



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TÍTULO:

**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER
RENAL METASTÁSICO EN VIGILANCIA ACTIVA”**

PRESENTA:

**DRA. ANA MARÍA GUADALUPE IBARRA MORALES
RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN RAMA DE: ONCOLOGÍA
MÉDICA**

TUTOR:

**DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA DE CMN SXXI**

ASESOR METODOLÓGICO:

**DR. ABDEL KARIM DIP BORUNDA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA DE CMN SXXI**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**

Dr. Abdel Karim Dlp Borunda
Asesor metodológico de tesis, jefe de servicio de Oncología Médica

Dra. Ana Elena Martín Aguilar
Tutora de tesis, profesor titular de Oncología Médica

Dr. Gerardo Durán Briones
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Patricia Pérez Martínez
División de Educación en Salud

Dra. Ana María Guadalupe Ibarra Morales
Residente de Quinto Año de Oncología Médica, alumna de tesis

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| RESUMEN:..... | 4 |
| MARCO TEÓRICO..... | 5 |
| JUSTIFICACIÓN: | 10 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: | 11 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: | 12 |
| OBJETIVOS | 12 |
| HIPÓTESIS..... | 12 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 12 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 13 |
| DEFINICIÓN DE VARIABLES | 14 |
| ANÁLISIS DE LAS VARIABLES..... | 18 |
| DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO..... | 18 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 18 |
| DETERMINACIÓN DE RECURSOS | 19 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: | 20 |
| RESULTADOS | 21 |
| DISCUSIÓN..... | 32 |
| CONCLUSIONES | 36 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 37 |
| ANEXOS | 41 |

RESUMEN:

El cáncer renal representa el número 11 en México, lo que equivale al 3.1% de los nuevos diagnósticos de cáncer. ⁽¹⁾

El tratamiento curativo para las etapas tempranas es la nefrectomía radical o preservadora de nefronas.

Para el cáncer renal recurrente o metastásico, ha habido cambios importantes con el surgimiento de múltiples fármacos que han incrementado la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), pero con un incremento en las toxicidades que en ocasiones pueden impactar en la calidad de vida de los pacientes. ⁽⁵⁻¹⁰⁾

En nuestra unidad contamos con 2 tratamientos de primera línea (Sunitinib y Pazopanib) y uno de segunda línea (Sorafenib) con los cuales se puede obtener control de la enfermedad. No obstante, esto se obtiene a costa de toxicidades limitantes y, en ocasiones, deterioro de la calidad de vida. ⁽¹¹⁻¹³⁾

Hay estudios sobre vigilancia activa en los cuales se ha documentado que cierto grupo de pacientes que tienen baja carga tumoral y pocos sitios de metástasis pueden beneficiarse de un periodo de vigilancia hasta que se registra progresión de los sitios metastásicos para reiniciar el tratamiento sistémico, o en algunos pacientes con toxicidades importantes, es factible suspender el tratamiento por ciertos periodos para mejorar la toxicidad sin comprometer la respuesta al tratamiento. ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

MARCO TEÓRICO

De acuerdo a datos de Globocan 2022 para México, el cáncer renal se encontró en el número 11 en frecuencia con una incidencia de 6427 casos lo cual representa el 3.1% de nuevos diagnósticos de cáncer, produciendo 3379 muertes anuales. ⁽¹⁾

A nivel mundial en el 2023, se reportaron 81,800 casos nuevos, de éstos 52,360 se presentaron en hombres y 29,440 en mujeres, con una muerte reportada de 14,890 de pacientes.

Se estima que de 2016 a 2020 hubo una disminución anual del 2 % en la mortalidad por esta neoplasia, aun cuando la incidencia se mantuvo estable o incrementó, esto debido al surgimiento de nuevos tratamientos que han incrementado la sobrevida de los pacientes. ⁽²⁾

Tratamiento

Para las etapas tempranas, la cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo ya sea por nefrectomía radical o nefrectomía preservadora de nefronas. ⁽³⁾

Para el cáncer renal recurrente o metastásico, en la última década, se han dado cambios importantes en el tratamiento sistémico que han logrado incrementar la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) de estos pacientes. La nefrectomía radical se realizaba en todos los casos en los cuales fuera técnicamente posible de realizar, hasta la publicación del estudio CARMENA, un estudio de no inferioridad en el que se intentó demostrar que iniciar tratamiento con sunitinib no era inferior a realizar nefrectomía citorrreductora en pacientes con enfermedad metastásica. Con los resultados de este estudio, se estableció que los pacientes con enfermedad metastásica que se benefician de nefrectomía, son los que pertenecen al grupo de buen riesgo de acuerdo a los criterios de Heng (anexo 1) y en los de riesgo intermedio los que sólo tienen un factor adverso por lo cual se recomienda hacer un análisis multidisciplinario para determinar quiénes obtendrán beneficio de hacerla. ⁽⁴⁾

El tratamiento sistémico para cáncer renal consta de inhibidores de tirosina cinasa, inmunoterapia o la combinación de ambos. El objetivo de utilizar estos tratamientos es incrementar la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la suma de respuestas completas + respuestas parciales obtenidas con un

fármaco, el incremento en la SLP, que es el tiempo en el cual la enfermedad se mantiene con respuesta parcial o enfermedad estable sin progresión y finalmente incremento en la SG que es el tiempo de vida del paciente desde que inicia el tratamiento hasta que fallece. Un punto importante a considerar es el incremento en estos parámetros pero a costa de toxicidades importantes que en algunos casos impactan la calidad de vida del paciente y es necesario realizar ajustes de dosis o suspensión de los medicamentos.

El primer fármaco con el cual se obtuvo un incremento en la SLP fue Sunitinib, con 11 meses vs 5 meses con interferón que en ese momento era el estándar de tratamiento y SG de 26 meses con sunitinib vs 21 meses con Interferón con TRO de 31% vs 6%. Este se volvió el tratamiento estándar de primera línea hasta el surgimiento de la inmunoterapia. ⁽⁵⁾

En la actualidad de acuerdo a guías internacionales y de NCCN, los tratamientos de primera línea son Pembrolizumab + Axitinib, Pembrolizumab + Lenvatinib, Cabozantinib + Nivolumab y adicionalmente para los pacientes de pobre riesgo Ipilimumab + Nivolumab. ⁽⁶⁾

En el estudio KEYNOTE 426 (Pembrolizumab + Axitinib) la TRO fue de 60% con pembrolizumab/axitinib vs 39% con Sunitinib, con SLP de 15.4 meses vs 11.1 meses y SG de 47 meses vs 40 con sunitinib. En este estudio el 75.8 % de los pacientes que recibió la combinación de Pembrolizumab + Axitinib presentó toxicidades grado 3 o más vs 70.6% en el grupo de Sunitinib. ⁽⁷⁾

En el estudio CheckMate 9ER se comparó Cabozantinib + Nivolumab vs Sunitinib con TRO de 56% vs 27% SLP de 16 meses vs 8.3 meses y SG de 43 vs 29 meses, favoreciendo todos los resultados a la combinación de cabozantinib + nivolumab. La toxicidad reportada en el estudio fue de 65% de eventos grado 3-4 en la combinación vs 54% con sunitinib, y fue necesario suspender tratamiento en el 22% de los pacientes con la combinación debido a toxicidad inaceptable. ⁽⁸⁾

En el estudio CLEAR se utilizaron 3 brazos de tratamiento para comparar la combinación de Lenvatinib + Pembrolizumab vs Lenvatinib + Everolimus vs Sunitinib, TRO de 71% vs 55% vs 36% respectivamente, SLP de 23 meses vs 14 meses vs 9.2 meses y SG de 33.7 meses con pembrolizumab + lenvatinib, en la combinación de lenvatinib + everolimus no hubo beneficio y en el grupo de sunitinib fue 33.4 meses. Es el estudio con mayores tasas de respuesta

reportadas sin embargo los efectos adversos son elevados reportándose toxicidades grado 3 o más en 82% de los pacientes que recibieron pembrolizumab + lenvatinib vs 71% de los que recibieron sunitinib ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Toxicidad y calidad de vida con Sunitinib, Pazopanib y Sorafenib.

Actualmente en el Instituto contamos con tres medicamentos en catalogo II, de primera línea Sunitinib y Pazopanib y uno de segunda línea Sorafenib.

En 2014 se realizó el estudio PISCES cuyo objetivo era ver la preferencia de los pacientes de acuerdo a las toxicidades y forma de administración de Pazopanib vs Sunitinib. Se aleatorizo a los pacientes a 2 grupos en uno recibían 800 mg de Pazopanib por 10 semanas se suspendía el tratamiento por 2 semanas y posteriormente recibían Sunitinib 50 mg en esquema de 4 semanas x 2 de descanso por 10 semanas. Al segundo grupo se le administró la secuencia inversa y se aplicaron 2 cuestionarios, uno después de cada termino de secuencia de tratamiento. Se incluyeron 114 pacientes de los cuales 70% prefirió Pazopanib vs 22 % que prefirió Sunitinib. De acuerdo a los resultados, se presentó menor diarrea y fatiga con Pazopanib y hubo una mejor calidad de vida. Los principales efectos reportados fueron diarrea 32% de los pacientes con Sunitinib vs 42% con Pazopanib, fatiga 30% vs 29 %, náusea 30% vs 33%, disgeusia 27% vs 16% y síndrome de mano pie 26% vs 16%. ⁽¹¹⁾

En 2021 se realizó un trabajo con 73 pacientes de esta unidad para reportar la toxicidad y calidad de vida con Sunitinib (N 55) y Pazopanib (N 18) a los cuales se les aplicó el cuestionario QLQ-C30 donde se detectó que los pacientes presentaban calidad de vida similar, con mayor diarrea en el grupo de Pazopanib y mayor insomnio, pérdida de apetito, dolor nausea y fatiga en el de sunitinib. ⁽¹²⁾

En cuanto a Sorafenib, la principal toxicidad reportada en nuestra unidad es Mucositis, Síndrome de mano pie, diarrea y fatiga. ⁽¹³⁾

Vigilancia Activa:

Como se comentó previamente, los nuevos tratamientos han mostrado un incremento en la TRO, SG y SLP de los pacientes con cáncer renal metastásico, sin embargo se debe tomar en cuenta que estos tratamientos deben administrarse por periodos largos de tiempo ya que habitualmente se indican hasta la progresión o hasta la toxicidad inaceptable, y son pocos los pacientes

que presentan respuestas completas. El estudio que reporta mayor tasa de respuestas completas es de 16% y fue en el estudio de CLEAR⁽¹⁰⁾ con la combinación de Pembrolizumab + Lenvatinib y el estudio de Sunitinib con mayores respuestas completas fue de 5% en el CheckMate 9ER⁽⁸⁾ donde se utilizó como brazo control.

