



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SE PRESENTA LA TESIS TITULADA:

DIFERENCIA EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER RENAL ETAPA IV SOMETIDOS A NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA EN COMPARACIÓN CON AQUELLOS A LOS QUE NO SE REALIZÓ CITORREDUCCIÓN. EXPERIENCIA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA ADULTOS

PRESENTA:

DR. JOSÉ FERNANDO GARCÍA MEDINA

ASESORES:

DR. SEIR ALFONSO CORTES CÁRDENAS

DR. PAVEL MIRANDA AGUIRRE

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 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.

**DIFERENCIA EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER RENAL
ETAPA IV SOMETIDOS A NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA EN
COMPARACIÓN CON AQUELLOS A LOS QUE NO SE REALIZÓ
CITORREDUCCIÓN. EXPERIENCIA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE.**

Anexo 3 “Guía para la elaboración del protocolo de investigación”

INFORMACIÓN GENERAL

PROTOCOLO	
NO. DE REGISTRO	Título: Diferencia en la supervivencia de pacientes con cáncer renal etapa IV sometidos a nefrectomía citorreductora en comparación con aquellos a los que no se realizó citorreducción. Experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
	*Servicio(s): Cirugía Oncológica.
	*Unidad Médica(s): Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
	*Delegación(s): Benito Juárez
	Fecha: 6 de marzo del 2016
	Teléfono/Ext:
	Fax.:

* Indicar el área geográfica donde se realizara el estudio, en caso de ser varios los lugares involucrados incluir todos los servicios y unidades médicas involucradas anexando también los nombres de las delegaciones a las que pertenece cada unidad médica.

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE	UNIDAD Y/O DEPARTAMENTO	INSTITUCIÓN	FIRMA
Investigador responsable	Seir Cortes Cárdenas	Cirugía Oncológica	ISSSTE	
Investigador asociado 1	Fernando García Medina.	Cirugía Oncológica	ISSSTE	
Investigador asociado 2	Arturo Pavel Miranda Aguirre	Cirugía Oncológica	ISSSTE	
Investigador asociado 3				
Investigador asociado 4				

Dirección postal completa del investigador responsable y correo electrónico.

Asesor de tesis: dr.seir@gmail.com

Tesista: jfergm@hotmail.com

1. INFORMACIÓN CURRICULAR DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL.

Jefe del Servicio de Tumores Mixtos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Médico adscrito al Servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.

Diferencia en la supervivencia de pacientes con cáncer renal etapa IV sometidos a nefrectomía citorreductora en comparación con aquellos a los que no se realizó citorreducción. Experiencia del Centro médico Nacional 20 de Noviembre.

2. RESUMEN.

A partir de la base de datos de la sección de tumores mixtos del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, se revisarán los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal etapa IV que ingresaron durante el periodo comprendido de enero del 2010 a Diciembre del 2016, se realizarán dos grupos de acuerdo a si fueron sometidos a citorreducción o no y se comparará la sobrevida global e intervalo libre de progresión entre ambos grupos.

3. INDICE.	
Título del proyecto	Página 1
Resumen	Página 2
Abreviaturas	Página 4
Introducción	Página 4
Antecedentes	Página 4 - 8
Planteamiento del problema	Página 9
Justificación	Página 9
Hipótesis (si es el caso)	Página 9
Objetivo General	Página 10
Objetivos particulares	Página 10
Metodología de la Investigación	Página 10-12
Prueba piloto (si es el caso)	NA
Aspectos éticos. Consentimiento informado. Conflicto de intereses.	Página 13
Condiciones de bioseguridad	Página 13
Recursos	Página 14
Cronograma de actividades programadas	Página 15
Resultados esperados y productos entregables	Página 16
Aportación o beneficios para el Instituto	Página 16
Perspectivas	Página 16
Difusión	Página 16
Patrocinadores	Página 17
Anexos	Página 18-19
Referencias bibliográficas	Página 20-21
Autorizaciones	Página 22

4. ABREVIATURAS.

EC: Etapa clínica.

