó una mediana de supervivencia global de 14.9 meses, a un seguimiento de 8 años solo 1 paciente se mantenía en seguimiento. En el grafico 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para supervivencia global de la cohorte.

Grafico 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de los pacientes (la mediana de supervivencia es de 14.9 meses).



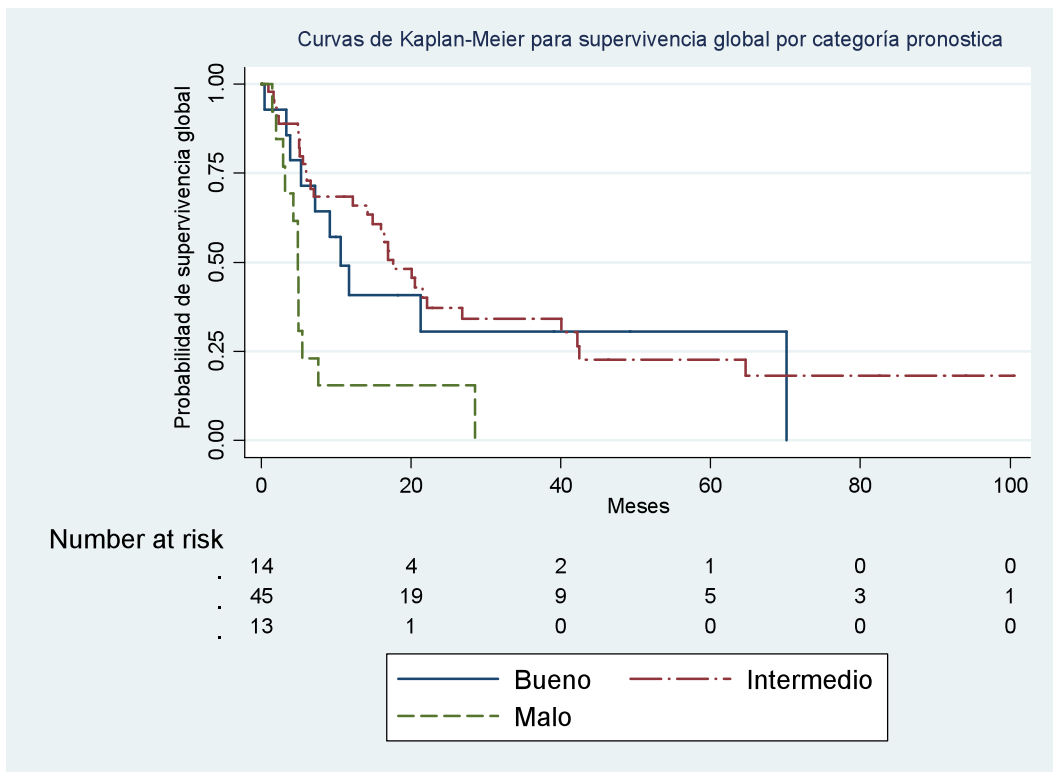
Analizando la supervivencia de los pacientes estratificados por estado funcional mediante clasificación de ECOG podemos observar una mediana de supervivencia en ECOG 0-1 de 16.9 meses, ECOG 2 de 7.6 meses y ECOG 3 de 4.8 meses. En el grafico 2 podemos observar la curvas de Kaplan-Meier para cada uno de estos grupos.

Grafico 2. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia global por ECOG (mediana de supervivencia ECOG 0-1 de 16.9 meses, ECOG 2 de 7.6 meses, ECOG 3 de 4.8 meses)



Finalmente se analizó la supervivencia global de los pacientes estratificados por grupo pronóstico, así observamos una mediana de supervivencia para los pacientes con buen pronóstico de 10.6 meses, en los de pronóstico intermedio 17.6 meses y en los de mal pronóstico 4.9 meses. En el grafico 3 se pueden observar las curvas de Kaplan-Meier para este análisis.

Grafico 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global por categoría pronóstica (mediana de supervivencia Bueno 10.6 meses, intermedio 17.6 meses, malo 4.9)



Discusión

Las características de los pacientes son comparables a las reportadas en la literatura, la edad de presentación alrededor de los 64 años, 62 años en nuestra experiencia, con mayor proporción en hombre que en mujeres². La principal histología reportada es la de células claras en 75% de los casos¹, mientras que nosotros reportamos un 88% de dicha histología.

