



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional General de División
“Manuel Ávila Camacho”.

“La supervivencia libre de progresión y su impacto en el estado funcional en pacientes con cáncer renal de células claras metastásicos tratados con inhibidor de tirosin quinasa sunitinib o pazopanib en un hospital de tercer nivel en el periodo comprendido entre 2015 y 2021”.

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Oncología medica

Presenta:

Dra. Laura Angelica Jimenez Barrios.

Directores:

Dr. Fernando Silva Bravo

Dra. Rita Zalapa Velázquez

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban



F-2022-2101-085

Puebla de Zaragoza., 04 de noviembre del 2022



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 18 de Enero de 2023.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Laura Angélica Jiménez Banios., en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oncología médica de fecha marzo 2020 - febrero 2023 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado La supervivencia libre de progresión y su impacto en el estado funcional en pacientes con cáncer renal de células claras metastásico tratado con inhibidor de la tirosin quinasa Sunitinib o Pazopanib en un hospital de tercer nivel en el periodo comprendido entre 2015 y 2020., el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Fernando Silva Bravo, Rita Zalapa Velazquez, Mónica del Rayo Juárez Santiesteban en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Laura Angélica Jiménez Banios

Nombre y firma

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	9
a. ANTECEDENTES GENERALES	9
b. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
4. JUSTIFICACIÓN.....	40
5. MATERIAL Y MÉTODOS	42
6. RESULTADOS.....	45
7. DISCUSION.....	60
8. CONCLUSIONES	62
9. BIBLIOGRAFÍA	63
10. ANEXOS.....	67

RESUMEN.

LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SU IMPACTO EN EL ESTADO FUNCIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO TRATADOS CON INHIBIDOR DE TIROSIN QUINASA SUNITINIB O PAZOPANIB EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 2015 Y 2021.

Silva Bravo Fernando, Juárez Santiesteban María del Rayo, Zalapa Velázquez Rita, Jimenez Barrios Laura Angelica. Hospital de especialidades Puebla, General de división Manuel Ávila Camacho, Correspondencia: dra.angelique.jb@gmail.com

Antecedentes: Para el tratamiento sistémico del carcinoma renal de células claras (ccRCC) metastásico, se han utilizado diferentes agentes dirigidos contra factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ya que son los que han demostrado eficacia en ensayos pivótales de fase II y III, con beneficio importante en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Sin embargo, la mayoría de los pacientes eventualmente desarrollarán resistencia a los medicamentos y progresión de la enfermedad durante la terapia, por lo que se han analizado distintas secuencias en el tratamiento; En la UMAE Puebla se encuentran aprobados desde 2015 como fármacos de primera línea sunitinib y pazopanib, ya que se ha demostrado que el pazopanib no es inferior al sunitinib en cuanto a tasas de respuesta y supervivencia, sin embargo, con perfiles de toxicidad distintos. La eficacia tanto de sunitinib como de pazopanib ha sido confirmada por estudios de evidencia del mundo real, y estos dos inhibidores de la tirosin quinasa son actualmente los tratamientos más utilizados en pacientes de riesgo bueno e intermedio a nivel nacional e internacional. En Puebla aún no contamos con un análisis de nuestra experiencia con este tratamiento.

Objetivos: Determinar la supervivencia libre de progresión y su impacto en el estado funcional de los pacientes con cáncer renal de células claras metastásicos tratados con inhibidores de la tirosin quinasa (sunitinib o pazopanib) en el Hospital de Especialidades

de Puebla, Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho en el periodo comprendido entre 2015 y 2020.

Material y Métodos. Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo, observacional. Se identificó a los pacientes con diagnóstico de cáncer renal, en etapas avanzadas referidos por el servicio de urología, posteriormente se recabó los números de afiliación y se analizó expedientes clínicos en físico y electrónico de aquellos pacientes que presentaron al diagnóstico de cáncer renal de células claras, con una etapa clínica (EC) IV y también aquellos que presentaron progresión-recaída a distancia o bien, irresecable, y que fueron autorizados a recibir inhibidores de tirosin quinasa en primera línea y se recopiló la información en hojas de recolección para poder realizar el análisis. La base de datos fue codificada para impedir la identificación de los pacientes. Los datos obtenidos de las tablas de contingencia de 2 x 2 para asociación estadística del tratamiento y la supervivencia libre de progresión (SLP), así como de la calidad de vida asociada al estado funcional. Se procesaron en el programa estadístico SPSS y Excel. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico y/o con actividad tumoral irresecable, con histología de células renales, variante células claras convencionales, con edad mayor de 18 años cumplidos al momento del tratamiento, con un estado funcional por Karnofsky (KPS) en un rango de 80%-100%, ECOG 0-2 al inicio del tratamiento, del sexo masculino y femenino que no hayan recibido tratamiento previo. Se excluyeron pacientes con histología de variante no convencional, sarcomatoide o rabdoide, estado funcional por Karnofsky (KPS) menor a 80% o ECOG mayor a 2, que hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia u otro inhibidor de tirosin quinasa, población vulnerable: mujeres embarazadas y menores de 18 años.

Resultados: En el periodo comprendido entre 2015 y 2021 se incluyeron en el análisis un total de 160 pacientes, 109 el brazo de Sunitinib que corresponde a 68.12% y 51 en el brazo de Pazopanib que corresponde al 48.11%. Se observaron que el tratamiento con Sunitinib fue elegido con mayor frecuencia. Se apreció un predominio en el sexo masculino que corresponde al 68.12%. Al diagnóstico la EC más frecuente es la etapa clínica IV que representa 57.5%. Los sitios de recurrencia en orden de frecuencia fueron: Pulmón, ganglionar, hepático, óseo, locorregional, tejidos blandos, SNC y en menor frecuencia glándula suprarrenal, páncreas, bazo, globo ocular. La supervivencia libre de

progresión en los pacientes con cáncer renal fue variada desde 4 meses a partir del inicio del tratamiento hasta 73 meses, con una SLP media de 18.5 meses y desviación estándar 4.35 para los pacientes tratados con pazopanib y SLP media 19.53 meses con desviación estándar de 1.32 para los pacientes tratados con sunitinib. Con impacto en estado funcional que tiene una repercusión en la calidad de vida del paciente.

Conclusiones: El género que predominó fue el masculino con un 68.12% sobre el género femenino en los pacientes con cáncer de células renales. La edad que predominó fue de 60 años para sunitinib y 61 años para pazopanib. La etapa clínica de predominio fue la IV con un 57.5%. El tipo de cirugía realizada más frecuentemente fue nefrectomía radical en un 74.37%. Los sitios de metástasis más comunes fueron pulmón 74.37%, ganglionar 31.87%, hepático 18.12% y óseo 16.87%. Con el uso de Sunitinib se alcanzo una SLP de 19.53 meses. Con el uso de pazopanib se alcanzo una SLP de 18.52 meses. Ambos medicamentos sunitinib y pazopanib presentan igual beneficio en supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer de células renales. Ambos medicamentos tanto sunitinib y pazopanib tienen mayores beneficios en los pacientes con cáncer de células renales, comparado con estudios internacionales.

INTRODUCCIÓN.

ANTECEDENTES GENERALES.

El carcinoma de células renales (CCR) se trata del cáncer originado en el epitelio renal, incluyen un grupo heterogéneo caracterizado por distintos factores clínicos y genéticos, los cuales se encuentran cada vez más definidos tanto en casos esporádicos como en sindromáticos, estos tumores se originan a partir de diferentes células; en el caso de los carcinomas de células claras y papilares, surgen a partir de las células renales proximales o parietales, y en los carcinomas cromóforos provienen de las células intercaladas, representa la neoplasia más frecuente en el riñón, aproximadamente el 90% de todos estos^(1, 2,3).

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA.

El cáncer renal representa el 5% de las neoplasias en los hombres y el 3% en las mujeres, esto representa el 7º lugar en los hombres y el 10º más común en mujeres. Su incidencia ha ido en aumento, duplicándose en el mundo durante el último siglo. Un descubrimiento incidental suele ser la forma de presentación más común en gran parte del mundo, con 82% tumores menores de 4 cm y el 56% mayores de 6 cm; Otras fuentes como un estudio de Sudáfrica reporta un tamaño medio en la presentación de 10 cm, y un 26 % menores a 7 cm ⁽³⁾.

En base con los datos del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales, un 65% de los pacientes presentan enfermedad localizada al momento del diagnóstico, el 16% tienen enfermedad regional y 16% enfermedad metastásica, existe un 3% en que se desconoce el estadio ⁽⁴⁾.

Anualmente, se diagnostican 431, 288 nuevos casos y se registran 179, 368 muertes a nivel mundial, en base a estadísticas de Globocan 2020, con un predominio en el sexo masculino con una proporción de 2: 1, alcanzando casi el doble de riesgo, así como una mayor tasa de mortalidad, las mujeres tienen un 19 % menos de probabilidades de morir a causa de la enfermedad. Su incidencia aumenta con la edad, ocurre con mayor frecuencia entre la sexta y octava décadas de la vida con una mediana de edad de

diagnóstico de 64 años. Por tanto, cuando el CCR se diagnostica a edades más jóvenes (≤ 46 años) la posibilidad de un síndrome de cáncer de riñón hereditario, que representa solo el 3-5% de todos los CCR, debe ser considerado. En general, las tasas de incidencia han aumentado con el tiempo en la mayoría de las poblaciones, pero las tasas de mortalidad se han estabilizado o han disminuido desde la década de 1990 ^(1,5).

La incidencia varía según el grupo étnico, con tasas más altas entre Nativos americanos, indígenas de Alaska y afroamericanos, y son los más bajos entre los asiáticos americanos y las personas de ascendencia de las islas del Pacífico ^(6,7).

En México, el cáncer renal ocupa el lugar número 14 como causa de muerte. Cada año se diagnostican cerca de 19,000 casos. Su relación hombre-mujer es de 1.5-2.5: 1 y causa 1,172 decesos, lo que representa un 2.13% de todos los cánceres (incidencia 1.18). Con respecto a la distribución del cáncer renal por género, en el año 2012 en mujeres fue la decimocuarta causa de cáncer y provocó 811 decesos (tasa 1.4), en hombres fue la octava causa de muerte por cáncer, representada por 1,304 decesos (tasa 2.5) ⁽⁸⁾.

Existe un estudio de centro médico nacional la raza dónde se analizó un total de 355 casos en 5 años de los diagnósticos histopatológicos de nefrectomía radical donde el carcinoma renal de células claras convencional (CRCCC) correspondió a 330 casos (92.96 %), seguido del carcinoma células renales cromóforo (CCR cromóforos) con 16 casos (4.51 %) y solo 5 pacientes correspondieron al carcinoma de células renales papilar (CCR papilares) (1.41 %); otras variantes tumorales se presentaron con menor frecuencia ⁽⁹⁾.

FACTORES DE RIESGO.

Los principales factores de riesgo establecidos incluyen obesidad, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo. Otras condiciones médicas que se han asociado con CCR en estudios epidemiológicos incluyen enfermedad renal crónica, hemodiálisis, trasplante

renal, enfermedad poliquística renal adquirida, diagnóstico previo de CCR y, posiblemente, diabetes mellitus ⁽¹⁾.

TABAQUISMO: Se considera un factor de riesgo causal de cáncer de células renales, en comparación con los que nunca fumaron, el riesgo aumentó alrededor de un 50% en los hombres y un 20% en las mujeres fumadoras. Dejar de fumar reduce el riesgo, pero solo entre las personas que dejan de fumar a largo plazo de diez años o más. Se ha planteado la hipótesis de que fumar cigarrillos aumenta el riesgo de cáncer de células renales a través de la hipoxia tisular crónica debido a la exposición al monóxido de carbono y las afecciones relacionadas con el tabaquismo, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ^(4,9).

OBESIDAD: Se ha estimado que el exceso de peso corporal representa más del 40% de los cánceres de células renales en los Estados Unidos y más del 30% en Europa. Se estima que aumente un 24% para los hombres y un 34% para las mujeres por cada 5 kg/m² aumento del índice de masa corporal (IMC). Varios mecanismos se han presumido para influenciar el desarrollo renal del cáncer, estos incluyen hipoxia crónica del tejido, resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia compensatoria, entorno endocrino alterado y producción de adipocinas, respuesta inflamatoria obesidad-inducida, y peroxidación del lípido y tensión oxidativa ^(6,10).

HIPERTENSION: La hipertensión daña el glomérulo renal y el aparato tubular y se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de riñón. Un estudio de casos y controles en los Estados Unidos encontró que la hipertensión duplicó el riesgo general (OR) de CCR. Los estadounidenses blancos con hipertensión tenían una ORR de 1.9, mientras que la OR era de 2.8 para los afroamericanos. Con una asociación con antecedentes de hipertensión a largo plazo, el riesgo de cáncer de la célula renal aumentó con la elevación adicional de la presión arterial y disminuyó con la reducción en la presión arterial en un cierto plazo, sugiriendo un efecto tumor-que promueve para la hipertensión y que el control eficaz de la presión arterial puede reducir riesgo de cáncer renal de la célula. Los mecanismos biológicos que son la base de la asociación entre la hipertensión y el cáncer

renal de la célula son confusos, pero se presumen para incluir la peroxidación renal crónica de la hipoxia y del lípido con la formación de especie reactiva del oxígeno. El uso de estatinas para controlar la presión arterial entre las personas con CCR podría mejorar significativamente la supervivencia; sin embargo, no se demostró que el uso de estatinas prevenga el diagnóstico de CCR ^(9,11).

FACTORES REPRODUCTIVOS: Un mayor riesgo de cáncer de células renales se ha asociado con la paridad entre las mujeres en varios estudios de cohortes, en comparación con las mujeres nulíparas, el riesgo aumentó entre un 40% y un 90% entre las mujeres que habían dado a luz y aumentó con el aumento del número de partos. Los mecanismos subyacentes a la asociación observada con la paridad no están claros, aunque la hipertensión inducida por el embarazo y el estrés renal pueden influir ^(6,9,12).

ACTIVIDAD FISICA: Los datos que relacionan la actividad física con el riesgo de cáncer de células renales aún son limitados, pero informan una reducción del riesgo con niveles crecientes de actividad, reduce el peso corporal y la presión arterial, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la inflamación crónica y el estrés oxidativo, cambios que podrían contribuir a reducir el riesgo de cáncer de células renales ⁽¹³⁾.