SG: Supervivencia global.

ILP: Intervalo libre de progresión.

ILE: Intervalo libre de enfermedad.

IMCD: Metastatic renal cell carcinoma database consortium.

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

MSKCC: Memorial Sloan-Katering Cancer Center

5. INTRODUCCIÓN.

El carcinoma de células renales se encuentra en el noveno lugar de neoplasias más comunes en varones y el décimo cuarto en mujeres a nivel mundial, de los cuales se ha reportado que hasta el 15% debutara como estadio IV con una elevada mortalidad.

Previo a la era de la inmunoterapia el cáncer renal metastasico era tratado únicamente de forma paliativa, sin embargo desde 1990 hubo un cambio en el tratamiento tanto local como sistémico de la enfermedad, dado que en algunos pacientes tratados con nefrectomía citrorreductora se modificó la supervivencia global.

Este estudio es una comparación de casos y controles de pacientes con diagnóstico de cáncer renal estadio clínico IV del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, quienes fueron sometidos a citorreducción en comparación con aquellos que no fueron sometidos al mismo procedimiento, con el fin de evaluar si existe mejoría en la supervivencia global y el intervalo libre de progresión.

6. ANTECEDENTES.

El carcinoma de células renales se encuentra en el noveno lugar de neoplasias más comunes en varones y en décimo cuarto en mujeres según cifras del Globocan 2012, reportando una incidencia anual de aproximadamente 350 000 casos, que corresponde al 3% de las neoplasias malignas.

Es 50% más común en varones con una relación 1.6:1 en comparación con mujeres, con una incidencia alta entre la 6ta a la 8ta década de la vida, con edad media de 64 años. Según datos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) en Estados Unidos de América el 65% de los casos se diagnostica en etapa temprana, 15% localmente avanzada y 16% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica; sin embargo, estas cifras varían de acuerdo al país o región. Además, hasta el 30% de los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico presentaran recurrencia en el seguimiento de la enfermedad.

La histología más común es el carcinoma de células claras (75 a 85%), seguido de carcinoma papilar y el cromóforo (10 a 15% cada uno), se describen otras histologías menos frecuentes como carcinoma del conducto colector y oncocítico.

El cáncer renal tiene 2 tipos de diseminación: por contigüidad y hematogena, generalmente puede presentar metástasis a distancia siendo el pulmón e hígado los órganos más afectados.

Estadificación: El cáncer renal se estadifica según en sistema TNM según la AJCC 2010:

Tx: El tumor no puede ser valorado

T0: No hay evidencia de tumor

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

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

T1b: Tumor mayor a 4cm pero no mayor a 7cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T2: Tumor mayor de 7cm en su máxima dimensión limitado al riñón.

T2a: Tumor mayor a 7cm pero menor a 10cm en su mayor dimensión limitado al riñón.

T2b: Tumor mayor de 10cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T3: Tumor que se extiende hacia vasos mayores, tejidos periféricos, pero no infiltra la glándula suprarrenal ni sobrepasa la fascia de Gerota.

T3a: Tumor que infiltra la vena renal, ramas segmentarias, invade tejido peri renal o seno renal pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

T3b: Tumor que infiltra la vena cava inferior por abajo del diafragma.

T3c: Tumor que infiltra la vena cava inferior por arriba del diafragma.

T4: Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota, incluyendo extensión a la glándula suprarrenal.

Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.

N0: Sin evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M0: Sin metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

Etapas clínicas:

Etapa	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
IV	T4	N0-N1	M0
	T1-T4	N0-N1	M1

Tratamiento por etapa clínica:

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento estándar para el cáncer renal de células claras tanto en etapa temprana como en localmente avanzada, actualmente se cuenta con diferentes opciones quirúrgicas como: Nefrectomía parcial también conocida como cirugía preservadora de nefronas y la nefrectomía radical, cada una con sus indicaciones propias; ambas pueden realizarse con técnica abierta, laparoscópica o robótica sin haber diferencia en la supervivencia global o el intervalo libre de progresión. (12,13)

Indicaciones de cirugía preservadora de nefronas:

- Tumor < 7cm cuando es técnicamente posible.
- Pacientes con riñón único.
- Tumores bilaterales.
- Pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica.