Si tomamos en cuenta las características de los pacientes que se ven a diario en las instituciones, suelen ser diferentes a los de los pacientes de estudios fase III con los cuales se aprueban los medicamentos. Habitualmente en nuestra población se presentan múltiples comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica aunado a pacientes nefrectomizados con función renal comprometida o cardiopatías, con lo cual en algunos casos el riesgo de dar estos tratamientos puede ser mayor al beneficio debido al incremento que puede haber en las toxicidades y empeoramiento de las comorbilidades en relación al uso de fármacos.

En cuanto al a vigilancia activa (VA), hasta el momento solo hay un estudio prospectivo el cual es Fase 2. Se realizó de agosto de 2008 a junio de 2013 y fueron analizados los datos de 48 participantes.

Se incluyo a un grupo de pacientes que presentaban enfermedad metastásica asintomática, medible de acuerdo a criterios de RECIST 1.0, no debían haber recibido tratamiento sistémico previo excepto radioterapia en pacientes con metástasis en sistema nervioso central. No se eligió ningún grupo de riesgo en particular y la decisión se llevó en conjunto entre el médico tratante y el paciente. Se realizaron tomografías cada 3 meses el primer año, posteriormente cada 4 meses el segundo año y después cada 6 meses. El objetivo principal del estudio fue determinar el tiempo entre el inicio de la vigilancia activa y el inicio del tratamiento sistémico por progresión de la enfermedad. Entre los objetivos secundarios se midió cambios en la carga tumoral, calidad de vida incluyendo ansiedad y depresión, distintas pruebas moleculares, SLP y mejor respuesta en los pacientes que recibieron tratamiento sistémico. La mayoría de los pacientes tenía metástasis en un solo órgano y baja carga tumoral. Se dio seguimiento por 38 meses, en ese tiempo 43 de los 48 pacientes incluidos tuvieron progresión. La mediana de tiempo de inicio de vigilancia a inicio de tratamiento fue de 14.9 meses. Solamente un paciente que presentó progresión a sistema nervioso

central murió sin recibir tratamiento, los demás recibieron tratamiento local con radioterapia, metastasectomía o tratamiento sistémico con respuestas parciales en 32% de los pacientes. Se encontró que el grupo de riesgo de acuerdo a criterios de Heng influyó en el tiempo de progresión. ⁽¹⁴⁾

La evidencia que hay de estudios retrospectivos sobre este tema es mayor, está el estudio de Fisher *et al* en el cual se dio seguimiento a 62 pacientes que tuvieron un periodo de vigilancia previo al inicio de tratamiento debido a que se encontraban asintomáticos o presentaban enfermedad de “lenta progresión”. El objetivo principal del estudio fue determinar la SLP en los pacientes con tratamiento diferido. El 63 % eran de buen riesgo y el 36% de riesgo intermedio. El periodo de observación antes de iniciar tratamiento sistémico fue de 18.7 meses en promedio. La SG media de los pacientes fue de 25.2 meses. Concluyendo que aunque es un estudio con limitantes por ser retrospectivo y por la posibilidad de tener un sesgo de selección los resultados obtenidos fueron similares a los del estudio con el cual se aprobó Sunitinib y no se comprometió el resultado de SLP o SG de los pacientes. ⁽¹⁵⁾

En 2015 se reportó la experiencia de 69 pacientes de 3 centros españoles en los cuales se consideró que los pacientes en VA debían de tener más de 6 meses entre el diagnóstico de enfermedad metastásica y el inicio de tratamiento sistémico. El tiempo medio transcurrido de la observación a inicio de tratamiento fue de 14 meses. 57% de los pacientes fueron de riesgo intermedio y 25 % de buen riesgo. Se encontró que los factores que influían en la SG fue el número de sitios metastásicos y la histología papilar de manera negativa y a favor realización de nefrectomía previa y tiempo de recurrencia mayor a 1 año posterior a la nefrectomía. Concluyendo también que la vigilancia activa no ocasiona detrimento en un grupo de pacientes adecuadamente seleccionados. ⁽¹⁶⁾

Uno de los estudios más recientes es el de Schwartzman *et al* del 2022 en el cual buscaron identificar los factores asociados con el tiempo en que se presentaba progresión en los pacientes en VA. Los criterios de inclusión eran pacientes con enfermedad metastásica mayor a 1 cm y que no hubiesen recibido tratamiento sistémico previo. Los objetivos de interés fueron valorar SLP, tiempo al inicio del tratamiento, y SG. Incluyeron 37 pacientes de los cuales el 83% tenían carcinoma de células claras, 75% pertenecían a riesgo favorable, 46 %

solo tenían un sitio de metástasis y la carga tumoral era de aproximadamente 21 mm. La SLP radiológica fue 10.8m eses. El tiempo al inicio de tratamiento de 37 meses y la SG posterior al inicio de la vigilancia activa fue de 132 meses. Como factores para inicio de tratamiento en menor tiempo se encontró mayor número de lesiones metastásicas. A la mediana de seguimiento de 62 meses 11 de 37 pacientes aún no habían iniciado tratamiento sistémico por lo cual se concluye que la vigilancia activa puede ser una opción para pacientes seleccionados. ⁽¹⁷⁾

Otro estudio que puede aportar información relevante similar a la VA es el estudio STAR de no inferioridad en el cual se incluyó a 920 pacientes de los cuales 461 fueron aleatorizados al grupo 1 en el cual se daría tratamiento continuo con Sunitinib o Pazopanib. En el grupo 2 se incluyeron 459 pacientes los cuales recibirán Sunitinib o Pazopanib por 24 semanas y posteriormente iniciarían un periodo de vigilancia activa sin tratamiento hasta que se documentara progresión momento en el cual recibirían nuevamente tratamiento. Los objetivos primarios fueron SG y calidad de vida. No pudo concluirse la no inferioridad al suspender el tratamiento (28 meses en tratamiento continuo vs 27 meses en suspensión), sin embargo no hubo una disminución significativa en la esperanza de vida de los pacientes y el dejar periodos de descanso pudiera ser una estrategia costo efectiva con beneficios en calidad de vida. ⁽¹⁸⁾

JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento sistémico para el cáncer renal metastásico suele ser prolongado ya que habitualmente se administra hasta que se presenta progresión de la enfermedad o hasta que se tiene que suspender el tratamiento por toxicidades inaceptables aunado a que son tratamientos costosos que no son accesibles para la mayoría de la población. La mayoría de la evidencia que hay respecto a este tema es de pocos estudios retrospectivos con bajo número de pacientes. Debido a que nuestro Hospital es un centro de referencia, el número de casos que atendemos con esta neoplasia anualmente es considerable. Con este estudio podremos obtener las características clínicas y demográficas de los pacientes que se encuentran en vigilancia activa ya sea que a) obtuvieron respuesta completa con el tratamiento, b) presentaron toxicidades inaceptables

que impidieron continuar con el tratamiento, c) enfermedad de bajo volumen con crecimiento lento y, con ello, determinar el impacto que tiene en la SLP. Los resultados de este estudio nos pueden ayudar a hacer una mejor selección de pacientes que pudieran quedarse en vigilancia activa y así disminuir los costos de tratamiento, retrasar el inicio de tratamiento y con ello mantener un mayor periodo libre de la presencia de efectos adversos que pueden llegar a deteriorar la calidad de vida sin afectar la SG o SLP de acuerdo a la evidencia que se reporta hasta el momento. ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El tratamiento de cáncer renal metastásico ha tenido cambios importantes en la última década con el surgimiento de la inmuno terapia y las combinaciones con inhibidores de tirosín cinasa, los cuales han incrementado la SLP y SG de estos pacientes. A la par del beneficio que otorgan estos tratamientos, están la toxicidad, deterioro en la calidad de vida y los costos que hacen que en ocasiones no sean accesibles para la mayoría de la población. En nuestro Hospital, al ser un centro de referencia, atendemos a un gran número de pacientes anualmente con esta neoplasia y los fármacos con los cuales contamos para el tratamiento del mismo son Sunitinib y Pazopanib en primera línea y Sorafenib en segunda línea.

En pacientes que se obtiene respuesta completa posterior al tratamiento, no está claro por cuánto tiempo debe continuarse con el medicamento. En pacientes que presentan toxicidad importante que deteriora la calidad de vida, es necesario realizar ajustes de dosis y dar tratamiento sintomático, sin embargo, cuando persisten los síntomas a pesar de estas maniobras, es necesario suspender el tratamiento (lo cual se conoce como toxicidad limitante). Finalmente, existe un tercer grupo de pacientes que son sometidos a nefrectomía citorreductora y que el volumen de la enfermedad metastásica residual es muy bajo, por lo cual pueden ser sometidos a vigilancia activa.

Existen series de casos de hospitales que tratan un alto volumen de pacientes en los cuales se ha demostrado que aplicar la vigilancia activa en estos grupos de pacientes es de utilidad mejorando la calidad de vida y los costos en los tratamientos sin afectar la SG.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer renal metastásico que se encuentran en vigilancia activa?

OBJETIVOS

Objetivo primario:

El objetivo de este estudio es determinar la sobrevida libre de progresión de los pacientes tratados en el servicio de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de CMN SXXI que se quedaron en vigilancia activa debido a que se obtuvo respuesta completa, toxicidad inaceptable o baja carga tumoral en el lapso de enero de 2015 a julio 2023.

Objetivos secundarios:

- Determinar las características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer renal metastásico que se encuentran en vigilancia activa.
- Sobrevida Global de los pacientes con cáncer renal metastásico que tuvieron periodos de vigilancia activa.

HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo, no cuenta con hipótesis

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo

Universo de estudio

Se revisarán los expedientes clínicos, físicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que encuentren en vigilancia activa en el periodo de enero de 2015 a julio de 2023.