FACTORES NUTRICIONALES: Las dietas ricas en frutas y verduras están inversamente relacionadas con el riesgo de cáncer de células renales. Sin embargo, estas asociaciones fueron disputadas por el estudio EPIC en Europa, que no encontró ninguna asociación significativa entre la dieta y el riesgo de CCR. La correlación entre la dieta y el CCR parece no ser tan fuerte como en otras neoplasias como el cáncer gástrico y colorrectal. El consumo de alcohol se ha asociado inversamente con el riesgo de cáncer de células renales en una forma de dosis-respuesta, con una reducción estimada del 28% en el riesgo entre aquellos que bebían ≥ 15 gramos / día ⁽⁶⁾.

OCUPACION Y MEDIO AMBIENTE: El tricloroetileno considerado probable carcinógeno humano, ampliamente utilizado como desengrasante de metales y aditivo químico, ocupaciones que pueden tener exposición a estos agentes, como los trabajadores del

metal, Los impresores y los trabajadores de las refinerías de petróleo han sugerido asociaciones con el riesgo de CCR ⁽⁹⁾.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA: Se sabe que el CCR hereditario se presenta en varios síndromes de cáncer familiar, sobre todo en la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL). Sin embargo, se ha demostrado una predisposición familiar en casos esporádicos de CCR. Los genes que codifican las enzimas glutatión S-transferasa (Gst), incluidos GSTM1, GSTT1 y GSTP1, son los más estudiados en relación con el riesgo de CCR. También se observó un riesgo elevado de CCR con los genes de apoptosis CASP1, CASP5, CASP4 y CASP12, y el gen de la presión arterial AGT, lo cual se desarrollará más a fondo en fisiopatología ⁽¹¹⁾.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA.

La clasificación patológica de los carcinomas renales es compleja y la nomenclatura se basa en la apariencia citoplasmática, la arquitectura, la combinación de morfologías, la ubicación anatómica, la enfermedad subyacente, los síndromes familiares y las alteraciones genéticas específicas. La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud de 2016 incluye 14 subtipos y 4 entidades emergentes ⁽¹⁴⁾.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES DE CÉLULAS CLARAS .

Comprende el 70-85% de los carcinomas de células renales. Ocurre de forma esporádica en el 95% de todos los casos y una pequeña parte de ellos se asocia con la enfermedad de Von Hippel-Lindau y otros síndromes familiares. La morfología típica de las células tumorales es un citoplasma claro o granular que da una apariencia amarilla típica. La arquitectura puede ser acinar, anidada, alveolar. El comportamiento clínico depende de la presencia de áreas de alto grado, estadios superiores, presencia de necrosis y morfología sarcomatoide/rabdoide. Un tercio de la enfermedad localizada desarrollará metástasis durante el seguimiento oncológico ^(14,15).

No hay un marcador específico, pero el inmunofenotipo típico incluye tinción membranosa completa fuerte y difusa para anhidrasa carbónica IX (CA-IX) y positividad para antígeno de CCR, positividad para CD10 y vimentina. La citoqueratina 7 suele ser

negativa o solo focalmente positiva. El pronóstico puede estimarse en función del grado, estadio, necrosis y presencia de morfología sarcomatoide y rabdoide ⁽¹⁶⁾.

Las alteraciones genéticas más comunes en los CCR de células claras son la delección del brazo corto del cromosoma 3 y la inactivación / mutación del gen VHL. Para los pacientes con CCR de células claras familiar, recomendamos realizar pruebas de VHL, SDHC, BAP1, TSC1 y TSC2 ⁽¹⁴⁾.

Los tipos histológicos y sus características están en la tabla 1.

Tabla 1 Tipo histológico y características

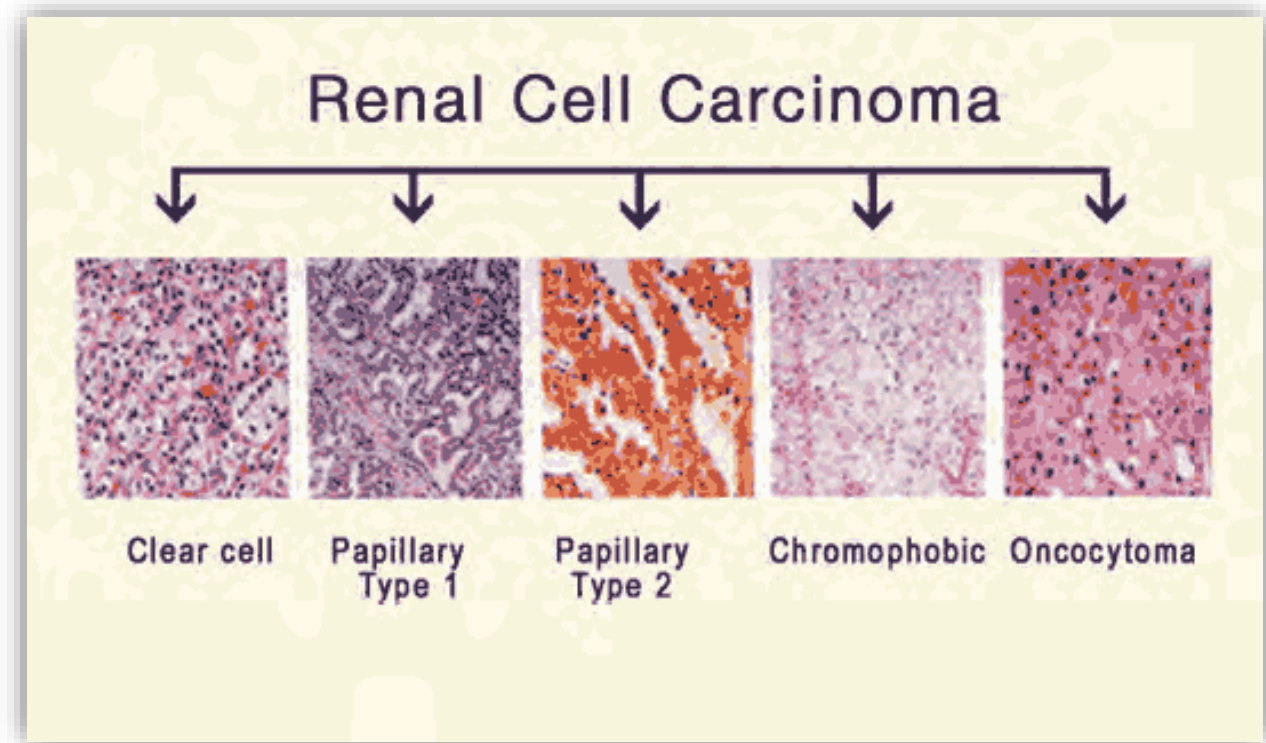
Tipo histológico	Características histológicas	Presentación clínica
CROMÓFOBO	Típicamente muestra hojas de células separadas por septos incompletos. La presencia de células con núcleos arrugados, halos perinucleares y membranas celulares prominentes a menudo ayuda en este diagnóstico. La inmunquímica puede ser útil para distinguir la célula clara RCC (anhidrasa carbónica IX fuerte, difusa y con un patrón membranoso; CD10, antígeno de RCC, y positivo de la vimentina) y RCC cromóforo (positivo del c-KIT y de la citoqueratina 7). El carcinoma cromóforo puede también entrar en el diagnóstico diferencial del tumor renal con las células eosinófilos predominantes ⁽¹⁴⁾ .	Generalmente se diagnostica en la 6ta década de la vida. Su incidencia es igual en ambos sexos, el 86% se diagnostican en etapas I y II. La invasión a la vena cava se presenta Sólo, en menos del 5% de los CCR. Las metástasis se encuentran en 6% de los pacientes, y los lugares más frecuentes son el hígado (39%) y el pulmón (36%), es un tumor con sobrevida libre de enfermedad a cinco años, superior al 83%. La mayoría de estos tumores son asintomáticos y son detectados de forma incidental, ocasionalmente se pueden presentar como una manifestación del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) ⁽¹⁵⁾ .
PAPILAR	Son generalmente grado bajo (grado 1 o 2 de ISUP), y un grado más alto debe sugerir otros subtipos en la diagnóstico diferencial. La citología típica es de células cuboidales o columnares con citoplasma claro y núcleos uniformemente dispuestos	Descrita por primera vez en riñones con enfermedad renal en estadio terminal, este tumor sigue un curso indolente, y no se ha divulgado ninguna metástasis. Muestra un pronóstico mucho mejor. Representa entre el 1% y el

	lejos de la membrana basal (patrón "similar a una tecla de piano") ^(14,15). En estos casos, la inmunohistoquímica puede ayudar en este diagnóstico diferencial basada en la expresión del ck7 y la expresión y el patrón carbónicos IX de la anhidrasa, GATA3 suele ser positivo (76%) en RCC papilar de células claras ⁽¹⁵⁾.	4 %, este tumor se diagnostica generalmente como etapa baja, y son nódulos bien-circunscritos con un tamaño malo de menos de 3.0 cm.
CARCINOMA DE CONDUCTOS COLECTORES	Representa el 1% y consiste en un adenocarcinoma de alto grado. Los criterios diagnósticos son la afectación medular, la morfología tubular predominante, la reacción del estroma desmoplásico, los núcleos de alto grado y la ausencia de otros subtipos de CCR o carcinoma urotelial. Expresa CK7. Un panel útil para el diagnóstico diferencial establecido anteriormente debe incluir SMARCB1/INI-1, citoqueratina 34βE12, GATA3 y p63, OCT4 y FH (12,19). Se consideran un diagnóstico de exclusión que requiere la investigación de la deficiencia de FH, del carcinoma medular y de la diferenciación urotelial (17).	Es una variante infrecuente de tumor renal (1-3%). Estudios previos han sugerido su origen en los conductos colectores, basándose en la localización predominantemente medular del tumor, Típicamente su comportamiento es más agresivo que el de otras formas de carcinoma de células renales, siendo habitualmente diagnosticado en estadios avanzados. Los principales asentamientos de las metástasis son: ganglios linfáticos locales o a distancia, hueso, hígado y pulmón. Radiológicamente suelen ser tumores de localización central con preservación del contorno renal, hipovasculares y mínimo realce con contraste.
CARCINOMA MEDULAR	La mayoría de los resultados distintivos para RCC medular son patrones enquistados, reticulares. Algunos tumores muestran formas puras de crecimiento sólido y similar a una lámina, o morfología rabdoide. Los eritrocitos alterados se observan comúnmente en	Es un cáncer renal demasiado agresivo centrado en la médula renal que se asocia con rasgo o enfermedad de células falciformes, o hemoglobinopatías relacionadas. La morfología es similar a la CDC que muestra arquitecturas tubulares,

	vasos pequeños. La morfología del tumor y la presencia de células falciformes en microvasculatura del tumor o diagnóstico clínica del rasgo o de la enfermedad de la célula de hoz pueden sugerir la diagnosis del carcinoma medular ^(14,17).	papilares e infiltrativas. Los CCR con características típicas del carcinoma medular requieren un rasgo o enfermedad probada de células falciformes por electroforesis de hemoglobina ⁽¹¹⁾
ONCOCITOMA	Es el prototipo de neoplasia compuesto por células con abundante citoplasma eosinófilo que puede crecer en nidos, alvéolos y túbulos. Típicamente, estos tumores son gruesos marrones con una cicatriz fibrosa o mixoide central. Las islas de células eosinofílicas dentro del estroma fibroso son características se caracterizan por núcleos redondos con contornos regulares y pequeños nucleolos visibles, así como atipia degenerativa. Los criterios de exclusión son crecimiento papilar, células claras fuera de áreas de la cicatriz fibrosa, y necrosis. La atención a la formación papilar verdadera es importante porque debe incitar la consideración de tumores malos (14).	Comprende entre el 4% y el 7% de todos los tumores renales resecados en adultos con incidencia máxima entre los 50 y los 80 años. Muestra especiales características celulares y evolutivas, con posibilidad de metacronicidad, bilateralidad y multifocalidad, además de un difícil diagnóstico diferencial con neoplasias malignas. La edad media de presentación suele estar en torno a los 60 años. Actualmente la forma de diagnóstico más frecuente es la incidental en el curso del estudio de otras patologías. De ser sintomáticos suelen mostrar, con una proporción distinta entre los distintos trabajos: dolor lumbar, síntomas constitucionales, síndrome de Wunderlich, masa en flanco, hipertensión, alteraciones de la función renal y hematuria.

Imagen 1

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE CANCER RENAL



FISIOPATOLOGIA.

Durante la última década, la comprensión de la biología y la fisiopatología del carcinoma de células renales (CCR) ha mejorado de forma significativa. Lo que nos ha ayudado a desarrollar nuevos enfoques terapéuticos hacia el CCR ⁽¹⁸⁾.

La mayoría de los CCR son espontáneos; sin embargo, el estudio de formas hereditarias de CCR de células claras asociadas con la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) identificó la importancia del cromosoma 3 en el CCR. Este cromosoma contiene varios genes asociados con el CCR como VHL, PBRM1, BAP1 y SETD2 ⁽¹⁹⁾.

El gen supresor de tumores VHL es el gen mutado con más frecuencia y su pérdida completa por mecanismos genéticos (mutaciones puntuales, inserciones y deleciones y pérdida de 3p25) y / o epigenéticos (metilación promotora) constituyen el evento de

conducción oncogénico troncal más temprano. VHL es el componente de reconocimiento de sustrato de un complejo de ligasa E3 que ubiquitina HIF1 α y HIF2 α para la degradación mediada por proteasoma. Por tanto, la pérdida de VHL conduce a la acumulación aberrante de proteínas HIF a pesar de un microambiente tisular adecuadamente oxigenado, lo que a su vez da como resultado una activación incontrolada de genes diana HIF, un factor de transcripción que regula varios factores proangiogénicos, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), para su degradación. que regulan la angiogénesis, la glucólisis y la apoptosis ⁽²⁰⁾.

En consecuencia, los tumores de ccRCC humanos son ricos en lípidos y glucógenos, y son altamente vasculares lo que explica por qué los agentes que inhiben principalmente el VEGF y su receptor VEGFR (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib y lenvatinib) son tratamientos efectivos para el ccRCC metastático ⁽²⁰⁾.

PBRM-1 es un gen supresor de tumores cuyo papel es muy importante en la patogénesis de ccRCC. Codifica una proteína llamada BAF180, que es una subunidad del complejo de remodelación de nucleosomas, un grupo complejo de proteínas que controlan la expresión de ciertos genes, aún no está claro cómo BAF180 actúa como una proteína supresora de tumores; sin embargo, se ha demostrado que desempeña un papel en el control del ciclo celular y la senescencia replicativa. La reintroducción de PBRM-1 generalmente produce una detención del ciclo celular. Por lo tanto, un gen PBRM-1 mutado daría lugar a un BAF180 anormal / mal funcionamiento, lo que daría lugar a un crecimiento celular no controlado y una tumorigénesis posterior ⁽¹⁹⁾.