El riesgo de tener márgenes positivos en la cirugía preservadora de nefronas se ha reportado en la literatura en 5 al 7%, sin embargo no se ha demostrado que tenga impacto en recurrencia o en la supervivencia global. (15, 16)

Indicaciones de nefrectomía radical:

- Tumor >7cm con localización central
- Sospecha de metástasis linfáticas.
- Tumor con afección de vena renal o trombo en vena cava.
- Extensión directa a la glándula suprarrenal.

La nefrectomía radical consiste en realizar ligadura de vasos en su emergencia así como la resección de riñón junto con la fascia de Gerota, se debe realizar adrenalectomía únicamente en caso de invasión macroscópica de la misma, dado que el porcentaje de invasión por contigüidad es <10%. (14)

En pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3, T4, N1) y en aquellos que presentan factores de mal pronóstico como histología sarcomatoide o presencia de necrosis coagulativa, se ha planteado realizar linfadenectomía extendida, sin embargo hasta el momento no hay evidencia que disminuya el porcentaje de metástasis a distancia o modifique la supervivencia global. (17)

No está indicado el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer renal.

Citorreducción en pacientes con enfermedad metastásica.

Desde la era de la inmunoterapia a finales del siglo pasado, se inició una búsqueda de las opciones terapéuticas en pacientes en etapa IV, dado que esta patología se considera resistente a la quimioterapia citotóxica con respuestas objetivas solo en el 5% de los casos.

Algunos estudios internacionales demostraron que a los pacientes a los que se les realiza nefrectomía citorreductora se aumenta la supervivencia global en meses y desde entonces, se ha individualizado el tratamiento en esta etapa clínica, dado que previamente el tratamiento era únicamente paliativo.

A continuación se mencionan algunos de estos estudios de la literatura internacional.

- Uno de los primeros estudios en documentar el beneficio de la nefrectomía citorreductora fue publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, en diciembre del 2001, donde se comparó pacientes tratados con inmunoterapia (interferón alfa-2b) con o sin nefrectomía citorreductora, como resultado se concluyó que los pacientes que fueron tratados con cirugía se incrementó la supervivencia en hasta 3 meses, independientemente de factores como estado funcional y sitio de metástasis.(1)
- En otro estudio publicado en el 2014 por la Asociación Europea de Urología, metaanálisis que evaluó pacientes con cáncer renal esta clínica IV, tratados con terapia blanco con o sin nefrectomía citorreductora concluyeron que: Este procedimiento quirúrgico aumenta la supervivencia global en pacientes bien seleccionados de 9.6 v.s 20.6 meses.(3)

Existen diferentes teorías acerca de porque la citorreducción aumenta la sobrevida global en pacientes que reciben inmunoterapia o terapia blanco dentro de las que se encuentran: Reducción de la carga tumoral, aumento de la actividad de los linfocitos, prevención de complicaciones durante el tratamiento con inmunoterapia o terapia blanco y mejoría del funcionamiento del sistema inmune.

Dado que la nefrectomía citorreductora generalmente se realiza en pacientes con gran carga tumoral y en algunos pacientes se presentan otras comorbilidades asociadas a dicha patología como presencia de trombo en vena cava inferior, la mortalidad se ha reportado del 6 al 11%, siendo solo del 1 a 2% en los estudios iniciales donde se demostró el aumento en la supervivencia global, así como del intervalo libre de progresión.

Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a nefrectomía citorreductora, aquellos con factores de mal pronóstico como: Variante histológica sarcomatoide, metástasis cerebrales, o aquellos con más de 3 factores de mal pronóstico de la IMDC, tienen una supervivencia estimada de 3 meses, por lo que el beneficio de realizar un procedimiento quirúrgico es nulo.