De acuerdo a los criterios que se tienen para la autorización de medicamentos de catálogo 2, se deben realizar estudios de tomografía cada 3 meses aproximadamente para determinar la respuesta y evolución de los

pacientes. Debido a esto los pacientes que se encuentran en vigilancia activa se realizan en ese mismo lapso los estudios de control para determinar si hay progresión.

Tipo de muestreo

Serán incluidos todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión que se encuentren en vigilancia activa en el periodo de enero de 2015 a julio de 2023.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de Cáncer Renal metastásico corroborado histológicamente y por estudios de imagen.
- b. Pacientes mayores de 18 años que hayan recibido Sunitinib o Pazopanib como tratamiento de primera línea o Sorafenib en segunda línea y que se haya suspendido el tratamiento por toxicidad inaceptable (grado 3 ó 4) que hayan quedado en vigilancia estrecha con realización de estudios de tomografía cada 3 a 6 meses.
- c. Pacientes con enfermedad metastásica o recurrente que hayan obtenido respuesta completa por imagen, posterior a haber recibido tratamiento con Sunitinib, Pazopanib o Sorafenib y que quedaron en vigilancia activa con estudios de tomografía posterior a la suspensión del tratamiento.
- d. Pacientes con cáncer renal con enfermedad de muy bajo volumen que no se hayan considerado candidatos a tratamiento sistémico por baja carga tumoral.

No inclusión

- a) Pacientes con segundos primarios sincrónicos.

b) Pacientes con metástasis en sistema nervioso central.

Criterios de eliminación:

a) Pacientes que se hayan perdido durante el seguimiento. Aunque no serán tomados en cuenta para el cálculo de los objetivos primarios y secundarios, estos pacientes se contemplarán en el reporte de resultados con el objetivo de señalar cuántos tuvieron pérdida de seguimiento y cuántos alcanzaron el periodo completo del mismo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Variable | Definición | Tipo variable/ Escala | Unidad de medición y momento de medición |
|------------------------|---|--------------------------|--|
| Edad | Número de años de vida al momento de la valoración del paciente | Cuantitativa discreta | Se medirá en años al momento de la primera consulta. |
| Sexo | Género del paciente | Cualitativa dicotómica | Hombre/Mujer al momento de la 1ª consulta. |
| Estadio clínico TNM | Tamaño o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo | Ordinal | Etapa 1 a 4 al momento de la 1ª consulta. |
| Tamaño | Dimensiones que tiene un tumor | Ordinal | cms o mm |
| ganglios | Abultamiento de forma y tamaño variable de un vaso linfático por acumulación de tejido linfóide que puede infiltrarse por células cancerígenas. | Dicotómica | Con metástasis/ Sin metástasis |
| Invasión a suprarrenal | Infiltración por células cancerígenas a la glándula que se encuentra sobre el polo superior del riñón. | Dicotómica | Con invasión / Sin invasión |
| Metástasis a pulmón | Cáncer que se ha diseminado del sitio primario al pulmón | Dicotómica | Sí/No |
| Metástasis óseas | Cáncer que se ha diseminado del sitio primario al hueso | Dicotómica | Sí/No |
| Metástasis a Hígado | Cáncer que se ha diseminado del sitio primario al hígado | Dicotómica | Sí/No |

| | | | |
|---------------------------------------|---|-----------------------|--|
| Metástasis a Páncreas | Cáncer que se ha diseminado del sitio primario al páncreas | Dicotómica | Sí/No |
| Metástasis a otro sitio | Cáncer que se ha diseminado del sitio primario a un sitio poco frecuente. | Cualitativa | Sí/No |
| Variables Clínicas | | | |
| Nefrectomía | Cirugía en la que se extirpa total o parcialmente un riñón | Cualitativa | Si/No/Completa/Parcial |
| Tratamiento sistémico | Tratamiento que se da para una enfermedad. | Cualitativa | Sunitinib/Pazopanib Sorafenib |
| Dosis de tratamiento | Posología indicada según el medicamento usado | Cuantitativa discreta | Para sunitinib: 50mg, 37.5mg, 25mg Para pazopanib: 800mg, 600mg, 400mg Para Sorafenib: 800mg, 600mg, 400mg |
| Fecha de inicio de tratamiento | Indicación de tiempo en que se inicia un tratamiento | Cuantitativa | Fecha |
| Fecha final de tratamiento | Tiempo en el cual se indica la suspensión de un tratamiento. | Cuantitativa | Fecha |
| Toxicidad | Cualquier efecto adverso grado 3 ó mayor que haya orillado al ajuste de dosis o a la suspensión del tratamiento | Cualitativa | Definición de toxicidades de acuerdo al sistema CTCAE versión 5.0 |
| Línea de tratamiento | Tratamiento administrado de primera intención al diagnóstico de metástasis y los subsecuentes | Cualitativa, ordinal | Primera línea Segunda línea Tercera línea Cuarta línea |
| Tratamiento diferente a nefrectomía | Tratamiento que se da para controlar una enfermedad adicional a la nefrectomía. | Cualitativa | Radioterapia Metastasectomía |
| Tiempo de la nefrectomía a la recaída | Días transcurridos entre el momento del diagnóstico y la realización de la nefrectomía | Cuantitativa | Meses previo al inicio de tratamiento |
| Enfermedad recurrente. | Cáncer en el cual hay un periodo libre de enfermedad antes de que la ésta regrese. | Dicotómica | Sí/No |
| Metastásico al diagnóstico | Cáncer que al momento del diagnóstico se ha | Dicotómica | Sí/No |

| | | | |
|--|---|------------------------|--|
| | diseminado del sitio primario a otro sitio . | | |
| Número de sitios de metástasis | Lugares a los que se ha diseminado la enfermedad. | Ordinal | 1 a 6 o más |
| ECOG o Karnofsky al inicio del tratamiento (anexo 2) | Escala que sirve para medir el estado funcional del paciente. | Ordinal | ECOG 0-4 Karnofsky1-100 previo al inicio de tratamiento |
| Grupo de riesgo MSKCC | Escala pronostica de medición que agrupa a los pacientes de acuerdo a características clínicas | Cualitativa | Bueno/intermedio/pobre previo al inicio de tratamiento |
| Hipertensión arterial sistémica | Enfermedad crónica caracterizada por incremento continuo de cifras de presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular | Cualitativa dicotómica | 1.- Si 2.-No |
| Diabetes Mellitus | Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente . | Cualitativa dicotómica | 1.- Si 2.-No |
| Enfermedad Renal Crónica | Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de la función renal. | Cualitativa dicotómica | 1.- Si 2.-No |
| VARIABLES HISTOPATOLOGICAS | | | Serán medidas y reportadas por el médico de patología. Se recabarán del reporte elaborado al momento de la consulta previo al inicio de tratamiento. |
| Grado histológico | Grado nuclear del las células tumorales | Ordinal | 1-4 |
| Tipo histológico | Propiedades morfológicas de la célula tumoral | Cualitativa | Células claras convencional Cromóforo Papilar |
| Invasión a cápsula | Infiltración de la membrana que cubre al riñón por células cancerígenas. | Dicotómica | Con infiltración /sin infiltración |
| Invasión a seno renal | Infiltración de células cancerígenas a la estructura renal que contiene las ramas de la | Dicotómica | Con invasión / Sin invasión |

| | | | |
|---|--|-----------------------|---|
| | arteria, vena, cálices renales y pelvis renal. | | |
| Invasión a grasa peri renal | Infiltración de células cancerígenas al tejido adiposo que cubre al riñón. | Dicotómica | Con invasión / Sin invasión |
| VARIABLES DE RESPUESTA | | | |
| Sobrevida libre de progresión (SLP) | Tiempo transcurrido entre el inicio de un tratamiento y el incremento en el tamaño del cáncer o aparición de lesiones nuevas) | Cuantitativa discreta | Se medirá en meses a partir del inicio del tratamiento sistémico y hasta la progresión de la enfermedad clínica o por imagen. |
| Sobrevida global (SG) | Tiempo transcurrido entre el inicio de un tratamiento y la muerte del paciente | Cuantitativa discreta | Se medirá en meses a partir del inicio del tratamiento sistémico y hasta la muerte |
| Mejor respuesta después de iniciar Sunitinib Pazopanib o sorafenib de acuerdo a criterios RECIST (anexo 3) | Mayor disminución en el tamaño o número de lesiones medibles por acción del tratamiento o aumento o aparición de nuevas lesiones, o estabilidad de la enfermedad. | Cualitativa | 1.Respuesta completa 2.Respuesta parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión Se medirá en las tomografías que se realizan cada 4 meses posterior al inicio de tratamiento. |
| Vigilancia activa | Periodo en el cual el paciente se encuentra sin tratamiento y se sigue de manera estrecha para documentar oportunamente recurrencia o progresión de la enfermedad. | Cuantitativa discreta | Se medirá en meses a partir de acuerdo a los siguientes 3 escenarios: a) Tiempo transcurrido desde la suspensión del tratamiento a la reintroducción del mismo por progresión de la enfermedad b) Tiempo transcurrido desde que se documenta enfermedad metastásica hasta que hay incremento en el tamaño de la lesión o aparición de nuevas y hayan obligado inicio de tratamiento |

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.

Datos cuantitativos: Se presentarán en medianas, rangos, medias

La sobrevida global y SLP se presentarán con gráficas de Kaplan-Mayer.

Análisis estadístico: Se realizará con el programa SPSS, versión 17 para Windows

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se cuenta con una base de datos con el registro de pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de Oncología Médica que se encuentran en tratamiento con sunitinib, pazopanib o sorafenib. Se revisarán los expedientes (físicos y/o electrónicos) que cumplan con los criterios de inclusión, se recopilará la información en una base de datos y se realizará el análisis estadístico de manera general y por subgrupos (de acuerdo a los diferentes escenarios clínicos determinados en los criterios de inclusión).

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio retrospectivo donde no habrá contacto con los pacientes, por lo cual no se requiere consentimiento informado. Es un estudio sin riesgo donde el beneficio obtenido será mayor que los riesgos. No requiere consentimiento informado dado a que guardará la confidencialidad de los datos en todo momento.