La proteína-1 asociada a BRCA1 (BAP-1) es un gen supresor de tumores localizado en 3p. Se encuentra mutado en aproximadamente el 15% de los casos de ccRCC. Estos tienden a ser más agresivos y con peor pronóstico. BAP-1 desempeña un papel en la supresión de la proliferación celular, mediante la interacción con el factor 1 de la célula huésped (HCF-1). HCF-1 a su vez se une con varios factores de transcripción, lo que resulta en la inhibición de la proliferación celular. La mutación de BAP-1 es incapaz de

interactuar con HCF-1; dando como resultado, pérdida del control de la proliferación celular ⁽¹⁸⁾.

La vía mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) es un potente regulador de la señalización de la vía de señalización PI3K (fosfatidilinositol-3-quinasa)-AKT que también se ha asociado con el CCR y promueve varios procesos tumorogénicos, incluida la estimulación de la angiogénesis a través del aumento de la producción de VEGF. Por tanto, mTOR es un objetivo alternativo para la terapia en el CCR. Por el contrario, las mutaciones de MTOR en ccRCC generalmente tienen un sentido erróneo y se activan funcionalmente lo que podría explicar la razón por la cual los inhibidores de la vía mTOR, incluidos everolimus y temsirolimus, son efectivos ⁽¹⁾.

Finalmente, el papel del sistema inmunitario con su componente citotóxico desempeña un papel vital en el reconocimiento y rechazo de varios tipos diferentes de cáncer, incluido el CCR. Para sobrevivir a la respuesta inmune, las células tumorales desarrollan proteínas de superficie que les ayudan a combatir las células T citotóxicas. Una de esas vías es la vía de la muerte programada-1 (PD-1) ^(18,19).

El receptor PD-1 es una proteína de la membrana celular presente en la superficie de los linfocitos T citotóxicos (células T CD8). El cual es activado por proteínas de la superficie celular llamadas ligando de muerte programada-1 y -2 (PD-L1 y PD-L2), presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos y ciertas células malignas, la función principal de PD-1, después de ser activado por la unión pd-L1, es suprimir el sistema inmune citotóxico mediante la inducción de la apoptosis del linfocito T citotóxico. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo de anticuerpos que se dirigen y bloquean PD-1 y PD-L1 ⁽¹⁹⁾.

ESTADIFICACIÓN.

Debe utilizarse el sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) 8 de la Unión para el Control Internacional del Cáncer ⁽²⁰⁾.

La información de TNM se combina para asignar una etapa de I-IV, que se correlaciona con el pronóstico. Los pacientes en la etapa I, tienen una supervivencia específica de la enfermedad a cinco años de aproximadamente 80-95%; pacientes en el estadio II tienen una supervivencia de 80% a cinco años. En los pacientes en etapas I-II, la invasión tumoral del sistema colector urinario se asocia con un peor pronóstico y la supervivencia a cinco años es alrededor del 60% en comparación con el más del 90% en aquellos sin invasión. Para los pacientes en estadio III, la supervivencia a 5 años es de 60% aproximadamente. Durante la era de las citoquinas, desde finales de 1980 al 2006, los pacientes en estadio IV tenían una supervivencia menor a 10% a 5 años, con una mediana de supervivencia global de 10 a 15 meses. Sin embargo, con el desarrollo de terapias blanco, este tiempo se ha extendido más allá de 2 años ^(20,21,22).

Tabla 2. TNM.

Tamaño del tumor	
T1	T1 = tumor que mide ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
	T1a = tumor que mide ≤ 4 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
	T1b = tumor que mide > 4 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
T2	T2 = tumor que mide > 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
	T2a = tumor que mide > 7 cm, pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
	T2b = tumor que mide > 10 cm y se limita al riñón.
T3	T3 = tumor con diseminación a las venas principales o los tejidos periféricos, pero no llega a la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota.
	T3a = tumor con diseminación a la vena renal o sus ramas segmentarias, invasión del sistema pielocalicial, o invasión de la grasa perirrenal o del seno renal, pero no sobrepasa la fascia de Gerota.
	T3b = tumor con diseminación a la vena cava por debajo del diafragma.

	T3c = tumor con diseminación a la vena cava por encima del diafragma o invasión de la pared de la vena cava.
T4	T4 = tumor con invasión que se extiende más allá de la fascia de Gerota (incluso extensión contigua hasta la glándula suprarrenal ipsilateral).
Ganglios	
NX	ganglios linfáticos regionales no evaluables.
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	metástasis en ganglios linfáticos regionales.
Metástasis	
Mx	Metástasis no evaluables
M0	sin metástasis a distancia.
M1	metástasis a distancia.

AJCC 8VA EDICION

Tabla 3. Etapas clínicas.

Etapas clínicas	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1, N1, M0
	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
	T3, N1, M0
IV	T4, cualquier N, M0
	Cualquier T, cualquier N, M1

AJCC 8VA EDICION

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La mayoría del CCR en etapas iniciales es asintomático, no palpable y se detecta incidentalmente hasta las últimas fases de la enfermedad, más del 50% se detectan de

manera fortuita al utilizar pruebas de imagen. La triada clásica: dolor en fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable, solo se presenta del 6 al 10% de los casos. Aunque el cáncer renal en etapas tempranas es asintomático y sólo en un bajo porcentaje se manifiesta clínicamente, se debe descartar patología renal maligna en el paciente que presente: Dolor en fosa renal, hematuria macroscópica o masa abdominal con o sin factores de riesgo (tabaquismo y obesidad). Otras manifestaciones clínicas inespecíficas motivo de realización de estudios complementarios que pueden generar sospecha de cáncer renal son: Dolor abdominal, Hematuria macroscópica, Masa abdominal palpable, síndromes para neoplásicos (hipertensión arterial, caquexia, pérdida de peso, fiebre, neuro miopatía, amiloidosis, velocidad de sedimentación globular elevada, anemia, disfunción hepática, hipercalcemia, policitemia), síntomas de enfermedad metastásica (dolor óseo, tos persistente, pérdida de peso, adenopatías no regionales, varicocele, edema de extremidades inferiores bilaterales sugestivas de involucro venoso) ^(11,12).

DIAGNÓSTICO.

Los parámetros analíticos evaluados con más frecuencia son creatinina sérica, filtración glomerular, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, LDH y calcemia corregida. En las situaciones siguientes ha de calcularse la función renal bilateral aparte: Cuando la función renal es clínicamente importante, por ejemplo, en pacientes con un tumor en un solo riñón o con tumores bilaterales, cuando la función renal se encuentra comprometida, como indica una concentración sérica elevada de creatinina, en los pacientes con riesgo de futuro deterioro renal por trastornos coexistentes, por ejemplo, diabetes, pielonefritis crónica, enfermedad vasculorrenal, litiasis o poliquistosis renal ^(12,22).

La mayoría de los tumores renales se diagnostican mediante ecografía abdominal o TC realizada por diversas razones ⁽²²⁾.

Tomografía computada (TC) o Resonancia magnética (RM) Estos estudios se utilizan para definir una masa renal. Han de obtenerse imágenes antes y después de la administración de un medio de contraste intravenoso para demostrar la presencia de realce. En la TC, el realce de las masas renales se determina comparando los valores de unidades Hounsfield (UH) obtenidos antes y después de la administración del contraste. Una variación en 20 UH o más es un dato sólido de realce. A fin de optimizar el diagnóstico diferencial y la detección, la evaluación debe incluir imágenes de la fase nefrográfica, ya que esta fase permite una representación óptima de masas renales que normalmente no se realzan en la misma medida que el parénquima renal. La TC abdominal permite diagnosticar cáncer renal y aporta información sobre: Función y morfología del riñón contralateral, extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal, afectación venosa, adenopatías locorregionales, estado de las glándulas suprarrenales y el hígado. La angiografía por TC con contraste abdominal es una herramienta útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre el riego sanguíneo renal. Cuando los resultados de la TC son imprecisos, la RM puede aportar información adicional con el fin de: Demostrar realce en masas renales, investigar una neoplasia maligna localmente avanzada, investigar la presencia de afectación venosa cuando en la TC se aprecia una extensión mal definida de un trombo tumoral en la vena cava inferior ^(11,22).

La RM también está indicada en los pacientes con alergia al contraste intravenoso y en el embarazo sin insuficiencia renal. La evaluación de un trombo tumoral también puede realizarse mediante ecografía Doppler. Otras pruebas complementarias La arteriografía renal y la flebografía de la vena cava inferior sólo tienen una utilidad limitada en el estudio diagnóstico de pacientes seleccionados con cáncer renal. En los pacientes con cualquier signo de disfunción renal ha de contemplarse la práctica de un nefrograma isotópico y una evaluación de la función renal total para optimizar la decisión relativa al tratamiento, por ejemplo, la necesidad de conservar la función renal. Aún no se ha determinado la verdadera utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento de esta patología, de modo que, actualmente, la PET no es una prueba habitual ⁽¹¹⁾.

La TC de tórax es la prueba complementaria más exacta con fines de estadificación torácica. No obstante, como mínimo, ha de efectuarse una radiografía de tórax habitual, como alternativa menos exacta a la TC de tórax, para evaluar la presencia de metástasis. Hay consenso en que la mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo que normalmente no está indicado efectuar una gammagrafía ósea o TC cerebral sistemática. Sin embargo, en caso de estar indicados por síntomas y signos clínicos o analíticos, pueden utilizarse otros procedimientos diagnósticos, tales como gammagrafía ósea, TC o RM ⁽¹²⁾.

EVALUACIÓN DE RIESGOS

El sistema Memorial Sloan Kettering Cáncer Center (MSKCC) fue el estándar de oro para la evaluación del riesgo durante el tratamiento con citoquinas en el CCR metastásico (mRCC) y todavía se utiliza comúnmente. La evaluación de riesgos es útil para orientar la selección del tratamiento. Los pacientes se estratificaron en 3 categorías de riesgo de acuerdo con el número de factores de riesgo: favorable (0 factores), intermedio (1-2 factores) y pobre (3-5 factores), con una mediana de OS correspondiente de 30, 14 y 5 meses, respectivamente.

En la era de la terapia dirigida, el Consorcio Internacional de Bases de Datos mRCC (IMDC) desarrolló un nuevo modelo basado en datos de pacientes que recibieron terapias dirigidas con VEGF. Los criterios del IMDC, informados por Heng et al, identificaron 4 de los 5 factores pronósticos de MSKCC (excepto lactato deshidrogenasa) más 2 factores adicionales (recuento absoluto elevado de neutrófilos y plaquetas). Los factores incluidos:

- a) El estado de rendimiento (PS) de Karnofsky <80%;
- b) nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de lo normal;
- c) tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento <1 año;
- d) calcio corregido por encima del límite superior de lo normal;

- e) plaquetas mayores que el límite superior de lo normal y
- f) neutrófilos mayores que el límite superior de lo normal ⁽²³⁾.

En un estudio poblacional con más de 1000 pacientes que recibieron terapia dirigida de segunda línea para mRCC, la mediana de SG fue de 35,3, 16,6 y 5,4 meses para los grupos de riesgo favorable, riesgo intermedio y bajo. Otros parámetros que también son útiles incluyen el grado del tumor, los antecedentes de nefrectomía y la carga de la enfermedad metastásica, la ubicación de la enfermedad y las comorbilidades ⁽²⁴⁾.

TRATAMIENTO.

La nefrectomía parcial o total cura a la mayoría de los pacientes con ccRCC. Sin embargo, el ccRCC localmente avanzado o metastásico no es susceptible de cirugía sola y representa alrededor del 20 % de los casos recién diagnosticados, mientras que alrededor del 30 % de la enfermedad no metastásica desarrollará metástasis después de la cirugía.

- 1) Tumores T1 (menos de 7 cm): la nefrectomía parcial es el tratamiento de elección. Con una supervivencia específica plazo equivalente para los enfoques mínimamente invasivos, con una tasa ligeramente mayor de recurrencia. La vigilancia activa está indicada en pacientes de edad avanzada con corta esperanza de vida o comorbilidades significativas y tumores renales sólidos de menos de 40 mm.
- 2) Tumores T2 (más de 7 cm): La nefrectomía radical laparoscópica es la opción de tratamiento preferida.
- 3) Tumores T3 y T4 (CCR localmente avanzado): la nefrectomía radical abierta es el tratamiento de elección.

En la era de las citocinas, la nefrectomía citoreductiva (CN) fue recomendada en pacientes con el buen estado funcional. El estudio CARMENA demostró que la CN inicial ya no debería considerarse el estándar de atención en pacientes de riesgo intermedio y pobre de MSKCC con tumores primarios asintomáticos cuando se requiere tratamiento médico. La CN inicial se asocia con la morbilidad y la mortalidad, y no hay ningún

subgrupo en estos estudios en el que este enfoque haya demostrado ser superior. El CN secundario en pacientes con los síntomas locales debido al tumor primario o a las respuestas casi completas a la terapia sistémica sigue siendo una opción ^(22,24).

Los resultados de CARMENA y SURTIME no deben utilizarse para abandonar la CN en pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen, un buen PS y riesgo favorable e intermedio, que son candidatos a la observación inicial. De hecho, ambos ensayos reclutaron pacientes con volúmenes metastásicos medios altos (42% de la carga tumoral total para CARMENA) que necesitaban iniciar sunitinib ⁽²³⁾.

La metastasectomía y otras estrategias de tratamiento locales, incluida la radioterapia de todo el cerebro (WBRT), la radioterapia convencional (RT), la radiocirugía estereotáctica (SRS), la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), CyberKnife RT y la RT hipofraccionada, pueden considerarse y llevarse a cabo para pacientes seleccionados después de una revisión multidisciplinaria. Una revisión sistemática de 16 estudios que incluía a 2350 pacientes intentó identificar la base de pruebas para las estrategias de tratamiento locales de metástasis del CCR. Los resultados apuntan consistentemente hacia un beneficio de la metastasectomía completa para la OS y la CSS, pero hay un sesgo de selección y los resultados deben interpretarse con precaución. No se recomienda ningún tratamiento sistémico después de la metastasectomía ⁽²²⁾.