En aquellos pacientes con una supervivencia estimada de 6 meses el beneficio es marginal, reportado en algunas series, aumento de solo 0.8 meses. Por lo entonces, los pacientes con una supervivencia estimada de al menos 12 meses son los que se beneficiarían de realizar este procedimiento.

Pronostico:

Para pacientes en etapa clínica I y II tratados con cirugía la supervivencia a 5 años se encuentra entre 80 y 90%, aunque en otra literatura se menciona del 81 y 74% respectivamente. (13)

En pacientes en etapa clínica III la supervivencia a 5 años se ha reportado de 35 a 59%

Los pacientes que se encuentran en etapa clínica IV el pronóstico es de 1 a 3 años, dentro de esta grupo hay algunas características clínicas del paciente así como propias del tumor que les confieren peor pronóstico y de eso dependerá si el paciente se considerara candidato a nefrectomía citorreductora; se han descrito múltiples factores de riesgo como los de la IMCD, o los de las guías de la NCCN.

Según la IMCD y MSKCC: (19)

- Estado funcional con Karnofsky <80%.
- DHL > 1.5 veces su valor normal.
- Hipercalcemia >10ng/dl.
- Hemoglobina por debajo de su límite inferior.
- Ausencia de nefrectomía.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la recurrencia o progresión hasta el inicio de la terapia blanco.

No factores de mal pronostico	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 3 años
0	71%	31%
1-2	42%	7%
3 o mas	12%	0%

Según las guías de la NCCN consideran factores de mal pronóstico:

- DHL > 1.5 veces su valor normal.
- Hemoglobina por debajo de su límite normal.
- Calcio sérico corregido >10mg/dl.
- Intervalo desde el momento del diagnóstico hasta el inicio de la terapia blanco.
- Karnofsky <70
- 2 o más sitios de metástasis.

Aunque en estas dos clasificaciones no se mencionan otras variables como: Grado de diferenciación nuclear, presencia de necrosis y patrón sarcomatoide, está bien establecido que son factores de mal pronóstico.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento del cáncer renal estadio clínica IV se modificó desde la era de la inmunoterapia en 1990, y actualmente con el advenimiento de la terapia blanco, en combinación con la nefrectomía citorrreductora, se ha aumentado la supervivencia global en estos pacientes.

En un grupo seleccionado de pacientes este tratamiento (nefrectomía citorrreductora + terapia blanco) se ha convertido en el estándar.

Aunque ya está demostrado en la literatura internacional que la supervivencia global si se modifica en pacientes con diagnóstico de cáncer renal estadio clínico IV, tratados con nefrectomía citorrreductora + inmunoterapia o terapia blanco, no se han realizado estudios en este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Existe diferencia en la supervivencia de los pacientes con cáncer renal etapa clínica IV, cuando son sometidos a nefrectomía citorrreductora en comparación con aquellos a los que no se realizó?

8. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer renal etapa clínica IV al igual que la mayoría de los demás se considera incurable, sin embargo en las ultimas 2 décadas ha habido cambios de gran importancia; el pronóstico para estos pacientes a quienes únicamente se les ofrece tratamiento paliativo es sombrío llegando a menos del 10% al año, sin embargo ya está documentado y descrito en la literatura internacional que ha cierto subgrupo de pacientes sin factores de mal pronóstico se les puede ofrecer tratamiento quirúrgico (nefrectomía citorrreductora) + terapia blanco y esto modifica la supervivencia global llegando incluso a 30% a 3 años.

No obstante no contamos con datos del comportamiento en población mexicana, al realizar este estudio de investigación en pacientes de Centro Médico Nacional 20 de Noviembre podremos comparar el comportamiento con la literatura internacional y en caso de tener resultados equiparables, se podrá ofrecer un tratamiento estándar a este grupo de pacientes.

9. HIPÓTESIS.

¿Existe diferencia en la sobrevida de pacientes con cáncer renal estadio IV cuando son llevados a citorreducción con los que no son sometidos a este procedimiento?