Consideraciones éticas

El presente estudio se rige bajo los acuerdo y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo.

Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo.

Riesgo : se trata de un estudio retrospectivo, en el cual la información se obtendrá del expediente clínico, no habrá contacto con el paciente y no se realizará ninguna maniobra ni procedimiento en los pacientes incluidos, por lo cual no se requiere de consentimiento informado y se considera un estudio sin riesgo.

Para guardar la confidencialidad de la información, se asignará un número identificador a cada expediente y la relación de los identificadores con los nombres será resguardada por el investigador. En ningún momento se dará a conocer datos personales a terceros.

Beneficios: Los pacientes incluidos en este estudio no recibirán ningún beneficio directo, sin embargo los resultados obtenidos pueden aportar beneficios en un futuro en pacientes que tengan características similares a los de este estudio. De esta forma se considera que el beneficio potencial es mayor que el riesgo.

DETERMINACIÓN DE RECURSOS

Humanos :

--Asesores clínicos:

Dra. Ana Elena Martin Aguilar. Médico Adscrita de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional S XXI

Dr. Abdel Karim Dip Borunda Jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional S XXI

--Presenta:

-Dra. Ana María Guadalupe Ibarra Residente de Oncología Médica de 3er año del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional S XXI

Financieros:

No requiere financiamiento económico por parte del Instituto u otra dependencia.

Físicos:

Expediente clínico físico o electrónico, Sistema de cómputo con acceso al Sistema electrónico de consulta del expediente clínico, laboratorios e imagen del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Factibilidad:

La realización del protocolo es factible, debido a que en el hospital contamos con los pacientes, la información de los expedientes clínicos y el tiempo necesario para llevar a cabo la generación del conocimiento al cual se quiere llegar.

Conflicto de intereses: No requiere financiamiento, sin ningún conflicto de interés con los investigadores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

| Actividad | Enero 2024 | febrero 2024 | Abril 2024 | Mayo 2024 | Junio 2024 | Julio 2024 | Agosto 2024 | Septiembre 2024 | Octubre 2024 |
|--|------------|--------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|-----------------|--------------|
| Elaboración del protocolo | ■ | | | | | | | | |
| Registro del protocolo ante el Comité de ética e investigación | | | ■ | | | | | | |
| Recolección de la información posterior a su aprobación | | | | | ■ | | | | |
| Captura de los datos | | | | | ■ | | | | |
| Interpretación de resultados | | | | | | | ■ | | |
| Formulación de reporte | | | | | | | | ■ | |
| Redacción de artículo científico | | | | | | | | | ■ |

RESULTADOS

Se realizó una revisión de la base de datos de los pacientes con cáncer renal metastásico atendidos por el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que durante el periodo de enero 2015 a julio 2023 fueron atendidos en la consulta externa, y que fueron seleccionados para mantenerse en vigilancia activa. Dicho periodo de vigilancia se llevó a cabo únicamente en pacientes en con enfermedad metastásica (desde el inicio del seguimiento o por recurrencia) que tenían enfermedad de bajo volumen pulmonar, (lesiones medibles, pero no resecables) metástasis no sintomáticas y con histología predominante de células claras.

Características generales de la población

Se incluyeron 94 pacientes en el estudio, sin embargo 4 perdieron seguimiento por lo que se excluyeron en el análisis y descripción de los resultados. Se incluyeron 90 pacientes, de los cuales 56 (62.6%) fueron hombres y 34 (37.4%) mujeres. La edad promedio al diagnóstico del cáncer renal fue de 59 años, siendo más jóvenes las mujeres (58.3 años) con respecto a los hombres (60.2 años). El paciente más joven registrado tenía 22 años al diagnóstico y el de mayor edad, 84 años. Con respecto al estado funcional al momento del diagnóstico, 44 pacientes (49.5%) tenían ECOG 0, 44 pacientes (48.3%) ECOG 1 y el resto (2 pacientes, 2.2%) contaban con ECOG 2.

Con respecto al estilo de vida, 51.1% de los pacientes cuentan con el antecedente de tabaquismo y 34.1% con el de consumo de alcohol.

Con respecto al historial de enfermedades crónico-degenerativas, se encontró que 35.2% de los pacientes padecen diabetes mellitus, 50.5% hipertensión arterial y 2 de los pacientes (2.2%) cuentan con el diagnóstico de síndrome de Von Hippel-Lindau. En la tabla número 1 se muestran los resultados previamente mencionados.

| Características | N(91) | (%) |
|------------------------|--------------|------------|
| Género | | |
| Masculino | 56 | 62.6 |
| Femenino | 34 | 37.4 |

**Edad al diagnóstico
en años (promedio)**

| | | |
|------------------------------|--------------|------|
| General | 59 | |
| Hombres | 60.2 (37-84) | |
| Mujeres | 58.3 (22-80) | |
| ECOG al diagnóstico | | |
| 0 | 44 | 49.5 |
| 1 | 44 | 48.3 |
| 2 | 2 | 2.2 |
| Crónico degenerativos | | |
| Diabetes Mellitus | 32 | 35.2 |
| Hipertensión arterial | 46 | 50.5 |
| VonHippel Lindau | 2 | 2.2 |
| Toxicomanías | | |
| Tabaquismo | 47 | 51.6 |
| Etilismo | 31 | 34.1 |

Tabla No. 1: Características epidemiológicas generales de la población

Estadio clínico al diagnóstico

Al momento del diagnóstico, 5 pacientes (5.5%) se encontraban en estadio clínico (EC) I, 7 pacientes (7.7%) en estadio clínico II, 24 pacientes (26.4%) en estadio clínico III y 49 pacientes (53.8%) en estadio clínico IV. El EC IV en cáncer renal incluye a los pacientes con T4N0M0 y a aquellos con actividad tumoral metastásica.

Con respecto al estatus tumoral, no se especificó el tamaño en 14 pacientes (15.4% de la población, clasificados como Tx), 5 cuentan con registro de haber debutado con tumor T1 (5.5%), 10 con tumor T2 (11%), 39 con tumor T3 (42.9%) y 23 con tumor T4 (25.3%).

Con respecto al estadio ganglionar al diagnóstico, se desconoce en 6 de los pacientes (6.6%). 79 presentaron N0 (ausencia de actividad tumoral ganglionar, representando al 86.8% de la población) y 6 pacientes (6.6%) debutaron con N1 (actividad tumoral presente en 1 ó más ganglios).

47 pacientes (51.6%) debutaron sin actividad metastásica, el resto (44 pacientes, 48.4%) ya presentaban dicha actividad.

En la tabla 2 se resumen los hallazgos mencionados.

| Estadio clínico al diagnóstico | N (90) | (%) |
|---------------------------------------|---------------|------------|
|---------------------------------------|---------------|------------|

| | | |
|------------------------|----|------|
| I | 5 | 5.5 |
| II | 7 | 7.7 |
| III | 24 | 26.4 |
| IV | 49 | 53.8 |
| No especificado | 5 | 5.5 |
| TNM | | |
| T | | |
| Tx | 13 | 14.4 |
| T1 | 5 | 5.5 |
| T2 | 10 | 11 |
| T3 | 39 | 42.9 |
| T4 | 23 | 25.3 |
| N | | |
| Nx | 5 | 5.5 |
| N0 | 79 | 86.8 |
| N1 | 6 | 6.6 |
| M | | |
| M0 | 47 | 51.6 |
| M1 | 44 | 48.4 |

Tabla 2. Características tumorales por TNM y estadio clínico al diagnóstico

De los pacientes que debutaron con enfermedad metastásica, 44 (48.4%) presentaron actividad tumoral en más de un sitio. En la tabla 3 se presentan los principales sitios de metástasis al momento del diagnóstico, en los pacientes que debutaron con estadio clínico IV. Los principales sitios de actividad metastásica fueron pulmón , locorregional y ganglionar (principalmente mediastinal y retroperitoneal). Se muestran los mencionados hallazgos en la tabla 3.

| Sitio de metástasis | N | (%) |
|--|----------|------------|
| Pulmón | 33 | 36.3 |
| Locorregional | 9 | 9.9 |
| Ganglionar | 7 | 7.7 |
| Hueso | 4 | 4.4 |
| Hígado | 3 | 3.3 |
| Suprarrenal | 2 | 2.2 |
| Sistema nervioso | 1 | 1.1 |
| Páncreas | 1 | 1.1 |
| Más de un sitio de AT metastásica | 44 | 48.4 |

Tabla 3. Principales sitios de actividad tumoral metastásica al diagnóstico

Con los datos previamente descritos, se clasificó a los pacientes por riesgo de Heng (IMDC), 62 en grupo de buen riesgo y 28 en riesgo intermedio, correspondiendo al 68 y 31% de la población, respectivamente.

Características histopatológicas

De acuerdo a los reportes de patología, se observó que la histología más frecuente encontrada fue de células claras en 83 pacientes (91.2%) (lo cual corresponde a la epidemiología a nivel mundial). Se encontró histología papilar en 2 pacientes y cromófoa en otros 2; de 3 pacientes (3.3%) no se tiene registro de la histología tumoral.

Con respecto al grado de diferenciación histológico (Furhman o grado nuclear), uno de los pacientes presentó grado 1 (1.1%), 29 grado 2 (31.9%), 20 grado 3 (22%) y 5% grado 4 (5.5%). Se desconoce el grado histológico en 36 casos (39.6%).

| Histologías | N (90) | (%) |
|----------------------------------|---------------|------------|
| Células claras | 83 | 91.2 |
| Papilar | 2 | 2.2 |
| Cromófoa | 2 | 2.2 |
| Sarcomatoide | 0 | 0 |
| Desconocido | 3 | 3.3 |
| Grado histológico Furhman | | |
| Grado 1 | 1 | 1.1 |
| Grado 2 | 29 | 31.9 |
| Grado 3 | 20 | 22 |
| Grado 4 | 5 | 5.5 |
| Grado desconocido | 35 | 38.8 |

Tabla 4. Características histopatológicas

Tratamiento previo y durante el uso de inhibidores de tirosín cinasa (TKI)

Cirugía y radioterapia

87 pacientes (95.6%) fueron diagnosticados por nefrectomía y el resto (3 pacientes, 4.4%) de la población por biopsia a los cuales no se les realizó nefrectomía. De la población general (previo al uso de inhibidores de tirosín cinasa o TKI), 18 pacientes fueron sometidos a metastasectomía y 7 requirieron

radioterapia. Durante el periodo de tratamiento sistémico con TKI, 1 paciente fue sometido a metastasectomía y 3 a radioterapia.