No se pueden dar pautas generales para identificar los casos a referir para el tratamiento local de metástasis. La selección del paciente se debe discutir en un equipo multidisciplinario. El buen estado funcional, los pacientes oligometástasicos, la enfermedad metacrónica con intervalo libre de enfermedad >2 años, la ausencia de progresión en la terapia sistémica, el grado de Fuhrman bajo o intermedio y la resección completa se han asociado con un resultado favorable después del tratamiento local de las metástasis del CCR ^(12,22).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA EL CCRCC.

Las recomendaciones se refieren principalmente a la histología de células claras, ya que la mayoría de los ensayos pivotaes se han realizado en este subtipo histológico, que representa la mayoría de los pacientes. Además, las recomendaciones se basan en la estratificación del riesgo. El momento adecuado para comenzar la terapia sistémica no está bien definido. Debido al curso indolente de algunos CCR, se debe considerar un período de observación antes de comenzar el tratamiento, especialmente en pacientes con carga tumoral limitada y pocos síntomas ⁽¹⁹⁾.

TERAPIA SISTÉMICA NEOADYUVANTE.

No existen pruebas de grandes ensayos clínicos aleatorios que respalden el uso neoadyuvante de tratamientos sistémicos para reducir la carga tumoral y mejorar los resultados quirúrgicos y la supervivencia general. Sin embargo, el entusiasmo y los éxitos de la inmunoterapia y las terapias dirigidas en la etapa metastásica han convocado una nueva ola de ensayos para el campo neoadyuvante ⁽²⁵⁾.

La justificación de las terapias neoadyuvantes para el CCR se ha implementado con el objetivo de lograr una reducción de la carga metastásica antes de la citorreducción quirúrgica, con el objetivo de mejorar los resultados quirúrgicos y de supervivencia al facilitar la citorreducción quirúrgica y seleccionar a los candidatos que podrían beneficiarse al máximo de la cirugía. Sin embargo, ninguna guía internacional ha aprobado terapias médicas neoadyuvantes hasta ahora en CCR. Potencialmente, la mayor activación de las células T debería ocurrir cuando el tumor todavía está in situ y esto representa la principal justificación para la inmunoterapia neoadyuvante. Esta hipótesis, si está respaldada por ensayos clínicos prospectivos, varios estudios están en curso en el entorno neoadyuvante. Son estudios que evalúan un solo anticuerpo, una combinación de dos anticuerpos o un anticuerpo asociado a otra molécula. Los agentes en estudio son: Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalumab + tremelimumab,

Spartalizumab + Canakinumab, Axitinib +Toripalimab, Axitinib + Avelumab y Sitravatinib + Nivolumab, la mayoría fase I y II ⁽²⁶⁾.

TRATAMIENTO ADYUVANTE.

Históricamente, la elección de terapias probadas en un entorno adyuvante se ha guiado por la evidencia existente de eficacia contra la enfermedad metastásica. Se realizaron varios ensayos adyuvantes con IFN- α e IL 2 así como con otras inmunoterapias, como células tumorales autólogas irradiadas, bacillus Calmette Guerin y proteína de choque térmico derivada de tumor (gp96) pero ninguno logró mejorar la supervivencia libre de enfermedad (DFS) o la supervivencia general (OS).

Actualmente hay 7 grandes ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, controlados con placebo que exploran el papel del tratamiento sistémico adyuvante en el CCR.

ARISER fue el primer estudio que investigó la adyuvancia con girentuximab, un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG11) quimérica contra la anhidrasa carbónica IX. Este estudio de fase 3 aleatorizó a 864 pacientes con pT1b N0M0 ccRCC que se sometieron a nefrectomía parcial o radical para recibir ya sea girentuximab semanal o placebo durante un total de 24 semanas, los que recibieron girentuximab no tuvieron una ventaja significativa en la supervivencia libre de enfermedad (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,97) ni en la SG (HR, 0,99).

El estudio de fase 3 ASSURE en el que se incluyeron 1943 pacientes con tumores de riesgo intermedio o alto (pT1b) con cualquier histología (80 % de células claras) fueron aleatorizados para recibir adyuvancia 1 año con sorafenib 400 mg cada 12 horas, sunitinib 50 mg cada 24 horas o placebo. Se informaron EA de grado 3: hipertensión (17 % y 16 %, respectivamente), síndrome mano-pie (33 % y 15 %, respectivamente) y exantema (15% y 2%, respectivamente); se observaron 5 muertes por toxicidad. No se mostró diferencias significativas en la SLE fue de 5,8 años para sunitinib (HR, 1,02), 6,1 años para sorafenib (HR, 0,97) y 6,6 años para placebo.

El estudio S-TRAC aleatorizó a 615 pacientes con ccRCC de alto riesgo para recibir 1 año de sunitinib 50 mg cada 24 horas o placebo. Se permitieron reducciones o interrupciones de la dosis las cuales ocurrieron en el 34,3 % y el 46,4 % de los pacientes del brazo de sunitinib, respectivamente, en comparación con el 2 % y el 13,2 % de los del brazo de placebo. Los EA de grado 3 y 4 más comunes fueron síndrome mano-pie (16 %), hipertensión (7,8 %) y neutropenia (8,5 %). El análisis de eficacia mostró una diferencia significativa en la mediana de SLE de aproximadamente 1,2 años; 6,8 años en el grupo de sunitinib y de 5,6 años en el grupo de placebo (HR, 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,59). -0,98; p 5,03), ninguno de los grupos alcanzó la mediana de SG. Es una prueba de que el tratamiento adyuvante con un fármaco anti-RCC eficaz puede prolongar la SLE, al menos para pacientes con histología de células claras y un mayor riesgo de recurrencia.

PROTECT un estudio de fase 3 estudio a Pazopanib en pacientes con CCR localmente avanzado posnefrectomía. Un total, de 1538 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir pazopanib 800 mg cada 24 horas o placebo durante 1 año. Hubo diferencias en la SLE del 31 % y el 20 % a favor de los pacientes que recibieron pazopanib 800 mg vs 600 mg (HR, 0,69; IC 95 %, 0,51-0,94) demostraron una asociación positiva entre una mayor concentración de fármaco y una SLE más larga (HR, 0,58; IC del 95 %, 0,42-0,82; P = 0,002). El EA más común que llevó a la interrupción del tratamiento fue la elevación de las transaminasas.

Los resultados de los ensayos SORCE, ATLAS, y EVEREST nos ayudarán a definir mejor el papel de la terapia dirigida en el entorno adyuvante. Los pacientes incluidos en estos ensayos están siendo tratados con sorafenib, axitinib o everolimus durante 3 años, el estudio ATLAS incluye solo aquellos que tienen tumores con subtipo de histología de células claras, mientras que los estudios EVEREST y SORCE incluyen aquellos que tienen tumores con cualquier histología.

VIGILANCIA ACTIVA

Los tumores incidentales se encuentran con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años, un grupo más propenso a los efectos adversos de la cirugía debido a la mayor presencia de comorbilidades. En un examen de una cohorte de 26,618 personas tratadas quirúrgicamente por cáncer de riñón localizado, el beneficio relativo de la terapia se ve notablemente disminuido por causas competitivas de mortalidad en pacientes mayores. Estos datos sugieren que muchos CCR en etapa I temprana a menudo son clínicamente indolentes y que los algoritmos de tratamiento actuales pueden exagerar los beneficios de la cirugía en comparación con estrategias de tratamiento menos agresivas ⁽²⁹⁾.

Los fármacos antiangiogénicos que se dirigen a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como sunitinib, sorafenib y pazopanib, axitinib y bevacizumab, pueden producir respuestas objetivas y extender la supervivencia libre de progresión y general, aunque estos medicamentos se consideran estándar de atención, no son curativos. Además, el control de la enfermedad requiere una terapia crónica y, por lo tanto, los beneficios deben sopesarse frente a la carga general del tratamiento, incluida la toxicidad, el compromiso de tiempo y el costo ^(29, 30).

En pacientes con mRCC y crecimiento indolente, se ha descrito como alternativa la vigilancia activa. Se publicó un análisis retrospectivo de 12 años de 58 pacientes con CCRm que se sometieron a vigilancia activa. Con una mediana de seguimiento de 31,4 meses, el 83 % de los pacientes tenían enfermedad estable, la mediana del tiempo hasta la progresión superó 1 año, y la mediana de supervivencia no se alcanzó. Se identificó que un estado funcional <100 %, metástasis hepáticas y un tiempo más corto desde el diagnóstico hasta la enfermedad metastásica como factores predictivos de un tiempo más corto hasta la progresión ⁽³¹⁾.

Los hallazgos de estos estudios respaldan la vigilancia como una estrategia exitosa en algunos pacientes con CCR avanzado, especialmente aquellos que tienen menos factores pronósticos adversos, carga tumoral baja, sitios de metástasis en órganos limitados, sin afectación visceral y ausencia de síntomas de la enfermedad ⁽³⁰⁾.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.

Tras el descubrimiento de las mutaciones de VHL y la activación de VEGF, PDGF y otros genes implicados en la angiogénesis, el crecimiento celular y la supervivencia, se han desarrollado con éxito varias terapias dirigidas que han mejorado los resultados clínicos de los pacientes con mRCC ^(31, 32).

Los fármacos TKI de molécula pequeña y multiobjetivo contra los receptores de VEGF (VEGFR), los receptores de PDGF (PDGFR) y otras quinasas (sunitinib y pazopanib); el anticuerpo monoclonal que inhibe el VEGF (bevacizumab); y el inhibidor de mTOR temsirolimus para el grupo de alto riesgo son las opciones recomendadas para pacientes con CCRm sin tratamiento previo con histología predominantemente de células claras, con nivel de evidencia I. Todas las terapias se compararon con la estándar de atención de la época (IFN- α), excepto pazopanib, que tras haber mostrado superioridad frente a placebo, se comparó con sunitinib en 2 estudios fase 3, COMPARZ y PISCES ⁽³²⁾.

Sunitinib fue aprobado por la FDA para la terapia de primera línea de ccRCC en enero de 2006 seguido de pazopanib en octubre de 2009 ⁽³³⁾.

Sunitinib ha sido durante mucho tiempo la terapia estándar de primera línea para mRCC. Es un TKI oral múltiple que incluye los de c-kit, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β . Sunitinib introdujo una nueva era con un aumento de dos veces en la SG en comparación con los controles históricos tratados con citocinas. La introducción de ICI ha cambiado el paradigma de tratamiento en 1ª línea en mRCC. Actualmente, Sunitinib se recomienda como terapia alternativa de primera línea para pacientes que no pueden recibir las combinaciones de pembrolizumab-axitinib o nivolumab-ipilimumab. Debe subrayarse que los análisis de subgrupos del estudio KEYNOTE 426 que compararon pembrolizumab/axitinib vs. Sunitinib no ha confirmado la superioridad de la combinación entre los pacientes de riesgo favorable de IMDC. Por lo tanto, aún no se ha definido el papel de la monoterapia con TKI en este subgrupo ⁽³⁴⁾.

Pazopanib es un inhibidor multicinasa de molécula pequeña oral que inhibe principalmente VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, PDGFR- α y PDGFR- β , y el c-kit del

receptor del factor de células madre. En un ensayo de fase III, en un grupo de pacientes formado por casos sin tratamiento previo y casos previamente tratados con terapia con citocinas, se comparó pazopanib con placebo en una aleatorización 2:1. El estudio cumplió con su criterio principal de valoración proporcionando una mediana de SLP de 9,2 meses durante 4,2 meses a favor de Pazopanib, y también mostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en la SG, atribuida al cruce temprano y extenso del grupo placebo al grupo de Pazopanib ^(33,34).

El ensayo de no inferioridad COMPARZ, demostró no inferioridad en SLP con SG similar en todos los grupos de riesgo de IMDC. Sin embargo, con diferencias en los resultados de SG entre los grupos de IMDC: riesgo favorable a los 42,5 y 43,6 meses, riesgo intermedio a los 26,9 y 26,1 meses, y riesgo pobre a los 9,9 y 7,7 meses, respectivamente. Los pacientes requirieron reducciones de dosis frecuentes (44%-51%) y discontinuación (20%-24%) debido a efectos adversos con hipertensión de grado 3-4 similar (15%). Se observaron diferencias en evento adversos con pazopanib demostrando tasas más altas de anomalías de la función hepática y sunitinib tasas más altas de fatiga, disestesia palmar-plantar y citopenias ⁽³⁴⁾.

El ensayo cruzado secuencial PISCES de fase 3b demostró una preferencia significativa de los pacientes por pazopanib sobre sunitinib, y la calidad de vida y la seguridad se identificaron como factores de influencia significativos. La mediana de SLP mejoró de 5,5 a 11 meses, y la mediana de SG mejoró de 23 a 26 meses, a favor de los brazos experimentales ⁽³³⁾.

La eficacia tanto de sunitinib como de pazopanib ha sido confirmada por estudios de evidencia del mundo real, y estos dos TKIs son actualmente los tratamientos más utilizados en pacientes de riesgo bueno e intermedio ^(33,34).

OTRAS OPCIONES.

Axitinib es un TKI oral de tercera generación y un potente inhibidor de VEGFR con una afinidad 10 veces mayor que otros TKI. Es bien tolerado y demuestra un perfil de toxicidad manejable consistente con los eventos adversos esperados de los VEGFR-TKI. El ensayo fase III AXIS mostró superioridad frente a Sorafenib en segunda línea, pero no

pudo probar su superioridad en primera línea. Por lo tanto, la monoterapia con axitinib está actualmente aprobada para el tratamiento del CCR avanzado, después del fracaso de una terapia sistémica previa ⁽³⁵⁾.

Cabozantinib es un TKI múlticinasas, que incluye MET, VEGFR y AXL. MET y AXL suelen estar regulados positivamente en RCC, como resultado de la inactivación de VHL, mientras que MET también está implicado en el desarrollo de resistencia a las terapias dirigidas a VEGF, como se manifiesta en modelos preclínicos. La actividad de Cabozantinib en RCC se demostró inicialmente en un estudio de un solo brazo, donde se observaron respuestas objetivas y control de la enfermedad en pacientes resistentes a los inhibidores de VEGFR y mTOR. En un ensayo fase III aleatorizado y abierto que siguió, se comparó cabozantinib con everolimus en pacientes con ccRCC que habían progresado después de al menos una línea de terapia dirigida al VEGFR. El ensayo demostró un beneficio significativo en la SLP de cabozantinib (7,4 frente a 3,8 meses). En el ensayo aleatorizado de fase II CABOSUN, Cabozantinib demostró ser superior a Sunitinib como terapia inicial en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico de riesgo intermedio o alto. Con base en estos dos ensayos, Cabozantinib obtuvo la aprobación para el tratamiento de mRCC en primera línea en pacientes sin tratamiento previo con tumores de riesgo intermedio o alto, y en líneas de terapia posteriores, luego de una terapia previa dirigida a VEGF ^(35,36).