10. OBJETIVO GENERAL.

Conocer si existe diferencia en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal estadio clínico IV sometidos a citorreducción en comparación con los que no se realizó este procedimiento.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Conocer las características demográficas de la muestra
2. Conocer el sitio más común de metástasis.
3. Conocer el número de metástasis.
4. Determinar la prevalencia de la morbilidad y la mortalidad asociada a este procedimiento.
5. Conocer si algún paciente fue candidato a metastasectomía.
6. Determinar el tiempo de estancia hospitalaria.
7. Determinar el intervalo libre de progresión.
8. Determinar la supervivencia global.

12. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**12.1 Diseño y tipo de estudio.**

Estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, comparativo.

12.2 Población de estudio.

Pacientes del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

12.3 Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de cáncer renal estadio IV que ingresaron del periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2016

12.4 Tiempo de ejecución.
Marzo del 2017 a marzo del 2018
12.5 Esquema de selección.
12.5.1 Definición del grupo control.
No aplica por ser estudio retrospectivo
12.5.2 Definición del grupo a intervenir.
No aplica por ser estudio retrospectivo.
12.5.3 Criterios de inclusión.
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de cáncer renal con confirmación histológica. - Que se les haya realizado diagnóstico de enfermedad metastásica por algún método diagnóstico. - Que hayan recibido algún tratamiento sistémico en este centro médico nacional - Que se cuente con la información clínica completa de los resultados del tratamiento.
12.5.4 Criterios de exclusión.
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no concluyeron su tratamiento por causas no determinadas - Pacientes que no se cuente información respecto a su seguimiento
12.5.5 Criterios de eliminación.
No existen por el tipo de diseño del estudio.
12.6 Tipo de muestreo.
12.6.1 Muestreo probabilístico.
12.6.2 Muestreo no probabilístico.
Muestreo no probabilístico a consecuencia del investigador, se estudiarán todos los pacientes con diagnóstico de cáncer renal etapa IV que recibieron algún tratamiento.
12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

12.8 Descripción operacional de las variables.

Nombre de la variable	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Género	Cualitativa	Nominal (dicotomica)	Hombre/ Mujer	Fenotipo expresado en el paciente.
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Edad del paciente expresada en años a partir de su fecha de nacimiento
Estirpe histológico	Cualitativa	Nominal	Tipo histológico reportado en patología	Subtipo histológico reportado, de acuerdo a la clasificación de la OMS
Grado nuclear	Cualitativa	Nominal	De acuerdo Sistema de gradificación de Fuhrman.	Se tomará en cuenta la diferenciación nuclear.
Sitio de Metástasis	Cualitativa	Nominal	Organo (s)afectado(s) por metástasis	Sitio donde se documentaron metástasis de cáncer renal.
Numero de metástasis.	Cuantitativa.	Discreta	Frecuencia absoluta	Numero de metástasis.
Complicaciones postquirúrgicas.	Cualitativa	Nominal	Tipos de complicaciones	Estado adverso derivado del procedimiento quirúrgico

Tiempo de hospitalización	Cuantitativa	Continua	Días	Tiempo transcurrido en terapia intensiva, así como en zona de hospitalización
Toxicidad del tratamiento sistémico	Cualitativa	Ordinal	Grado I Grado II Grado III Grado IV	Efecto perjudicial derivado de la administración del medicamento, expresado en grados
Progresión	Cualitativa	Nominal	Si No	Evidencia de progresión durante el tratamiento o durante el periodo de seguimiento.
Intervalo libre de progresión.	Cuantitativa	Continua	Meses	Periodo de tiempo a partir del inicio del tratamiento hasta el momento que se documenta datos de progresión o hasta la fecha de su última cita de seguimiento.
Supervivencia global	Cuantitativa	Continua	Meses	Periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta su muerte o la

				fecha de su última cita de seguimiento.
Estado actual.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Vivo sin evidencia de actividad tumoral - Vivo con evidencia de actividad tumoral - Finado por actividad tumoral - Finado sin actividad tumoral 	Estado en el que se encuentra el paciente al momento de su última cita de seguimiento o bien, al momento de su muerte.