En general, los principales sitios de metastasectomía fueron pulmonar y locorregional. La radioterapia se empleó principalmente para actividad pulmonar (con cyberknife) y ósea. La tabla 5 resume los hallazgos principales mencionados.

| Tratamiento previo a TKI | N | (%) |
|--|----------|------------|
| Nefrectomizados | 87 | 95.6 |
| No nefrectomizados | 3 | 4.4 |
| Metastasectomía | 18 | 19.8 |
| Radioterapia | 7 | 7.7 |
| Otros tratamientos durante uso de TKI | | |
| Metastasectomía | 1 | 1.1 |
| Radioterapia | 3 | 3.3 |

Tabla 5. Tratamientos quirúrgicos y de radioterapia previos y durante el uso de TKI empleados en el manejo de los pacientes del estudio.

Respuesta al tratamiento.

Se evaluó la máxima respuesta obtenida por los pacientes durante el tratamiento (quirúrgico y sistémico), que corresponde a las siguientes: respuesta completa, respuesta parcial, tasa de respuesta objetiva (suma de respuesta parcial y completa) y la enfermedad estable. Todas corresponden, como se mencionó en apartados anteriores, a pacientes en contexto metastásico (como estadio clínico inicial o por progresión de la enfermedad).

Respuestas completas

De los pacientes que recibieron tratamiento sistémico con TKI en primera línea 23 obtuvieron respuesta completa y 4 con TKI de segunda línea.

Respuestas parciales

7 pacientes tuvieron respuesta parcial, de estos, 6 con TKI en la primera línea y 1 en la segunda), 5 fueron con sunitinib, 1 con sorafenib y 1 con pazopanib.

Enfermedad estable

19 pacientes tuvieron enfermedad estable como máxima respuesta, 18 en primera línea y 1 en segunda línea (16 de ellos con sunitinib, 2 con pazopanib y uno con sorafenib).

Tomando en cuenta los datos anteriores, la tasa de respuesta objetiva (TRO, ORR por sus siglas en inglés) fue de 45% (0.45). Se obtuvo respuesta completa o parcial en 41 pacientes). La tabla 6 sintetiza los hallazgos previamente mencionados.

| Intervención (cirugía, tratamiento sistémico) | Respuesta completa | Respuesta parcial | Enfermedad estable |
|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Sunitinib | 20 | 5 | 16 |
| Sorafenib | 2 | 1 | 0 |
| Pazopanib | 5 | 1 | 2 |
| Cirugía | 2 | 2 | 31 |
| Total | 32 | 9 | 49 |
| Global | | | 90 |

Tabla 6. Respuesta máxima alcanzada por las diferentes modalidades de tratamiento

Análisis de supervivencia.

Los resultados de este estudio contemplan los siguientes análisis de supervivencia con su respectiva definición:

- Supervivencia global: calculada desde la fecha de diagnóstico hasta la última cita documentada en el sistema electrónico de la consulta, laboratorios o rayos x de nuestra unidad. Durante el análisis de los datos, se documentó que únicamente una paciente falleció, por lo cual no es posible establecer la supervivencia global ya que los demás pacientes continúan vivos, algunos de ellos en tratamiento.
- Supervivencia libre de progresión: calculada desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión por tomografía.
- Supervivencia libre de progresión durante vigilancia activa: calculada desde la fecha de metastasectomía o suspensión de tratamiento hasta la fecha de progresión de acuerdo a criterios de RECIST 1.1.

Descripción de supervivencia por subgrupos.

Los pacientes fueron divididos en subgrupos para la descripción y el análisis de los resultados con respecto al motivo por el cual iniciaron el periodo de vigilancia activa, misma que se realizó con consulta médica presencial, toma de estudios de laboratorio y tomografía toracoabdominopélvica cada 3 meses. Como se menciona en los criterios de inclusión, el análisis se dividió en 3 grupos:

- Pacientes que iniciaron periodo de vigilancia activa debido a que se obtuvo respuesta completa con el tratamiento.
- Pacientes que iniciaron periodo de vigilancia activa debido a que la enfermedad metastásica era baja carga y se encontraban asintomáticos.
- Pacientes que iniciaron periodo de vigilancia activa por toxicidad que deterioro la calidad de vida de los pacientes o que era grado 2 o 3 a pesar de ajustes de dosis durante el tratamiento con TKI.

El análisis de las supervivencias se dividió en 2 rubros: general y por subgrupos.

Supervivencia libre de progresión

Se calculó la SLP general y por subgrupos. En general, la supervivencia media libre de progresión fue de 100.2 meses y de 67.6, 69.9 y 109.8 meses en los subgrupos de baja carga tumoral, toxicidad limitante y de respuesta completa, respectivamente.

Supervivencia libre de progresión durante el periodo de vigilancia activa

Se calculó de igual forma de manera general y por subgrupos. En general, la supervivencia media libre de progresión durante el periodo de vigilancia activa fue de 53.7 meses y de 55.9, 28.4 y 59.7 meses en los subgrupos de baja carga tumoral, toxicidad limitante y de respuesta completa, respectivamente.

En la tabla 7 y en las figuras 1 a 8 se resume y esquematiza la información previamente descrita.

| Subgrupo | Supervivencia libre de progresión (media en meses) | Supervivencia libre de progresión durante vigilancia activa (media en meses) |
|---------------------|--|--|
| Todos los subgrupos | 100.2 (9 – 138.5) | 53.7 (3.1 – 74) |
| Baja carga tumoral | 67.6 (9 – 82.7) | 55.9 (8.5 – 71.4) |
| Toxicidad limitante | 69.9 (16.6 – 116) | 28.4 (3.3 – 36.7) |
| Respuesta completa | 109.8 (14.9 – 138.5) | 59.7 (3.1 – 74) |

Tabla 7. Supervivencia libre de progresión, general y por subgrupos

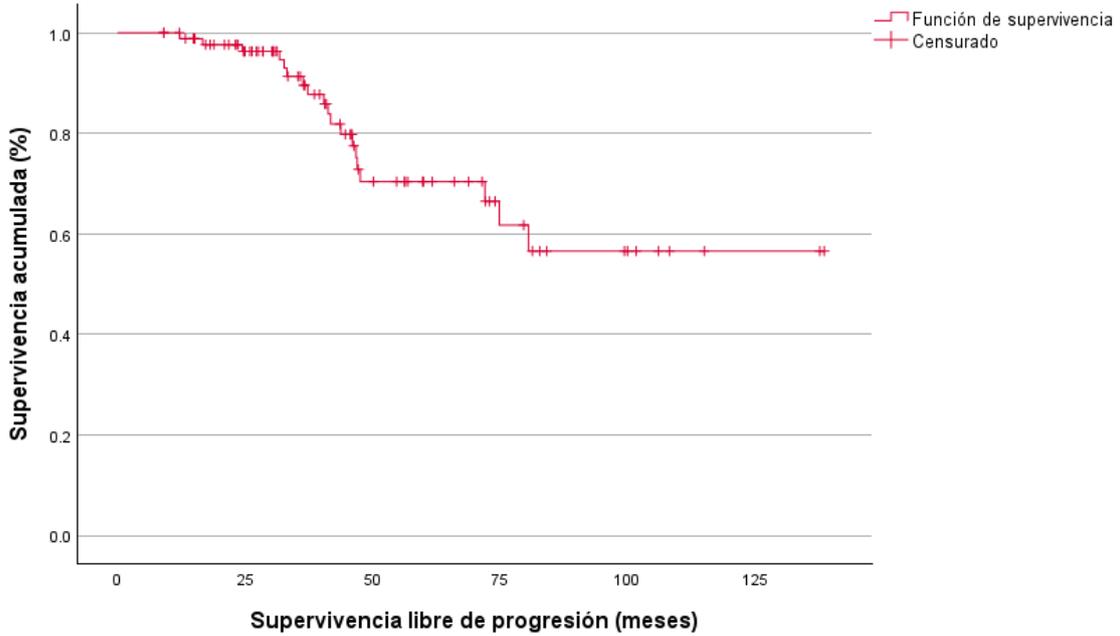


Figura 1. Supervivencia libre de progresión: todos los subgrupos. La media fue de 100.2 meses (9m – 138.5 m), con una mediana de 72 meses

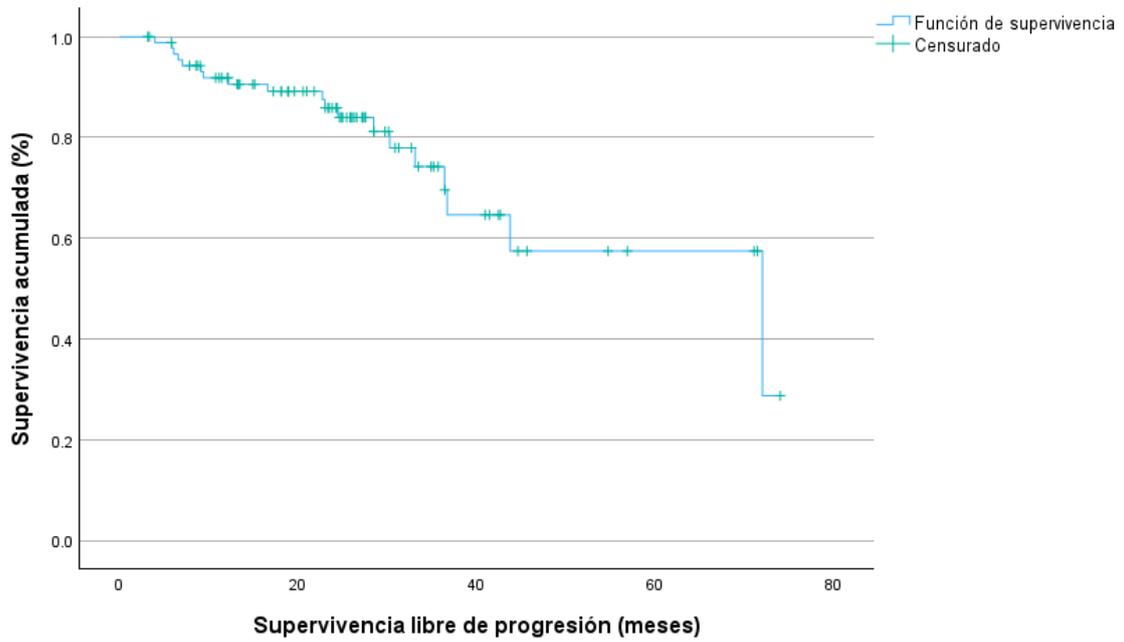


Fig. 2. Supervivencia libre de progresión durante periodo de vigilancia activa: todos los subgrupos. La media de fue de 53.7 meses (3.1m – 74m), con mediana de 72 meses.