Aunque el inhibidor de mTOR temsirolimus se aprobó como tratamiento de primera línea para pacientes con CCR de riesgo intermedio y alto en función de su superioridad sobre el interferón en el ensayo Global ARCC, el ensayo RECORD-3 mostró posteriormente que el inhibidor de mTOR oral everolimus era inferior a sunitinib en todos los niveles. todos los grupos de riesgo de IMDC. Como consecuencia, el uso del inhibidor de mTOR se ha relegado a una segunda o posterior línea de terapia, particularmente en pacientes con tumores que muestran mutaciones en la vía PI3K, MTOR, TSC o en combinación con VEGFR TKI como lenvatinib ⁽³⁶⁾.

El estudio CLEAR de fase 3 en pacientes con ccRCC de todos los riesgos comparó sunitinib de primera línea con lenvatinib/everolimus o lenvatinib/pembrolizumab. El estudio cumplió su criterio principal de valoración de SLP según el IRC para

lenvatinib/everolimus en comparación con sunitinib (HR = 0,65; IC del 95 %: 0,53-0,80). A pesar de este beneficio de SLP con mayores tasas de ORR (54 % frente a 36 %) y RC (10 % frente a 4 %), no hubo diferencias en la supervivencia general (HR = 1,15; IC del 95 %: 0,88-1,50). Estos resultados sugieren que la inhibición de FGFR de lenvatinib o la adición de inhibición de mTOR con everolimus pueden conducir a una respuesta antitumoral inicial mejorada; sin embargo, este beneficio puede comprometer la eficacia de la terapia posterior, lo que limita el impacto de este régimen en la SG. Sin embargo, se asoció con reducción de dosis frecuente ⁽³⁵⁾.

La terapia antiangiogénica con TKI mejoró mucho los resultados de los pacientes con ccRCC metastásico en relación con las terapias basadas en citoquinas. A pesar de las mejoras consistentes en ORR y PFS, estos regímenes no fueron curativos. Los pacientes inevitablemente experimentaron una progresión de la enfermedad que requirió un cambio secuencial a una terapia diferente, a menudo otro VEGFR TKI o un inhibidor de mTOR. Estos agentes sucesivos aumentaron la incidencia acumulada de efectos adversos fuera del objetivo, lo que afectó la calidad de vida y contribuyó con una toxicidad financiera sustancial con el tiempo. Como tal, el papel actual de la monoterapia antiangiogénica con TKI se limita a pacientes que no pueden recibir terapia con ICI debido a una enfermedad autoinmune activa o altas dosis de esteroides para metástasis en el sistema nervioso central ^(34,35).

TERAPIAS CON INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS.

La evidencia inicial de inmunogenicidad en el RCC se demostró en terapias basadas en citocinas con dosis altas de interleucina 2 e IFN α , que mostraron respuestas completas y duraderas en pequeños subgrupos de pacientes. La capacidad de inducir una respuesta inmunitaria adaptativa depende de varios aspectos, como la antigenicidad tumoral, la extensión del infiltrado de células inmunitarias y los aspectos inmunomoduladores dentro del microambiente tumoral. Los tumores ccRCC se caracterizan por abundantes infiltrados de leucocitos de células T CD8+ y CD4+, así como macrófagos y neutrófilos derivados de mieloides. Los tumores con abundancia de

células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y leucocitos polimorfonucleares se han asociado con un mayor grado tumoral y una supervivencia general más corta ⁽³⁶⁾.

Los inhibidores de puntos de control son anticuerpos monoclonales que bloquean la modulación fisiológica o mediada por células tumorales de la inmunidad celular, restaurando así la respuesta inmunitaria mediada por células T citotóxicas específicas de antígeno. Dos puntos de control críticos incluyen interacciones entre el receptor CTLA y sus ligandos CD80/86 en células presentadoras de antígenos típicamente en órganos inmunes periféricos y el receptor PD-1 y sus ligandos PD-L1/L2 en el microambiente tumoral. La unión de CTLA-4 a su ligando CD80/86 inhibe la activación de las células T. La inhibición terapéutica de esta interacción con el inhibidor de CTLA-4 ipilimumab conduce al aumento de la activación de células T y la proliferación de subconjuntos de células T]. En el microambiente tumoral, las células tumorales e inmunitarias pueden regular al alza los ligandos PD-L1/L2 que se unen al receptor PD-1 en las células T reactivas del tumor, lo que conduce a la supresión de la actividad de las células T. La inhibición de esta interacción con anticuerpos PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) o anticuerpos PD-L1 (avelumab, atezolizumab) restaura la actividad de las células T citotóxicas y la producción de citocinas de células T colaboradoras ^(36,37).

Nivolumab es un anticuerpo inhibidor del punto de control inmunitario IgG4 PD-1 completamente humano, se expresa en las células T activadas, y sus ligandos PDL1/L2, que se expresan en las células inmunitarias y las células tumorales. Después de que un ensayo de fase 2 en pacientes previamente tratados con mRCC demostró una ORR del 20-22 % y una SG de 18,2 - 25,5 meses, Nivolumab se comparó con everolimus en el ensayo de fase III CheckMate 025 en pacientes con ccRCC que habían recibido uno o dos líneas de terapias antiangiogénicas. La mediana de SG se prolongó significativamente con Nivolumab: 25,0 meses para Nivolumab vs.19,6 meses para everolimus. Las curvas de OS se separaron temprano y el estudio también demostró una mayor tasa de respuestas objetivas en el brazo de NIVO, y muchas de ellas fueron duraderas. El beneficio de Nivolumab fue consistente, independientemente de la puntuación pronóstica de MSKCC, la cantidad de terapias antiangiogénicas previas, la región geográfica y la expresión de PD-L1. Como resultado, la monoterapia con

nivolumab se recomienda como agente preferido para el tratamiento después de la falla de anti-VEGF/VEGFR ⁽³⁷⁾.

COMBINACIONES.

Lenvatinib- everolimus: Lenvatinib es un TKI multidirigido oral de VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR β , RET y KIT. Aunque las estrategias de combinación anteriores de los inhibidores de mTOR Everolimus y Temsirolimus con TKI no produjeron resultados alentadores, En un ensayo aleatorizado de fase II en segunda línea, la combinación fue superior en términos de SG, SLP y ORR sobre everolimus, mientras que la monoterapia con lenvatinib no logró producir un beneficio en la SG. La combinación obtuvo la aprobación de para el tratamiento del mRCC después de una terapia previa con TKI ^(37,38).

Pembrolizumab-axitinib: El estudio KEYNOTE 426 de fase III evaluó la eficacia de la combinación frente a la monoterapia con sunitinib en pacientes sin tratamiento previo con CCR avanzado o metastásico. En el análisis intermedio, cumplió con sus dos criterios de valoración principales. Después de una mediana de seguimiento de 12,8 meses, el porcentaje estimado de pacientes que estaban vivos a los 12 meses fue del 89,9 % en el grupo de pembrolizumab-axitinib y del 78,3 % en el grupo de sunitinib y mPFS fue de 15,1 meses en el grupo de combinación y de 11,1 meses en el del grupo Sunitinib. El beneficio de SLP se observó en todas las categorías de riesgo de IMDC y fue consistente, independientemente de la expresión de PD-L1. Estos resultados condujeron a la aprobación del régimen como una opción terapéutica de primera línea. Es importante destacar que la tasa de respuesta completa (RC) superó el 10 % entre los pacientes con riesgo favorable, en un análisis posterior a la publicación principal ^(36,38, 39).

Nivolumab/ipilimumab: Ipilimumab, un mAb anti-CTLA-4 totalmente humano, se probó en el ensayo aleatorizado, abierto, de fase III Checkmate 214, frente a Sunitinib, en pacientes sin tratamiento previo con CCR avanzado o metastásico. El ensayo cumplió con sus criterios de valoración primarios, con la combinación que produjo tasas de

supervivencia superiores a 12 y 18 meses, ORR y mOS en pacientes con riesgo intermedio y bajo de IMDC. La tasa de RC también superó el 10% con esta combinación. Es importante destacar que Sunitinib logró mejores resultados en un análisis exploratorio de pacientes con riesgo favorable. La combinación de Nivolumab/Ipilimumab obtuvo la aprobación para el tratamiento del CCR avanzado o metastásico de riesgo intermedio o alto, no tratado previamente ⁽³⁹⁾.

Avelumab/axitinib: Avelumab es un mAb IgG1 dirigido a PD-L1. Su combinación con Axitinib se evaluó en el ensayo de fase III JAVELIN Renal 101 de la combinación contra Sunitinib en pacientes con CCRm sin tratamiento previo. El ensayo logró producir un beneficio de SLP estadísticamente significativo tanto en pacientes con PDL1(+) como en la población general. Entre los 560 pacientes con tumores positivos para PD-L1 (63,2 %), la SLPm fue de 13,8 meses con Avelumab más Axitinib, en comparación con 7,2 meses con Sunitinib. En la población general, la SLPm fue de 13,8 meses, en comparación con 8,4 meses con Sunitinib ⁽³⁷⁾.

Atezolizumab/bevacizumab: El ensayo aleatorizado de fase III IMmotion 151. Este ensayo tuvo éxito en su criterio de valoración co-primario de mejora de la SLP en pacientes positivos para PD-L1, con una SLPm de 11,2 meses con la combinación frente a 7,7 meses con sunitinib ($P=0,02$). Sin embargo, debido a la falta de resultados OS favorables, es dudoso que se prosiga con el desarrollo de esta combinación ⁽³⁸⁾.

Nivolumab/Cabozantinib: Los resultados de un ensayo aleatorizado de fase III que comparó la combinación de Nivolumab / Cabozantinib versus Sunitinib demostrando superioridad frente a Sunitinib en cuanto a SLP, SG y tasa de respuesta. Hubo un beneficio constante de la combinación sobre Sunitinib en numerosos subgrupos, incluidos la edad, el sexo, la expresión de PD-L1, las metástasis óseas, el grupo de riesgo de IMDC y la región del mundo ⁽³⁹⁾.

El objetivo fue determinar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer renal de células claras metastásicos tratados con sunitinib o pazopanib en el Hospital de Especialidades de Puebla, en el periodo comprendido entre 2015 y 2021.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer renal de células claras convencionales es una patología heterogénea con incidencia variable en diferentes partes del mundo, la cual se ha visto duplicada en las últimas décadas, representando un problema de salud pública.

Por la experiencia clínica se sabe que aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer renal células claras se diagnostican en etapas avanzadas y hasta el 35% desarrollaran metástasis a distancia que pueden ser fatales, sin embargo, hasta este momento casi todos los agentes en adyuvancia no han demostrado beneficio franco, por lo que el tratamiento queda reservado con intención paliativa.

Antes de 2005 se utilizaban citocinas las cuales se caracterizan por ser muy tóxicas y realmente con poco beneficio, fue hasta 2006 que se introdujeron los inhibidores de la tirosin quinasa. Existen estudios clínicos fase II y III en los que se comparó la eficacia de los inhibidores de la tirosin quinasa contra la terapia estándar previa basada en citocinas, con beneficio en la supervivencia libre de progresión, en la sobrevida global y en la calidad de vida de los pacientes. Por lo cual se demostró que el tratamiento sistémico basado en los mismos, se ha convertido en el pilar del tratamiento en pacientes en contexto metastásico.

La información obtenida de este protocolo de investigación en el hospital de especialidades de Puebla busca aportar información epidemiológica y estadística en la población mexicana atendida.

Pregunta a investigar:

¿Cuál será la supervivencia libre de enfermedad y qué impacto tiene en el estado funcional en pacientes con cáncer renal de células claras metastásicos tratados con tirosina quinasa de primera línea Sunitinib o Pazopanib en un hospital de tercer nivel en el periodo comprendido entre 2015 y 2021?

3. JUSTIFICACIÓN.

Von Hippel Lindau (VHL) es un gen supresor de tumores que desempeña un papel fundamental en el desarrollo del cáncer renal de células claras (ccRCC); Una de sus principales funciones es regular los niveles de varias proteínas intracelulares, como el factor 1 alfa e 2 alfa inducibles por hipoxia (HIF1A y HIF2A), cuando se unen entre sí, sirven como factores de transcripción al unirse al ADN, lo que resulta en una regulación al alza del ARN mensajero (ARNm) que codifica varios factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFB) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGFA). Los cuales juegan un papel vital en el desarrollo de tumores altamente vasculares (como ccRCC). Los fármacos anti angiogénicos se pueden clasificar según tres mecanismos de acción: anticuerpos monoclonales que se unen y agotan el ligando VEGF, anticuerpos monoclonales que se unen al VEGFR y TKI que bloquean el dominio intracelular de VEGFR. Sunitinib y pazopanib, cuyo objetivo es VEGFR, fueron los primeros en ser aprobados para el tratamiento de primera línea de pacientes con mRCC.

En el servicio de Oncología Médica del Hospital de Especialidades Puebla, tiene una población importante de pacientes con cáncer renal, sin embargo, no contamos con un registro de los pacientes en contexto metastásico en nuestra institución, ni con un estudio que determine el periodo libre de enfermedad de los pacientes que han recibido el tratamiento.

El presente estudio permitirá conocer el beneficio clínico en los pacientes con el diagnóstico de cáncer renal de células claras EC IV, tratados con inhibidores de la tirosin quinasa dentro de la institución, de los cuales contamos con aprobación en primera línea de 2 opciones: Sunitinib y Pazopanib. Por tratarse de pacientes que se encuentran en contexto metastásico, la intención del tratamiento es paliativo y nuestros objetivos son prolongar el tiempo de supervivencia, retrasar la progresión de la enfermedad y sobre todo ofrecer calidad de vida a los pacientes sometidos al tratamiento.

Cobra relevancia realizar este análisis puesto que es una patología relativamente frecuente en este medio y por qué en la práctica diaria se han observado pacientes que han sobrepasado la sobrevida esperada solo con la primera línea de tratamiento demostrando la importancia que representan estos tratamientos.