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

A partir de la base de datos del servicio, se identificarán los pacientes con el diagnóstico ya mencionado, posteriormente se recabarán los datos de las diferentes variables a través del expediente electrónico y el expediente físico con lo que llenará la hoja de recolección de datos y se ingresarán a una base de datos para su análisis.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

A partir de la base de datos obtenida, se utilizará para su análisis estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media, moda, mediana, así como medidas de dispersión como desviación estandar y rangos, de acuerdo a su comportamiento al usar pruebas de normalidad como Shapiro Wills y Kolmogorov Smirnov. Para buscar asociaciones, se utilizará estadística inferencial con pruebas paramétricas como T de Student o pruebas no paramétricas como U de Mann Whitney de acuerdo a su normalidad y para el caso de las variables cuantitativas, para el caso de las variables cualitativas se utilizará X^2 . Para la comparación de sobrevividas, se utilizarán las Curvas de Kaplan y Meier y se compararán con la prueba de Log Rank. Se utilizará la paquetería SPSS versión 21 para Mac.

13. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No aplica.

14. ASPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo de investigación se diseña de acuerdo a la Declaración de Helsinki, de la Declaración de Belmont, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y del Reglamento de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos. El nombre de los pacientes será protegido mediante una codificación en una base de datos para asegurar el anonimato de los sujetos, de forma que nunca se utilizará el nombre completo de los pacientes ni el número de expediente para efectos de publicación, misma que será resguardada como confidencial por el investigador principal durante 5 años y podrá ser consultada sólo por el mismo o los investigadores asociados.

De acuerdo al Reglamento de la Secretaria de Salud en materia de investigación, el presente proyecto se considera: sin riesgo para el sujeto de investigación ni para los investigadores.

14.1 Consentimiento informado.

No aplica.

14.2 Conflicto de intereses.

Los autores declaran no haber conflicto de intereses en el presente estudio.

15. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se requieren.

16. RECURSOS.

Ninguno.

16.1 RECURSOS HUMANOS.

Dr. Seir Alfonso Cortes Cárdenas.

Jefe del servicio de Tumores Mixtos del CMN "20 de Noviembre".

Se encargará de la redacción del protocolo, realizar la revisión de expedientes, la recolección de datos, el análisis de los mismos y la redacción del informe final.

Dr. Arturo Pavel Miranda Aguirre

Médico cirujano oncólogo del CMN 20 de Noviembre.

Apoyará con la redacción del protocolo, el análisis estadístico de los datos recolectados, la discusión de los mismos y la redacción del informe final.

Dr. José Fernando García Medina

Médico residente de tercer año del servicio de oncología quirúrgica

Encargado de la redacción del protocolo de investigación, la recolección de los datos, el análisis estadístico, el informe de seguimiento del estudio, la discusión de los datos, el informe final. El envío a los medios de difusión científica.