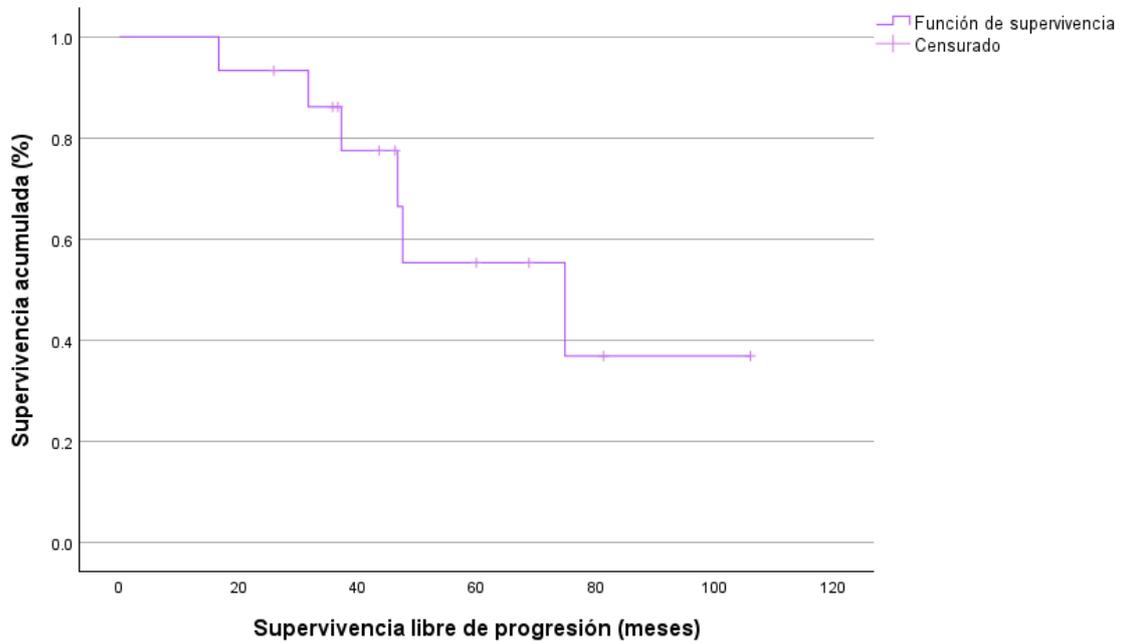


Fig. 3. Supervivencia libre de progresión, subgrupo toxicidad limitante. La media de SLP fue de 69.9m (16.6-116), con una mediana de 74.8m

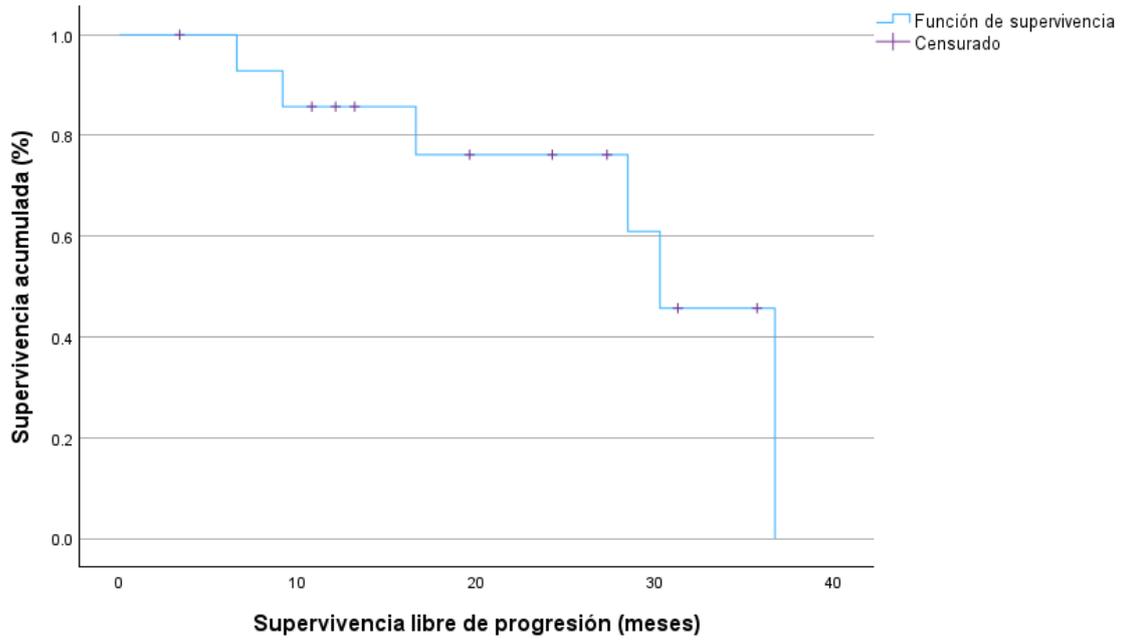


Fig. 4. Supervivencia libre de progresión sin tratamiento durante vigilancia, subgrupo toxicidad limitante. La SLP media fue de 28.4m (3.3 m – 36.7 m), con mediana 30.2 meses

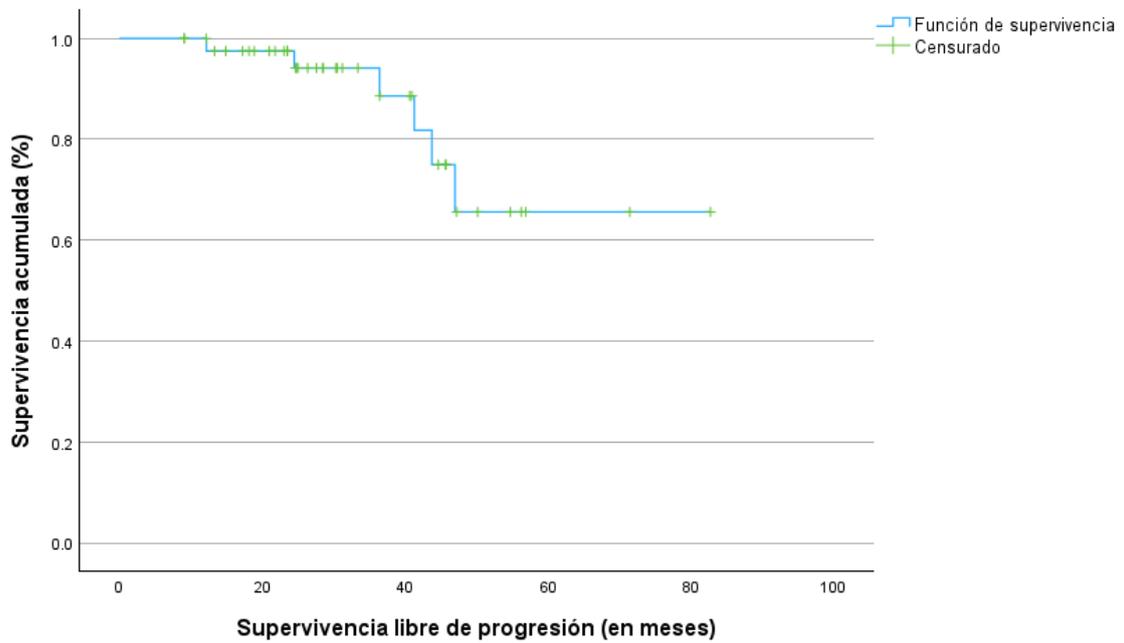


Fig. 5. Supervivencia libre de progresión, subgrupo de baja carga tumoral. La SLP media fue 67.6 meses (9 m – 82.7 m).

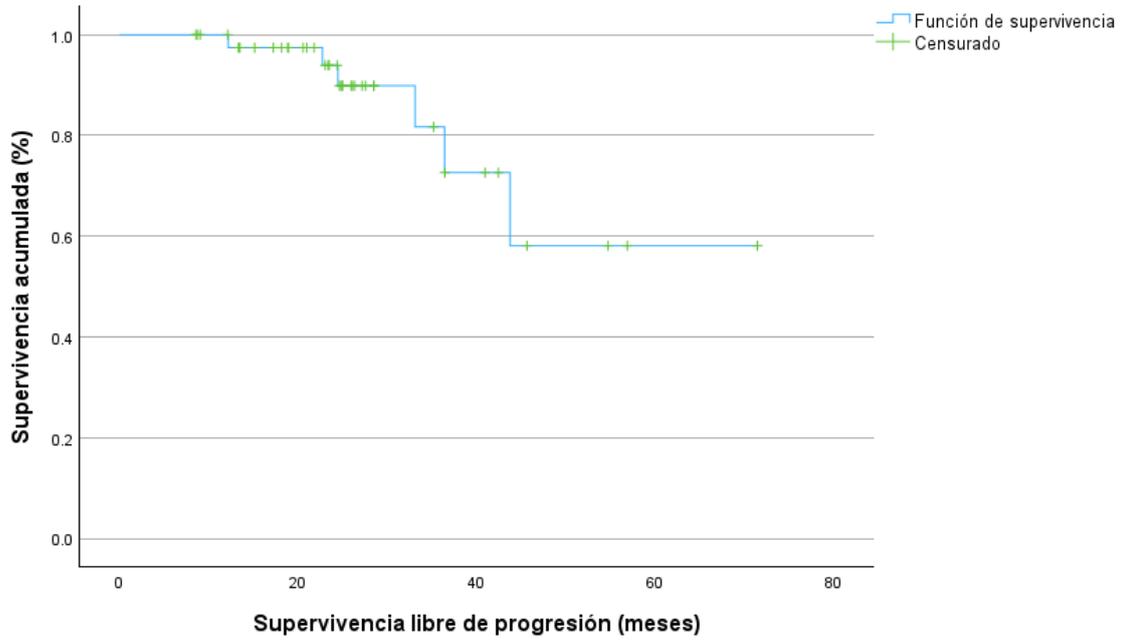


Fig. 6 Supervivencia libre de progresión durante vigilancia activa sin tratamiento, subgrupo de baja carga tumoral. La SLP media fue 55.9 meses (8.5 m – 71.4 m)