4. MATERIAL Y METODOS

Fue un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional, homodémico. Realizado en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho en el periodo comprendido entre 2015 y 2020, durante el periodo de enero 2015 – diciembre 2020. Se identificaron los casos enviados del servicio de urología referidos como carcinoma renal de células claras metastásico, se integrará una base de datos en Excel, en la cual se le asignó un folio específico para la investigación garantizando de esta manera la confidencialidad de los datos del paciente, se recolectaron los datos por medio de expediente físico y electrónico sobre fecha de autorización de inicio de tratamiento y seguimiento hasta progresión documentada por método de imagen y criterios Recist 1.1 y registro de cambios en la evolución, asimismo se analizó la calidad de vida durante el tratamiento por medio escalas de ECOG o Karnofsky. Posteriormente se realizó el análisis estadístico mediante el sistema SPSS para identificación de medias medianas y desviaciones estándar. Una vez obtenidos los resultados se elaboraron gráficas y se realizó la discusión obteniendo conclusiones para la investigación.

El universo de estudio incluyó pacientes pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social afiliados al Hospital de Especialidades de Puebla, Centro médico nacional General de División Manuel Ávila Camacho entre 2015 y 2020, con diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásicas candidatos a tratamiento con inhibidor de la tirosin quinasa (Sunitinib o Pazopanib).

Los criterios de inclusión fueron: Derechohabientes pacientes del instituto mexicano del seguro social afiliados al hospital de especialidades de Puebla Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho entre 2015 y 2020, Pacientes de sexo masculino y femenino, Pacientes con edad comprendida de 18 años en adelante, Pacientes con diagnóstico de cáncer renal etapa clínica IV, Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma células renales variante células claras convencional, Pacientes con un estado funcional por Karnofsky (KPS) en un rango de 80-100, ECOG 0-2.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con otros estadios clínicos que no sean etapa clínica IV, Pacientes con diagnóstico histopatológico diferente al referido previamente, Pacientes con un estado funcional por Karnofsky (KPS) menor a 80 o ECOG mayor a 2, Pacientes con otro esquema de tratamiento sistémico, Pacientes pediátricos (menores de 18 años) y esquema de tratamiento con tirosina quinasa recibido en un periodo menor a 4 meses.

Los criterios de eliminación fueron: Pacientes con expediente incompleto, pacientes sin confirmación histopatológica de cáncer renal de células claras y pacientes sin enfermedad metastásica documentada por método de imagen.

Debido a la rareza de la patología el muestreo se realizó a conveniencia incluyendo a todos los pacientes que se identificaron con las características previamente descritas.

El tamaño de la muestra incluyó a todos el paciente diagnosticado con Cáncer renal de células claras etapa clínica IV, que cumpla con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, en el periodo de enero 2015 – diciembre 2020, del Hospital de Especialidades de Puebla, Centro médico nacional general de división Manuel Ávila Camacho.

Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de cáncer renal y posteriormente se recabaron los números de afiliación y se analizaron expedientes clínicos en físico y electrónico de aquellos pacientes que presentaron el diagnóstico de cáncer renal de células claras EC IV que fueron autorizados a recibir inhibidores de tirosin quinasa en primera línea y se recopiló la información en hojas de recolección para poder realizar el análisis.

El análisis de datos fue con los datos obtenidos de las tablas de contingencia de 2 x 2 para asociación estadística del tratamiento y la supervivencia libre de progresión, así como de la calidad de vida asociada al estado funcional. Se procesaron en el programa estadístico SPSS y Excel. Las variables numéricas se describieron con la media y desviación estándar o la mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se describieron en frecuencias y/o porcentajes. Para estudiar la relación entre las variables que cumplieron criterios de normalidad, se utilizaron la T-Student y Anova para comparar las variables cuantitativas con cualitativas, y X² para las variables categóricas. En las variables que no cumplieron con los criterios de normalidad se utilizaron las pruebas no

paramétricas U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis para comparar las variables cuantitativas con cualitativas. Para evaluar la supervivencia libre de progresión en la población se elaboró mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideró asociaciones estadísticamente significativas a aquellas cuyo valor p sea menor de 0.05.

Los recursos humanos fueron el investigador principal y los asesores expertos y los recursos materiales los expedientes clínicos, hojas de recolección de datos y la papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico, los recursos financieros los propios del investigador principal y del Hospital de Especialidades, “Manuel Ávila Camacho”.

La factibilidad en el Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades Puebla, Gral. De división Manuel Ávila Camacho, al ser un centro de referencia estatal, al que se le envían del servicio de urología los pacientes que se identifican con el diagnóstico de cáncer renal en contexto metastásico, asimismo se contó con el recurso aprobado del tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa sunitinib y pazopanib; además, el desarrollo de esta investigación no conllevó una inversión adicional por parte del Instituto. Con estos factores en consideración, la presente investigación fue factible.

Los aspectos éticos se cumplieron ya que todos los pacientes elegibles con histología de células claras y buen estado funcional recibieron el tratamiento de primera línea, los pacientes con mal estado funcional que presentarían más toxicidad que beneficio se llevaron a mejores cuidados de soporte. Se aseguró protección de datos personales según IFAI y se cumplieron los principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, El investigador principal y asociado del presente proyecto declararon no tener ningún conflicto de interés ético, económico, médico o farmacológico en el presente proyecto.

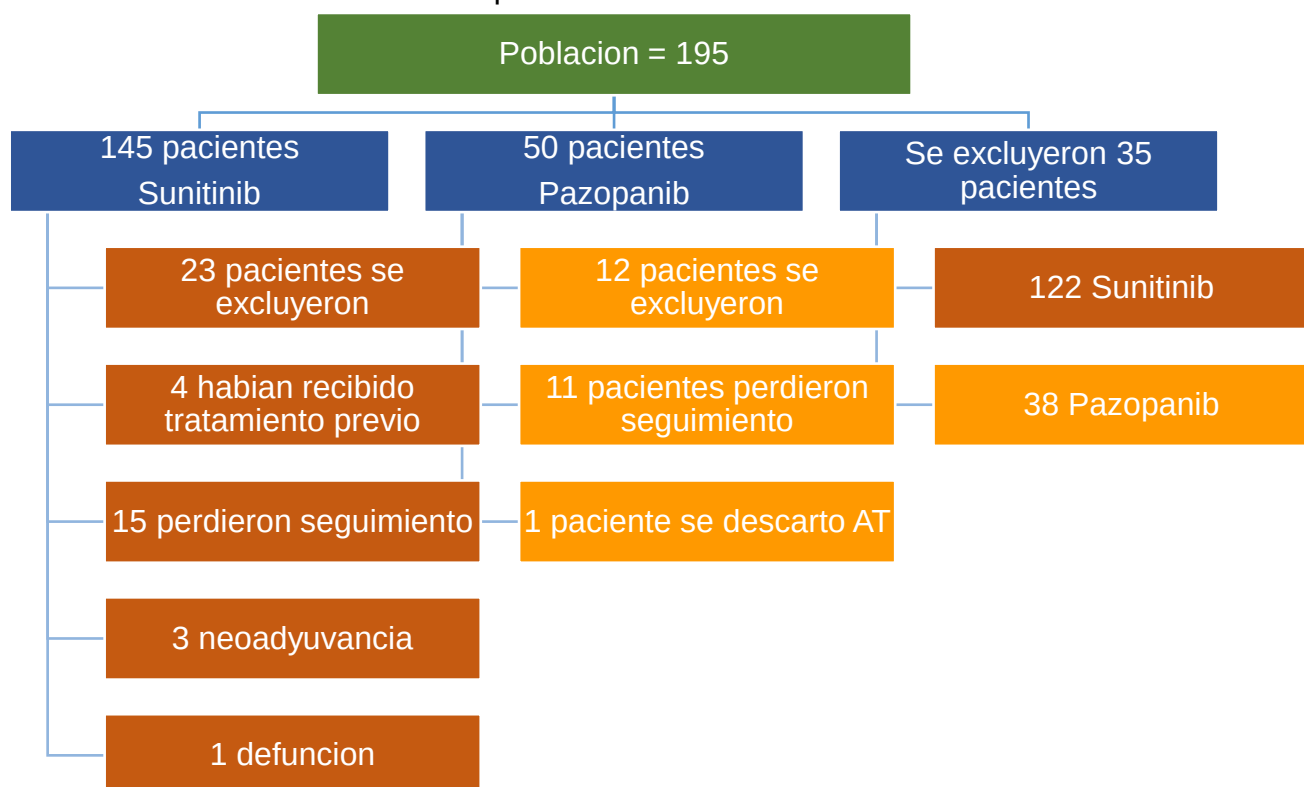
Los objetivos específicos fueron: Determinar la supervivencia libre de progresión y describir el estado funcional de los pacientes con cáncer renal de células claras EC IV tratados con inhibidores de la tirosin quinasa de primera línea Sunitinib y Pazopanib en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro médico nacional general de división Manuel Ávila Camacho en el periodo comprendido entre 2015 y 2020.

5. RESULTADOS.

En el periodo comprendido entre 2015 y 2020 (1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2020) se reunieron 195 casos de pacientes con cáncer renal variedad de células claras que recibieron tratamientos con inhibidores de tirosin quinasa Sunitinib y Pazopanib.

De estos 195 casos se excluyeron un total de 35 pacientes, los cuales durante el análisis del expediente físico y electrónico se determinó que no cumplieron los criterios de inclusión, en el caso de Sunitinib hubo 4 pacientes que habían recibido una primera línea de tratamiento con interferón o quimioterapia, 15 pacientes perdieron seguimiento posterior a la primera cita en que se autorizó el tratamiento, 3 sujetos presentaron respuesta importante tras 4 ciclos y la intención del tratamiento cambio a neoadyuvancia, posterior a la resección quirúrgica quedaron solamente en vigilancia y 1 paciente falleció antes de recibir el tratamiento; en el brazo de Pazopanib se excluyeron 12 pacientes en total, 11 por pérdida de seguimiento (9 por recibir menos de 4 ciclos) y 1 al cual se le descarto la actividad tumoral y se concluyó secuelas de tuberculosis, por lo que se suspendió el tratamiento.

Tabla 4. Características de los pacientes.



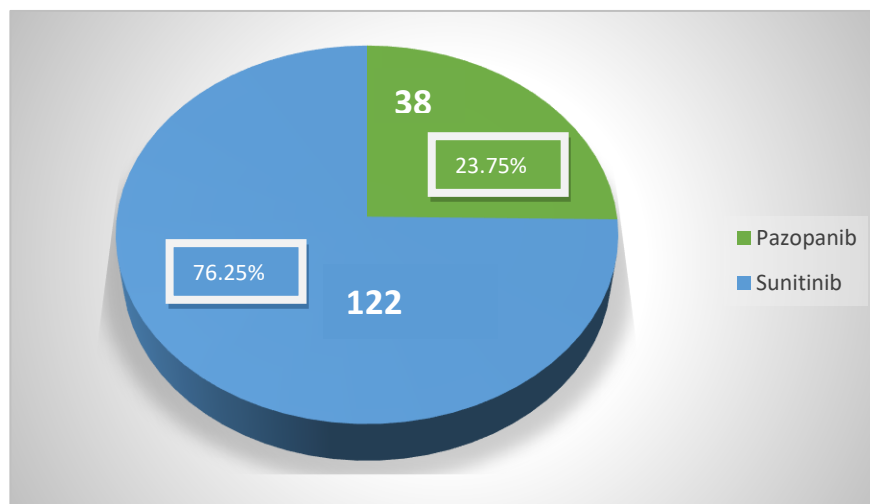
Población de pacientes con cáncer renal de células claras.

Se incluyeron en el análisis un total de 160 pacientes, 122 el brazo de Sunitinib que corresponde a 76.25% y 38 en el brazo de Pazopanib que corresponde al 23.75%. Observándose que el tratamiento con Sunitinib es elegido con mayor frecuencia para la población estudiada (Ver tabla 5 y Gráfica 1).

Tabla 5. Número total de pacientes con cáncer renal células claras.

Número total pacientes	Porcentaje
Sunitinib 122	76.25%
Pazopanib 38	23.75%

Gráfica 1. Número total de pacientes que recibieron Sunitinib vs Pazopanib.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

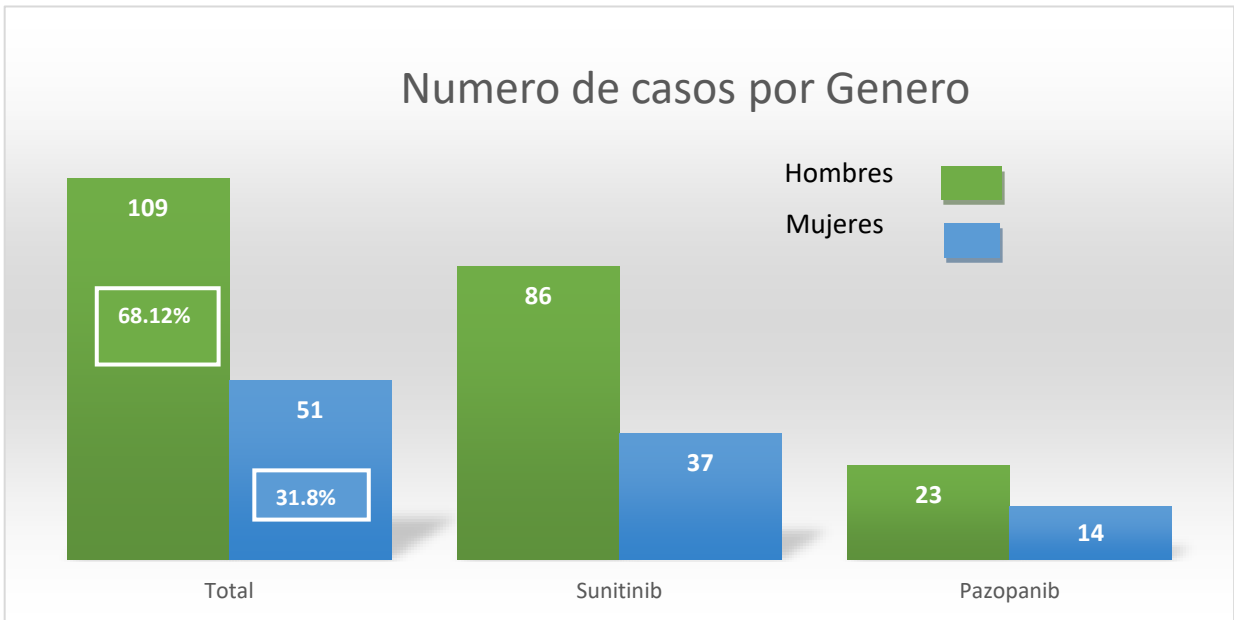
Género de los pacientes con cáncer renal de células claras.