16.2 RECURSOS MATERIALES.

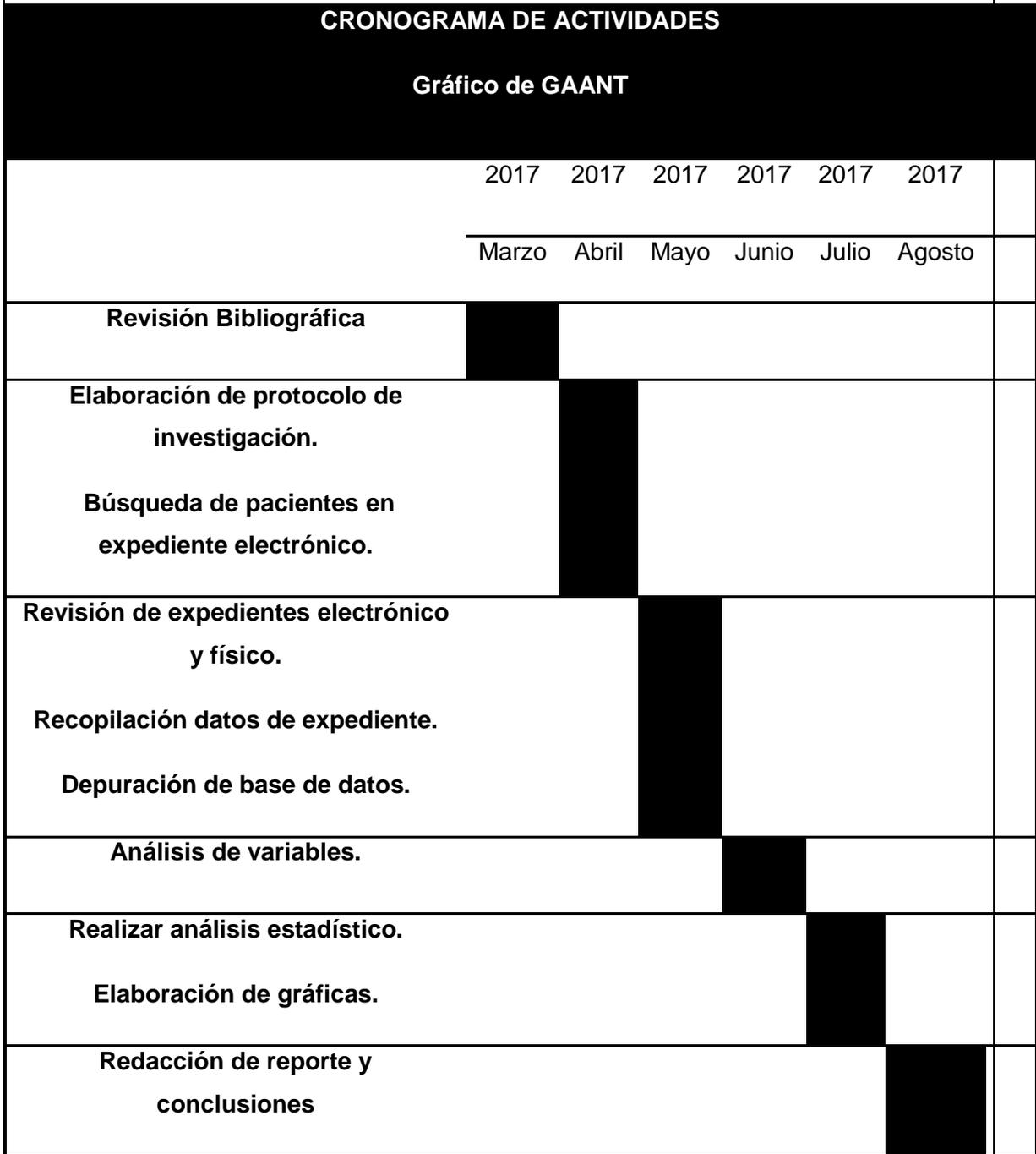
Se utilizarán los siguientes recursos:

1. Computadora institucional para la revisión de expediente electrónico
2. Paquete de 100 hojas bond tamaño carta
3. 5 lápices del número 2.5
4. Computadora personal.

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

No se requiere por el tipo de estudio.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.



18. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Con el presente trabajo se graduará un médico especialista en cirugía oncológica.

Se pretende obtener una tesis para la obtención de grado de especialidad en cirugía oncológica y la publicación en una revista internacional indexada.

19. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Con el presente estudio se pretende establecer en el centro médico nacional 20 de Noviembre si la nefrectomía citorrreductora representa la mejor opción de tratamiento en pacientes seleccionados con diagnóstico de cáncer renal estadio clínico IV en términos de supervivencia global.