Es alarmante la baja supervivencia global observada en nuestra corte donde el 50% de los pacientes fallecieron a un año y 2 meses de evolución, comparado con solo el 40% de muertes a 2 años descrito en la literatura.⁴ Incluso por categoría pronóstica, la mediana de supervivencia es menor a la descrita en la literatura, Heng y colaboradores reportaron 43 meses para pacientes de buen pronóstico, 27 meses para intermedio y 8.8 meses para aquellos con mal pronóstico²², comparado con lo observado en nuestra cohorte que fue 10.6, 17.6 y 4.9 meses respectivamente.

Estas importantes diferencias en la supervivencia se pueden deber a una selección no tan estricta de los pacientes a recibir tratamiento en nuestro centro, ya que en los estudios de aprobación de cada fármaco los criterios de inclusión son muy puntuales por lo que cada paciente es muy bien seleccionado, pacientes con ECOG 0-1, sin comorbilidades, parámetros de laboratorio dentro de rangos normales. En nuestro centro 40.5% de los pacientes se encontraban con un ECOG 2-3, lo que podría ser la causa de mayor importancia para la disminución en la supervivencia global con respecto a la reportada en la literatura²².

Como limitantes del estudio encontramos el carácter retrospectivo del mismo, la falta de algunos datos clínicos importantes por tratarse de variables confusoras como

comorbilidades al inicio del tratamiento, si se encontraban en control o no dichas entidades nosológicas, medicación actual; causa de la muerte, si sucedió por causa oncológica u otra causa ajena a la misma.

Se necesitan más estudios que aborden estas variables para de esta manera conocer más acerca de las causas que merman la supervivencia global en los pacientes de nuestro centro, de tal modo se podría llevar a cabo una selección más personalizada en cuanto a los pacientes que se encuentran aptos para recibir tratamiento. También en un futuro se espera agregar y analizar los pacientes con cáncer renal bajo tratamiento en el INCAN, una vez el instituto nos autorice la recopilación de datos.

Conclusiones

Se observaron datos muy discordantes en cuanto a la supervivencia global en nuestro centro respecto a lo reportado en la literatura. Esta importante disminución en la supervivencia global se puede deber a una selección no tan estricta de los pacientes, tanto en estado funcional, como en comorbilidades presentes que no se encuentran controladas al momento del diagnóstico y del comienzo del tratamiento. Se necesitan más estudios para esclarecer los factores más importantes que influyen en este resultado para de esta manera realizar una selección más adecuada de los pacientes candidatos a recibir tratamiento.

Referencias bibliográficas.

1. Nanus DM and Milowsky MI. Genitourinary Cancers en ASCO-SEP: Medical Oncology Self-Evaluation Program. 3rd Edition. American Society of Clinical Oncology, 2013. pp 512-520.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65:5-29.
3. Globocan: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx, versión 1.0, actualizada en noviembre 2013.
4. AJCC Cancer Staging Handbook. Kidney. 7th edition, Ed. Springer New York, Inc, 2010. Pp 547-560.
5. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. J Clin Oncol 2010;28(13):2144-2150.

6. 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;27:3584-3590.
7. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114:101.
8. Lee HH, Choi KH, Yang SC, Han WK. Renal cell carcinoma in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Korean J Urol*. 2012;53(4):229–233.
9. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:1001–1004.
10. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
11. Barrios C, Herchenhorn D, Chacón M, et al. Sunitinib in patients from Latin America: Sub-analysis of an expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Abstract 2730, presented at The European Multidisciplinary Cancer Congress; 27 September- 1 October 2013; Amsterdam, Netherlands.
12. Cohen HT and McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477-90.
13. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-2524.
14. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.

15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
16. Rini BI, Escudier B, Tomczack P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-39.
17. Michel MS, Vervenne W, de Santis M, et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 393).
18. Oudard S, Porta C, Castellano D et al. The Association between treatment modifications due to adverse events and overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib: results from a multi-country study in Europe. Abstract 7136. Presented at: The European Multidisciplinary Cancer Congress; 23-27 September 2011; Stockholm, Sweden.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1371-1377.
20. Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014;32(4):480-7.

21. 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* 2001;20:289-296.
22. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-5799.