Se aprecia un predominio en el sexo masculino en 109(68.1%) pacientes diagnosticados con cáncer renal de células claras metastásico, con 51 pacientes del sexo femenino que representan el 31.8%. (Tabla 6 y Gráfica 2)

Tabla 6 Género de los pacientes con cáncer de células claras.

Genero	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo en la muestra	Intervalo de confianza 95%
Masculino	109	0.68	68.12%	a/b= 2.13	21.3	0	100+100-0
Femenino	51	0.32	31.87%	b/a= 0.46	4.6	0	100+100-0

Gráfica 2 Género de pacientes con cáncer de células claras.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Rango de edad en pacientes con cáncer de células claras.

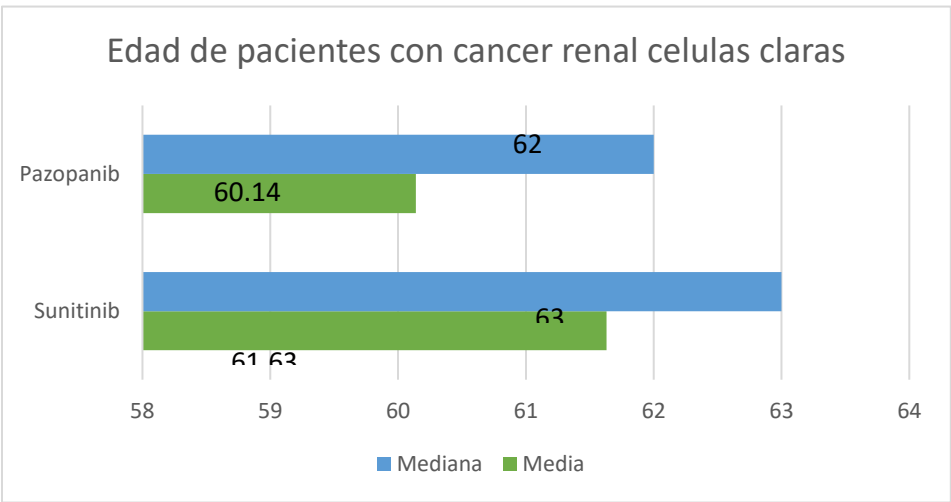
De acuerdo al total de los pacientes se encontró en cuanto a la edad una media de 61.63 años, mediana de 63 y desviación estándar 11.27018897, para la población tratada con Sunitinib. Y en el grupo de Pazopanib media de 60.14, mediana 62 y desviación estándar de 10.70148303 (Ver tabla 7 y gráfica 3).

Tabla 7. Edades de los pacientes con cáncer renal células claras tratados con Sunitinib o Pazopanib.

Medicamento	Número de pacientes	Media	Mediana	DE	Varianza	Coficiente de variabilidad	Mínimo	Máximo
Sunitinib	109	61.63	63	11.27018897	127.017159	18.286	21	85
Pazopanib	51	60.14	62	10.70148303	114.5217391	17.794	45	82

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Edades de pacientes con cáncer renal de células claras en base a tratamiento recibido.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

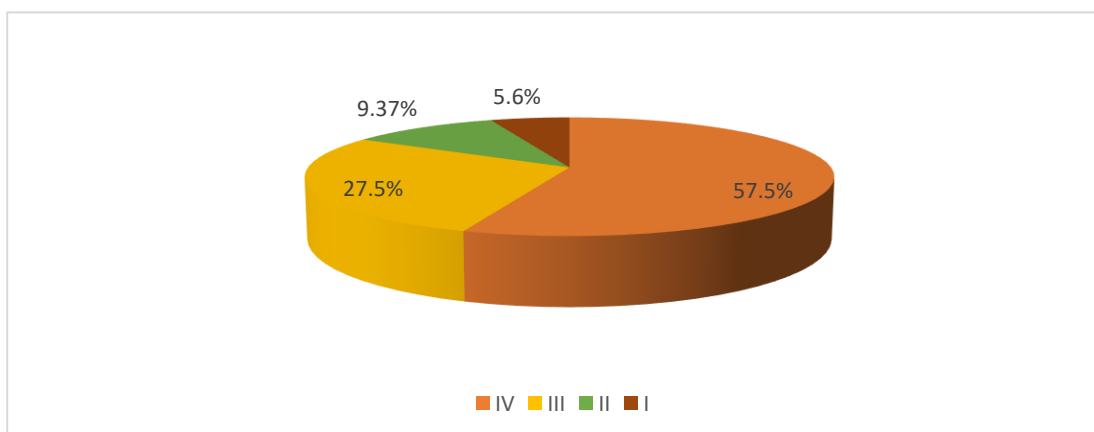
Etapa clínica al diagnóstico con el uso de Sunitinib.

Al diagnóstico la etapa clínica más frecuente fue la etapa clínica IV con un total de 91 casos que corresponde al 57.5% que representa más de la mitad de la población. 44 casos se diagnosticaron en EC III corresponde a 27.5%; 16 en EC II que es el 9.37% y 9 pacientes en EC I que representan 5.62%. La proporción en los casos asignados a cada fármaco es similar. En Sunitinib EC I: 6, EC II: 10, EC III: 30 , EC IV: 63. En Pazopanib EC I 3, EC II: 6, EC III: 14, y EC IV: 28 (ver tabla 8, 9 y 10 y gráfica 4 y 5)

Tabla 8. Etapa clínica al diagnóstico de cáncer renal células claras.

Etapa clínica	Numero de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
I	9	0.05	5.62%	a/b= 0.6 a/c= 0.2 a/d= 0.09	6 2 0.9	1.82	2.053 < 5.62 >9.187
II	15	0.09	9.37%	b/a= 1.66 b/c= 0.34 b/d= 0.16	16.6 3.4 1.6	2.3	4.862 < 9.37 > 13.878
III	44	0.27	27.5%	c/a= 4.8 c/b= 2.9 c/d= 0.47	48 29 4.7	3.53	20.582 < 6.918 > 34.418
IV	92	0.57	57.5%	d/a= 10.2 d/b= 6.13 d/c= 2.09	102 61.3 20.9	3.91	49837 <7.663 > 65.163

Gráfica 4 Etapas clínicas al diagnóstico.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

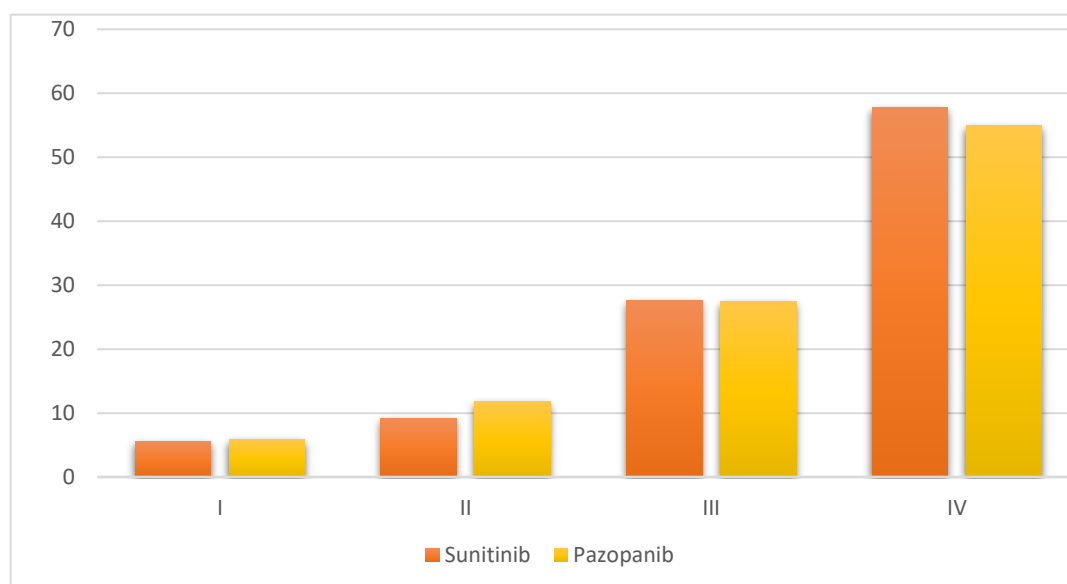
Tabla 9: etapa clínica en pacientes tratados con Sunitinib.

Etapa clínica	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
I	6	0.37	5.5	a/b= 0.6 a/c= 0.2 a/d= 0.095	6 2 0.95	1.50	0.855 < 2.895 > 6.64
II	10	0.62	9.17	b/a= 1.66 b/c= 0.33 b/d= 0.158	16.6 3.3 1.58	1.913	2.5 < 3.749 > 9.99
III	30	0.18	27.52	c/a= 5 c/b= 3 c/d= 0.476	50 30 4.76	3.085	12.72 < 6.03 >24.78
IV	63	0.39	57.79	d/a= 10.5 d/b= 6.3 d/c= 2.1	105 63 21	3.862	31.81 < 7.569 > 46.93

Tabla 10. Etapa clínica en pacientes tratados con pazopanib.

Etapa clínica	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
I	3	0.58	5.88	a/b= 0.5 a/c= 0.214 a/d= 0.107	5 2.1 1.07	1.859	2.24 < 5.88 > 9.52
II	6	0.117	11.76	b/a= 2 b/c= 0.428 b/d= 0.214	20 4.2 2.1	2.54	6.79 < 11.76 > 16.73
III	14	0.27	27.45	c/a= 4.66 c/b= 2.33 c/d= 0.5	46.6 23.3 5	3.527	20.54< 27.45 >34.36
IV	28	0.549	54.9	d/a= 9.33 d/b= 4.66 d/c= 2	93.3 46.6 20	3.93	50.2< 54.9 > 65.6

Grafica 5. Etapas clinica en pacientes tratados con Sunitinib o Pazopanib.



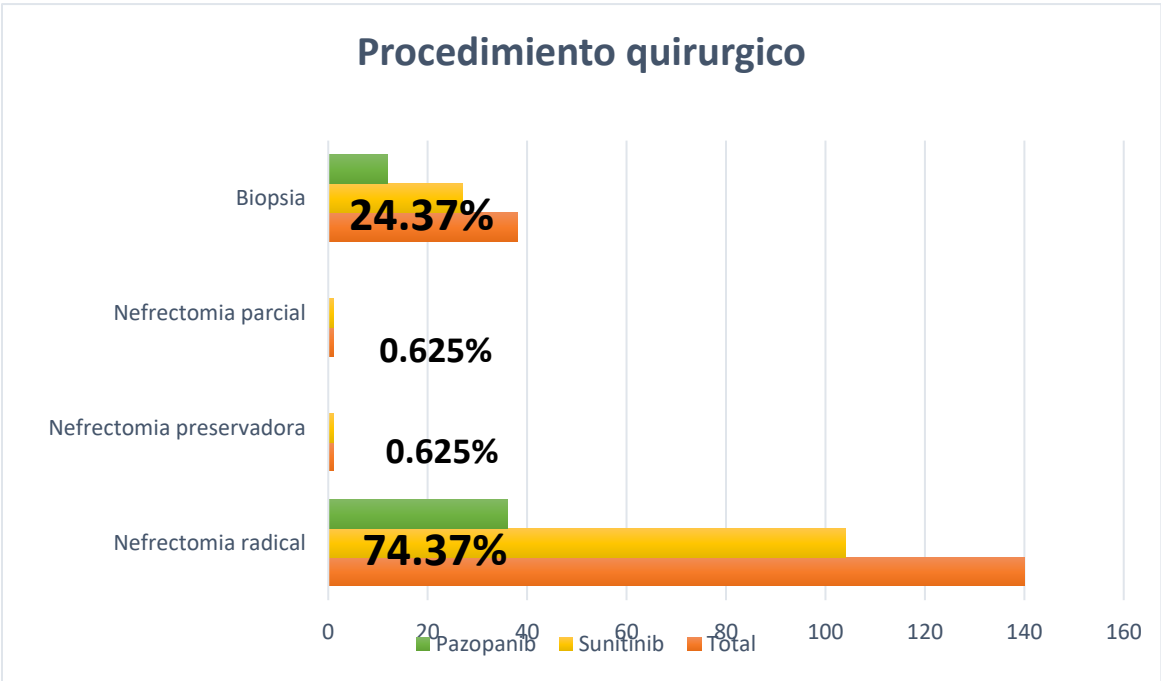
Tipo de cirugía.

De los 160 pacientes incluidos, que recibieron tratamiento quirúrgico uno fue sometido a nefrectomía preservadora de nefronas, uno a nefrectomía parcial, 119 fueron sometidos a nefrectomía radical y 38 pacientes solo a toma de biopsia. (Ver tabla 11 y gráfica 6)

Tabla 11. Tipo de procedimiento quirúrgico.

Tipo de cirugía	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
Nefrectomía preservadora de nefronas	1	0.006	0.625%	a/b=1 a/c=0.008 a/d= 0.025	10 0.08 0.25	0.62	-0.60 < 0.625 > 1.85
Nefrectomía parcial	1	0.006	0.625%	b/a=1 b/c=0.008 b/d=0.025	10 0.08 0.25	0.62	-0.60 < 0.625 > 1.85
Nefrectomía radical	119	0.74	74.37%	c/a= 119 c/b= 119 c/d= 3.05	1190 1190 30.5	3.45	67.608 < 6.762 > >1.132
Toma de biopsia	39	0.24	24.37%	d/a= 39 d/b= 39 d/c= 0.327	390 390 3.27	3.39	17.725 < 6.6444 > 31,014

Gráfica 6. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Sitios de metástasis.

Los sitios de recurrencia en orden de frecuencia fueron: Pulmón con 119 casos, ganglionar con 51 casos siendo frecuentes mediastino y retroperitoneo, hepático con 29 casos, óseo 27 casos, locorregional 14 casos, tejidos blandos 13 casos, SNC 10 casos y en menor frecuencia glándula suprarrenal, páncreas, bazo, globo ocular (Ver tabla 12 y gráfica 7).