20. PERSPECTIVAS.

Este estudio servirá para realizar nuevos estudios en los que a partir del establecimiento de la utilidad de la citorreducción, se busquen nuevos factores pronósticos y predictivos en población mexicana con cáncer renal, que establezcan opciones de tratamientos más eficaces y de esta forma, optimizar los recursos con los que se cuentan en el hospital, disminuyendo la morbi-mortalidad de los mismos.

21. DIFUSIÓN.

Los resultados del estudio se presentaran en congreso nacional de la Sociedad Mexicana de Oncología y se publicaran en una revista indexada internacional de la especialidad.

22. PATROCINADORES.	
Nombre del Fondo	Ninguno.
Nombre del Laboratorio	
Nombre de la Institución u Organismo	

ANEXO 1.

Clasificación de la OMS para Tumores Renales 2004. (18)

<p>Tumores de Células renales:</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma de células renales claras• Carcinoma de células claras con células claras multiloculares• Carcinoma papilar de células renales• Carcinoma cromóforo de células renales• Carcinoma de conductos colectores de Bellini• Carcinoma renal medular• Carcinoma asociado a neuroblastoma• Carcinoma de células en huso y tubulares mucinosas• Carcinoma de células renales no clasificable• Adenoma Papilar• Oncocitoma
<p>Tumores Metanéfricos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adenoma metanéfrico• Adenofibroma metanéfrico• Tumor estromal metanéfrico
<p>Tumores epiteliales y mesenquimatosos mixtos</p> <ul style="list-style-type: none">• Nefroma quístico• Tumor epitelial y estromal mixto• Sarcoma sinovial
<p>Tumores nefroblásticos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Restos nefrogenicos• Nefroblastoma• Nefroblastoma diferenciado quístico
<p>Tumores Neuroendocrinos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tumor carcinoide• Carcinoma neuroendocrino• Tumor neuroectodermico primitivo• Neuroblastoma• Feocromocitoma
<p>Otros tumores:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tumores mesenquimatosos• Tumores hematopoyeticos y linfomas• Tumores de células germinales• Tumores metastasicos.

ANEXO 2.

CLASIFICACIÓN DE GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN

GRADO	CARACTERÍSTICAS NUCLEARES
1	Núcleos redondos uniformes, de aproximadamente 10 micras. Nucléolos no visibles a 400x.
2	Núcleos de mayor tamaño, aproximadamente 15 micras, contornos irregulares. Se observan pequeños nucléolos con 400x.
3	Núcleos grandes, aproximadamente 20 micras, contornos más irregulares. Nucléolos visibles con 100x.
4	Características de grado 3 + núcleos pleomorfos o multilobulados, con o sin células fusiformes (variante sarcomatoide).

23. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1655.
2. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966-70.
3. Daniel Y.C. Heng A,*,Y, J. Connor Wells A,Y, Brian I. Rini B. Cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *European urology.* (2 0 1 4) 7 0 4 – 7 1 0.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141–8.
5. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
6. Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cyto-reductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int JCancer* 2014;134:2245–52.
7. Tsao CK, Small AC, Kates M, et al. Cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J Urol* 2013;31:1535–9.
8. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. Mortality and morbidity after cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2988–96.
9. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cyto-reductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60–6.
10. Yagoda A¹, Petrylak D, Thompson S. Cyto-toxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1993 May;20(2):303-21.
11. Fujikawa K, Matsui Y, Miura K, et al. Serum immunosuppressive acidic protein and natural killer cell activity in patients with metastatic renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *J Urol* 2000;164:673-5.

12. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59(4):543. Epub 2010 Dec 22.
13. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology.* 2008;71(6):1149.
14. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009; 181(5):2009.
15. Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol.* 2016 Aug;196(2):327-334. Epub 2016 Feb 19.
16. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol.* 2008;179(6):2158.
17. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009;55(1):28.
18. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
19. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):832.

24. AUTORIZACIONES	
Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá	
Del Jefe de Servicio	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Jorge Ramírez Heredia	
Del Asesor del Protocolo (tesis)	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Seir Cortes Cárdenas	
Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Luis Ernesto Gallardo Valencia	