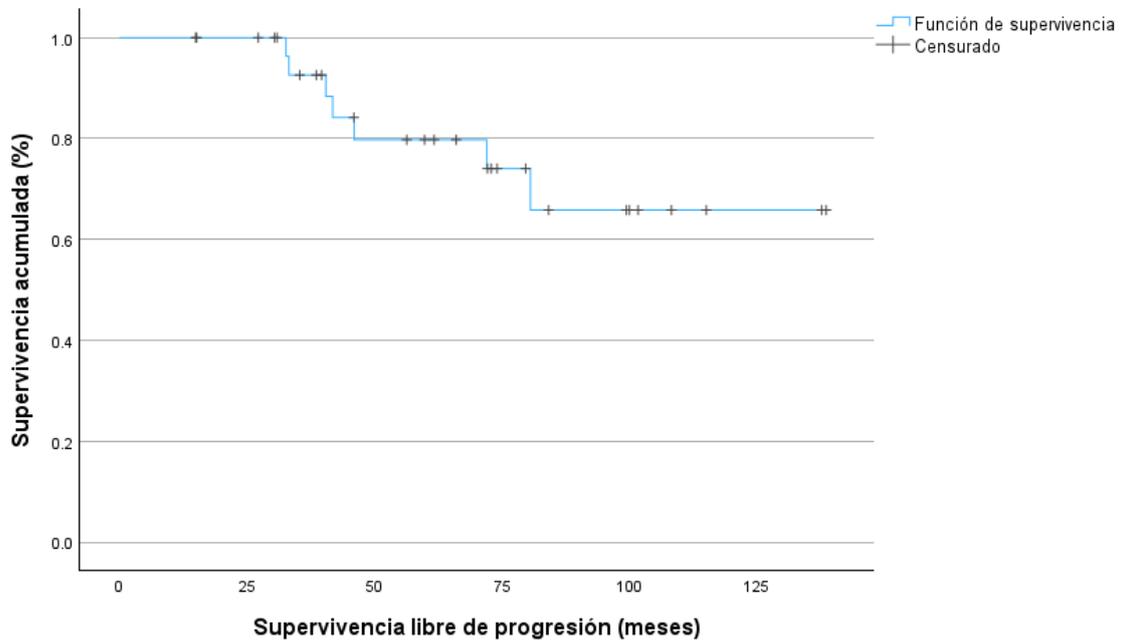


Fig. 7. Supervivencia libre de progresión, subgrupo de pacientes con respuesta completa. La SLP media fue de 109.8 meses (14.9 m – 138.5 m)

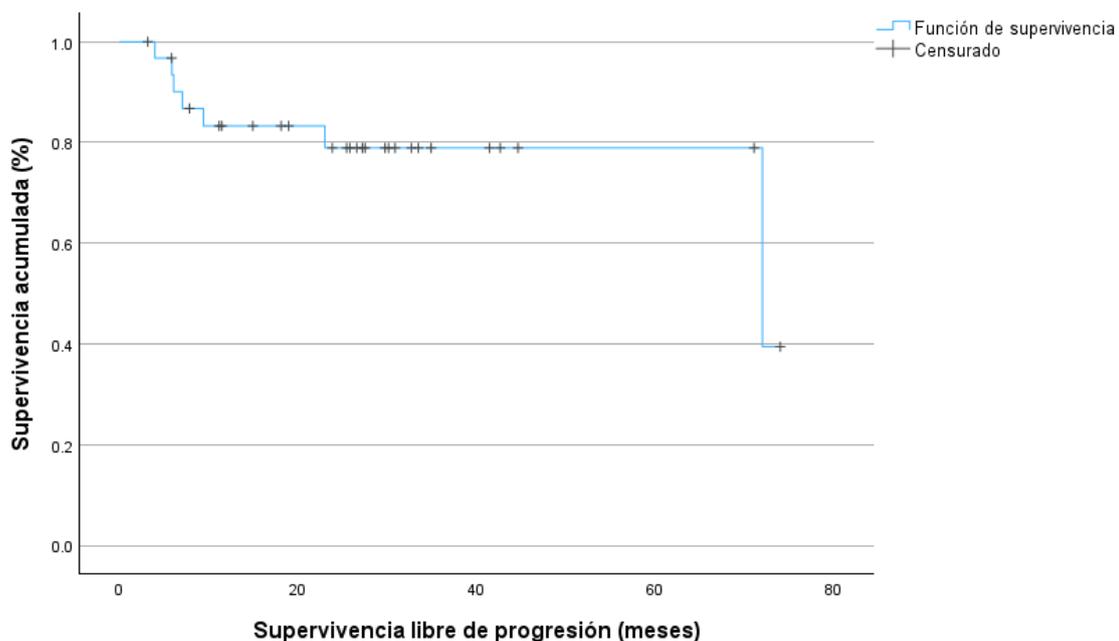


Fig. 8. Supervivencia libre de progresión durante vigilancia activa sin tratamiento, subgrupo de pacientes con respuesta completa. La SLP media fue de 59.7 meses (3.1 m – 74 m).

DISCUSIÓN

Se estima que alrededor del 4.1% de todos los cánceres que se desarrollan a nivel mundial corresponden a tumores renales. Como se ha mencionado en apartados anteriores, la histología más común corresponde a la de células claras (en un 70% aproximadamente) y el resto corresponde a otras histologías menos comunes⁽¹⁾.

El tratamiento de primera línea por guías en la actualidad consiste en un solo medicamento o dupletes de TKI, inmunoterapia o la combinación de ambos, dependiendo del grupo de riesgo en el cual se haya clasificado al paciente con base en el modelo pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) o los criterios pronósticos del IMDC (International mRCC Database Consortium). La mayoría de los ensayos clínicos de donde provienen las recomendaciones tienen un tiempo mínimo de uso de inmunoterapia (generalmente 1-2 años), pero el tiempo de uso máximo tanto de esta como de los TKI no se encuentra bien establecido, con la recomendación de uso hasta la toxicidad limitante o la progresión de la enfermedad. Los efectos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento pueden llegar a ser fatales, incapacitantes o deteriorar la calidad de vida de los pacientes de manera importante, por lo que

el uso de estrategias “ahorradoras de toxicidad” es un campo que requiere de más investigación.

En este estudio se inició vigilancia activa en un grupo selecto de pacientes por 3 razones: baja carga tumoral (uno o dos sitios de actividad metastásica asintomática), respuesta completa lograda posterior al uso de TKI o toxicidad limitante con enfermedad estable.

Vigilancia activa en pacientes con baja carga tumoral

Este es el subgrupo de pacientes en vigilancia activa de los cuales se han realizado más estudios a nivel mundial. El ensayo principal que exploró esta estrategia es del Dr. Rini⁽¹⁴⁾ fue un fase II prospectivo con una población similar a la nuestra (pacientes con enfermedad metastásica, vírgenes a tratamiento) que se mantuvieron en vigilancia hasta el inicio de tratamiento sistémico por progresión de la enfermedad, en donde la supervivencia media libre de progresión en vigilancia activa fue de 14.9 meses (10.6-25 meses, IC 95%). En nuestro estudio la media de supervivencia libre de progresión durante la vigilancia activa fue de 53.7 meses, lo cual significa que nuestra población logró supervivencias libres de progresión en vigilancia activa más prolongadas que las de la población del Dr Rini. Resultados similares a los del mencionado ensayo se obtuvieron en el realizado por Kushnir⁽²⁰⁾ en donde dividieron a los pacientes en 3 grupos: A (compuesto de 853 pacientes y dividido a su vez en A1, donde 364 pacientes iniciaron tratamiento sistémico a los 6 meses de iniciada la vigilancia y A2, donde 489 pacientes no recibieron tratamiento sistémico) y el grupo B (conformado por 827 pacientes que recibieron tratamiento sistémico de manera inmediata). La media de supervivencia libre de progresión durante la vigilancia activa en el mencionado estudio fue de 14.2 meses (rango 6-71 meses).

Otros ensayos pequeños con cifras de supervivencia libre de progresión diferentes a los obtenidos en nuestro estudio son los de Matsubara, Park y Bimbatti et. al., todos con menos de 60 pacientes incluidos en el análisis final y con SLP en vigilancia activa de 26.1, 20 y 13 meses, respectivamente, alcanzando todos supervivencias libres de progresión medias menores a las de nuestro estudio⁽²¹⁻²³⁾.

Por otro lado, el estudio MaRCC conducido por Harrison⁽²⁴⁾ obtuvo resultados similares a nuestro estudio, con una cohorte 504 pacientes con cáncer renal metastásico que fueron divididos en dos grupos, uno de 305 pacientes enviados a tratamiento sistémico de manera inicial y otro de 143 pacientes que se mantuvieron en vigilancia activa, con supervivencia global no alcanzada en este último grupo (122 meses a no alcanzado, IC 95%) versus 30 meses en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento sistémico de manera inicial.

La diferencia en la supervivencia libre de progresión en vigilancia activa puede deberse a diversos factores. En los estudios de Rini, Kushnir y Harrison el 75, 58 y 38% de los pacientes fueron de riesgo intermedio del IMDC respectivamente, mientras que en nuestro estudio 75% de los pacientes del subgrupo de bajo volumen tumoral fueron de buen riesgo, lo cual habla de pacientes con características clínicas y bioquímicas más favorables en nuestra población y concuerda con la similitud de resultados en la SLP en vigilancia activa encontrada entre nuestro estudio y el de Harrison. También la edad media de los pacientes de nuestro estudio fue menor (59 años), mientras que en el estudio de Rini fue de 67 años, en el de Kushnir y Harrison de 65 años, factor que también podría haber influido en la mayor supervivencia libre de progresión en vigilancia activa en nuestra población.

Vigilancia activa en subgrupo de toxicidad limitante y con respuesta completa

Hay pocos estudios que exploren el efecto en la SLP en los pacientes que suspenden el tratamiento sistémico por toxicidad limitante o por presentar respuesta completa con los TKI disponibles en nuestra unidad (sunitinib, pazopanib, sorafenib). Dos ensayos destacables son el STAR y un ensayo fase II dirigido por Ornstein.

El ensayo Star fue un fase II/III, multicéntrico que incluyó a 2197 pacientes con cáncer de células claras inoperable locoregionalo metastásico en donde se asignó en dos grupos a los pacientes y se les administró durante 24 semanas sunitinib o pazopanib, ambos a dosis completa durante 24 semanas y posteriormente se asignó a los pacientes en uno de los siguientes grupos: a) vigilancia activa hasta la progresión de la enfermedad o b) donde el tratamiento no fue interrumpido. El ensayo demostró tendencia a la no inferioridad de esta

maniobra (vigilancia activa) en el grupo de intención a tratar en el rubro de supervivencia global (28 vs 27 meses, favor el brazo sin suspensión del tratamiento; HR 0.97, 0.83-1.12, IC 95%)(¹⁸).

Un ensayo fase 2 realizado en 20 pacientes logró una media de disminución en tamaño tumoral del 45%, una SLP de 22.4 meses y una SG de 34.8 meses con el uso intermitente de sunitinib (se dieron 4 ciclos de sunitinib a 50mg VO cada 24hrs y se ofrecieron periodos de descanso del tratamiento a los pacientes que tuvieron disminución del 10% del tamaño tumoral, reanudando el mismo en cuanto se observara crecimiento de la actividad tumoral de >10%). En promedio, se mantuvo a los pacientes libres de tratamiento de manera intermitente durante 9 ciclos (9 meses)(²⁴).

En nuestro estudio, la SLP en estos dos subgrupos de pacientes fue de 69.9 meses (en el subgrupo que tuvo toxicidad limitante) y 109.8 meses (en los pacientes que tuvieron respuesta completa) que comparada con la de los ensayos previamente mencionados fue más prolongada. La población de estos dos subgrupos muestra similitudes clínicas y relacionadas a la actividad tumoral con los estudios previamente mencionados (principalmente en el riesgo del IMDC), con diferencia en la edad promedio al diagnóstico, siendo de 59 años en el grupo que inició vigilancia activa por toxicidad limitante, 58 años en el grupo que obtuvo respuesta completa y 67 años en el estudio STAR. Por otro lado, en este estudio STAR se plantea la posibilidad de mantener sensibilidad al sunitinib en caso de requerirse reintroducción del mismo, fenómeno que no ha sido estudiado en general en el área de la oncología médica.

No se han realizado en la actualidad ensayos clínicos que evalúen la SLP posterior a la obtención de respuestas clínicas completas con uso de los TKI con los que contamos en nuestra unidad, por lo que este subgrupo es de interés para el desarrollo de ensayos clínicos para valorar el papel de la vigilancia activa ante respuestas completas evaluadas por estudio de imagen.

En la actualidad, las guías tanto NCCN como ASCO cuentan entre las opciones de tratamiento la vigilancia activa siempre y cuando se haga una selección adecuada en los pacientes y se llegue a esta decisión de común acuerdo.

CONCLUSIONES

La vigilancia activa en pacientes con cáncer renal metastásico es una maniobra terapéutica válida que podría prolongar la supervivencia libre de progresión en pacientes seleccionados sin los efectos adversos que causa el tratamiento. De acuerdo a los resultados del presente estudio así como de otros estudios similares, pacientes más jóvenes, con baja carga tumoral y buen riesgo del IDMC podrían ser candidatos adecuados para el inicio de vigilancia activa. Se requieren estudios de correlación para valorar la magnitud del efecto de las variables clínicas, epidemiológicas y de la enfermedad en el tiempo de supervivencia libre de progresión a fin de mejorar la selección de los pacientes que son tratados con este tipo de maniobras.

Dentro de las desventajas de nuestro estudio, es que al ser retrospectivo, fue difícil encontrar algunos datos que no se encontraban reportados en el expediente, como la histología, grado tumoral o grupo de riesgo. Es difícil determinar de manera retrospectiva el grado y tipo de toxicidad y los motivos por los cuales no fueron candidatos a metastasectomía u otros tratamientos que pueden ofrecerse a estos pacientes.

Consideramos que es un trabajo que abre la posibilidad de hacer estudios prospectivos con estos pacientes, así como realizar un análisis mayor en cada subgrupo de los pacientes que fueron incluidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, *et al* (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed January 2024
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
3. Börje Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem *et al.*, European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update, *Eur Urol* (2022), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>
4. Méjan A, Ravaud A, Thezenas S, *et al.* Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Is there still a role for cytoreductive nephrectomy? *European Urology* 80 (2021) 417-424.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2.2024.
7. Plimack ER, Powles T, Stus V *et al* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 Keynote 426 study. *Eur Urol* 2023 Nov;84(5):449-454
8. Motzer R, Powels T, Burotto M. *et al* Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): Long-term follow-up results from an open-label, randomised phase 3 trial *Lancet Oncol* 2022;23:888-98

9. Motzer R., Alekseev B, Rha SY *et al* Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:129-1300
10. Choueri T, Eto M, Motzer R *et al* Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomized, open-label study. *Lancet Oncol* 2023;24 228-38.
11. Escudier B, Porta C Bono P *et al* Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study *J Clin Oncol* 2014; 32:1412-1418
12. Mota-Rivero LF. (2021) Calidad de vida y Adherencia terapéutica asociada al uso de Inhibidores de Tirosin Kinasa en pacientes con cáncer renal tratados con Sunitinib o Pazopanib como primera línea de tratamiento. (Tesis para obtener el grado en Oncología Medica) Universidad Nacional Autónoma de México.
13. Martin-Aguilar AE, Nuñez-Lopez H, Ramirez-Sandoval JC Sorafenib as a second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma in Mexico: a prospective cohort study. *BMC Cancer* (2021) 21:16
14. Rini B, Dorff T, Elson P *et al* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 17(9): 1317-1324
15. Fisher R, Pender A, Thillai K *et al* Observation as a treatment strategy for advanced renal cell carcinoma—a call for prospective validation. *Frontiers in Oncology, Opinion article* 2012 Vol 2 Article 155 1-2
16. Jove M, Etxaniz O, Sala N, Font A, *et al*. Active surveillance in asymptomatic or minimally symptomatic renal cell carcinoma: retrospective analyses of a cohort of three oncological centers from Spain. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 7). [Abstract 441]

17. Schwartzman W, Elias R, Govil M *et al.* Active surveillance in metastatic renal cell carcinoma: A single-center cohort. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 6). [Abstract 389]
18. Brown J, Royale KL, Gregory W, *et al.* Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomized, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:213-27
19. Kushnir I, Basappa NS, Ghosh S, *et al.* Active Surveillance in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the Canadian Kidney Cancer Information System. *Clinical Genitourinary Cancer*, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.05.004>
20. Matsubara N, Mukai H, Naito Y, *et al.* First experience of active surveillance before systemic target therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2013 Jul 1;82(1):118–23.
21. Park I, Lee JL, Ahn JH, *et al.* Active surveillance for metastatic or recurrent renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Aug 1;140(8):1421–8.
22. Bimbatti D, Ciccarese C, Fantinel E, *et al.* Predictive role of changes in the tumor burden and International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium class during active surveillance for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018 Dec 1;36(12):526.e13–18.
23. Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA, *et al.* Active Surveillance of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Prospective Observational Study (MaRCC). *Cancer* 2021;127:2204-2212.

24. Ornstein MC, Wood LS, Elson P, *et al.* A phase II study of intermittent sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1764–69.

ANEXOS

ANEXO 1

Crterios del Heng o IMDC para predecir la supervivencia de los pacientes con CR avanzado

| FACTOR DE RIESGO | PUNTO DE CORTE UTILIZADO |
|---------------------------------------|--|
| Tiempo del diagnóstico al tratamiento | Menor 12 meses |
| Hemoglobina | Menor al límite normal de laboratorio |
| Neutrófilos | Cuenta de neutrófilos mayor al límite normal superior de laboratorio |
| Calcio corregido | Mayor de 10 o mayor a límite superior de lab. |
| Plaquetas | Cuenta mayor al límite normal superior de laboratorio |
| Karnofsky | Menor de 80 |

| NUMERO DE FACTORES DE RIESGO | CATEGORIA |
|-------------------------------------|------------------|
| 0 | Favorable |
| 1-2 | Intermedio |
| 3-5 | Desfavorable |

ANEXO 2

Escala de Karnofsky para la valoración de la capacidad funcional.

| | |
|-----|--|
| % | Estado físico |
| 100 | Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad. |
| 90 | Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad. |
| 80 | Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. |
| 70 | Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo. |
| 60 | Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo. |
| 50 | Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día. |
| 40 | Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día. |
| 30 | Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo. |

| | |
|----|---|
| 20 | Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo. |
| 10 | Moribundo. |
| 0 | Fallecido. |

Equivalencias de escalas de estado funcional

| Estado físico | ECOG (escala) | Karnofsky (Escala en %) |
|--|---------------|-------------------------|
| Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones) | 0 | 90-100 |
| Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa) | 1 | 70-80 |
| Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar) | 2 | 50-60 |
| Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones) | 3 | 30-40 |
| Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo) | 4 | 10-20 |
| Muerte | 5 | 0 |

ANEXO 3 RECIST

RECIST 1.1

| | |
|-----------------------------|---|
| Respuesta completa. | Desaparición de todas las lesiones. Cualquier ganglio linfático con reducción en eje axial a menos de 10 mm. (26) |
| Respuesta parcial. | Disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales. |
| Progresión de la enfermedad | Incremento de al menos 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio. En adición al incremento relativo de 20%, la suma debe demostrar un incremento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión. |
| Enfermedad estable. | Sin una disminución suficiente para calificar como respuesta parcial y sin incremento suficiente para calificar como progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros durante el tiempo de estudio. |