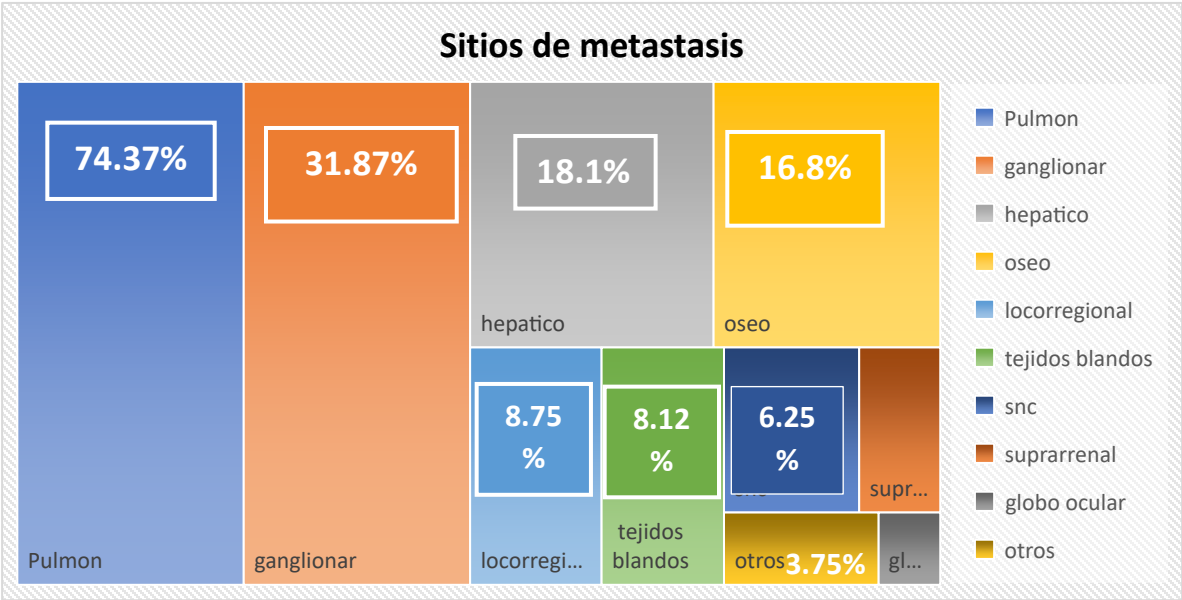
Tabla 12 sitios de actividad tumoral.

Sitio de metástasis	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
a) Pulmón	119	0.74	74.37%	a/b=2.33 a/c= 4.1 a/d= 4.4 a/e= 8.5 a/f= 9.1	23.3 41 44 85 91	3.4515	67.60 < 74.37 > 81.1349

				a/g= 11.9 a/h= 19.8	119 198		
b) Ganglionar	51	0.31	31.87%	b/a= 0.42 b/c= 1,75 b/d= 1,88 b/e= 3.64 b/f= 3.92 b/g= 5.1 b/h= 8.5	4.2 17.5 18.8 36.4 39.2 51 85	3.6837	24.65 < 31.87 > 39.09
c) Hepático	29	0.18	18.12%	c/a=0.24 c/b=0.56 c/d= 1.07 c/e= 2.07 c/f= 2.23 c/g= 2.9 c/h= 4.83	2.4 5.6 10.7 20.7 22.3 29 48.3	3.045	12.15 <18.12 > 24.088
d) Óseo	27	0.16	16.87%	d/a=0.226 d/b= 0.529 d/c= 0.93 d/e= 1.92 d/f= 2.07 d/g= 2.7 d/h= 4.5	2.26 5.29 9.3 19.2 20.7 27 45	2.96	11.07 <16.87> 22.67
e) Locorregional	14	0.087	8.75%	e/a=0.117 e/b=0.27 e/c=0.48 e/d=0.518 e/f=1.07 e/g=1.4 e/h=2.33	1.17 2.7 4.8 5.18 10.7 14 23.3	2.233	4.313 <8.75> 13.187
f) Tejidos blandos	13	0.081	8.12%	f/a=0.109 f/b=0.25 f/c=0.44 f/d=0.48 f/e=0.92 f/g=1.3 f/h=2.16	1.09 2.5 4.4 4.8 9.2 13 21.6	2.1587	3.89 <8.12> 12.35
g) SNC	10	0.06	6.25%	g/a=0.084 g/b=0.196 g/c= 0.34 g/d=0.37 g/e=0.71 g/f=0.76 g/h=1.66	0.84 1.96 3.4 3.7 7.1 7.6 16.6	1.9136	2.5 < 6.25 >10
h) Otros	6	0.03	3.75%	h/a=0.05 h/b=0.117	0.5 1.17	1.50	0.81 < 2.94 > 6.69

				h/c= 0.206	2.06		
				h/d=0.22	2.2		
				h/e=0.42	4.2		
				h/f=0.46	4.6		
				h/g=0.6	6		

Gráfica 7. Sitios de actividad tumoral de cáncer renal células claras.



Supervivencia libre de progresión por tratamiento elegido.

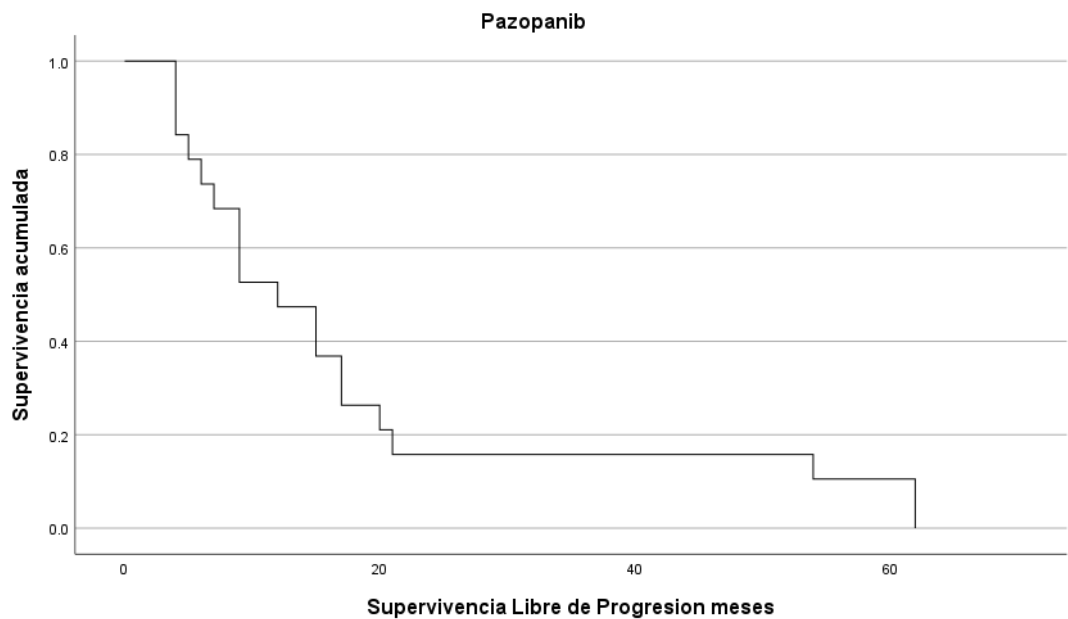
La supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer renal la cual es variada desde 4 meses según los criterios de inclusión a partir del inicio del tratamiento hasta 73 meses en la población estudiada; Para pazopanib el menor tiempo de SLP es de 4 meses y el mayor de 73 meses con una media de 12 meses, una mediana de 11.4 meses y una desviación estándar de 18.99. (ver tabla 11 y grafica 7) y con una media de 12 meses y mediana de 16.3 meses y desviación estándar de 14.50. Para sunitinib el menor tiempo de SLP corresponde a 4 mes y el mayor a 68 meses con una media de 12 meses, una mediana de 17.1 meses y una desviación estándar de 13.66. (ver tabla 13 y grafica 8)

Tabla 13. Supervivencia libre de progresión Pazopanib.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
18.526	4.358	9.984	27.069	12.000	2.902	6.312	17.688

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Grafica 8. Supervivencia libre de progresion Pazopanib



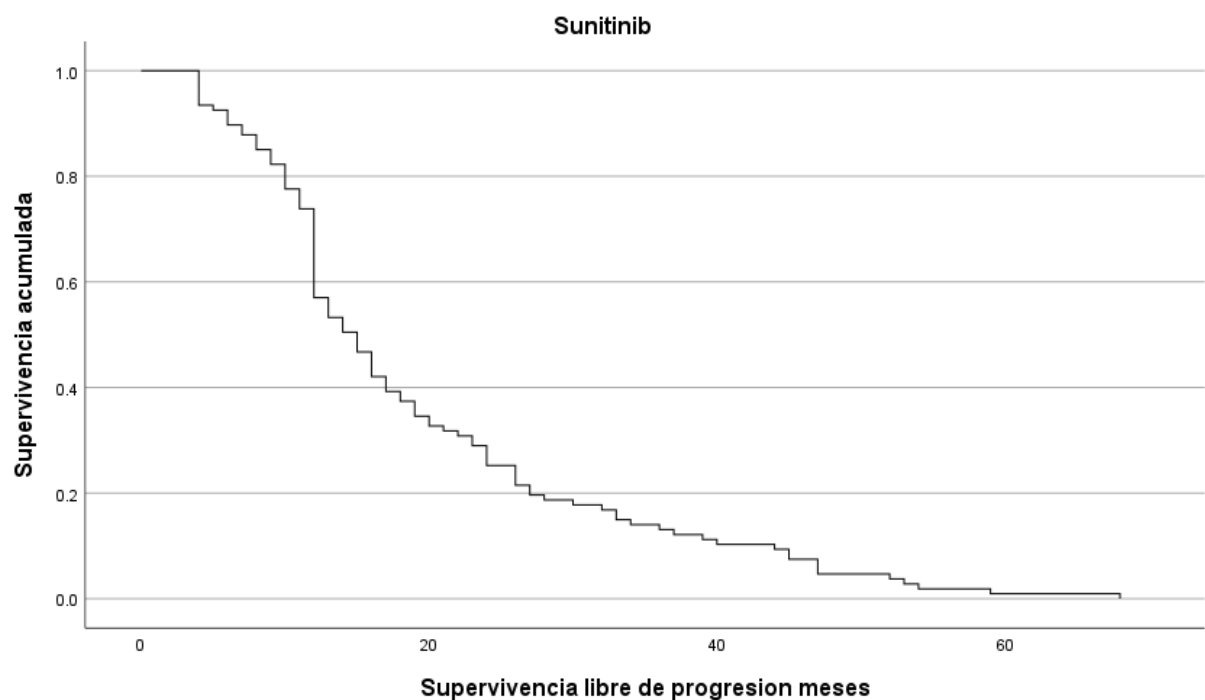
Fuente. Hoja de recolección de datos.

Tabla 14. Supervivencia libre de progresión Sunitinib.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
19.533	1.321	16.943	22.122	15.000	1.290	12.471	17.529

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Grafica 9. supervivencia libre de progresión Sunitinib.



Fuente. Hoja de recolección de datos.

Estado funcional de los pacientes bajo tratamiento con sunitinib.

En cuanto al estado funcional del paciente se encontró que en la población estudiada sometida al tratamiento con sunitinib se mantienen con un ECOG 0 ningún paciente, ECOG 1; 108 pacientes, ECOG 2 en 13 pacientes y ECOG 3 solo 1 paciente. (ver tabla 15 y grafica 10)

La población tratada con pazopanib se presentaron con ECOG de 0 en 10 pacientes, ECOG 1 en 23 pacientes, ECOG 2 en 12 pacientes y ECOG 3 en 6. (Ver tabla 16 y grafica 11)

Tabla 15 estado funcional en los pacientes con cáncer renal de células claras tratados con sunitinib.

ECOG	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
0	0	0	0%	a/b=0 a/c=0 a/d=0	0 0 0	0	0
1	104	0.95	95.4%	b/a= 0 b/c= 34.6 b/d=104	0 346 1040	1.656	92.16 < 3.24 >98.64
2	3	0.275	2.75%	c/a= 0 c/b= 0.028 c/d=3	0 0.28 30	1.2928	0.22 < 2.53 > 5.28
3	1	0.91	0.91%	d/a=0 d/b=0.009 d/c=0.33	0 0.09 3.3	0.7506	-0.56 < 1.47 > 2.38

Grafica 10 estado funcional en pacientes con cáncer renal de células claras tratados con sunitinib.

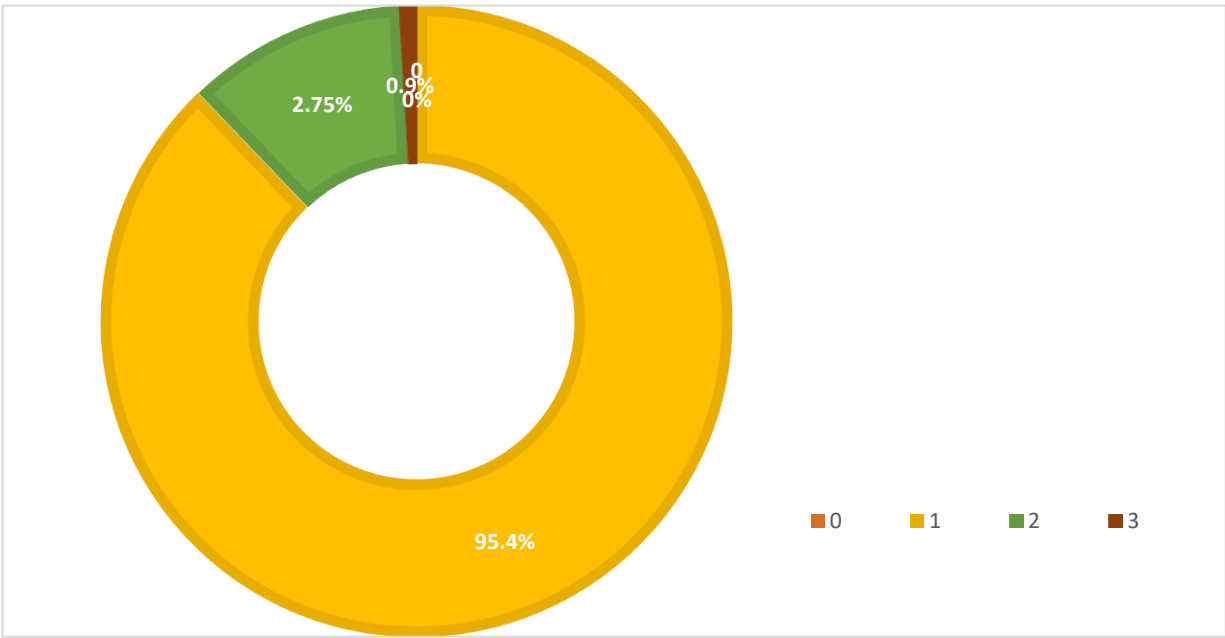
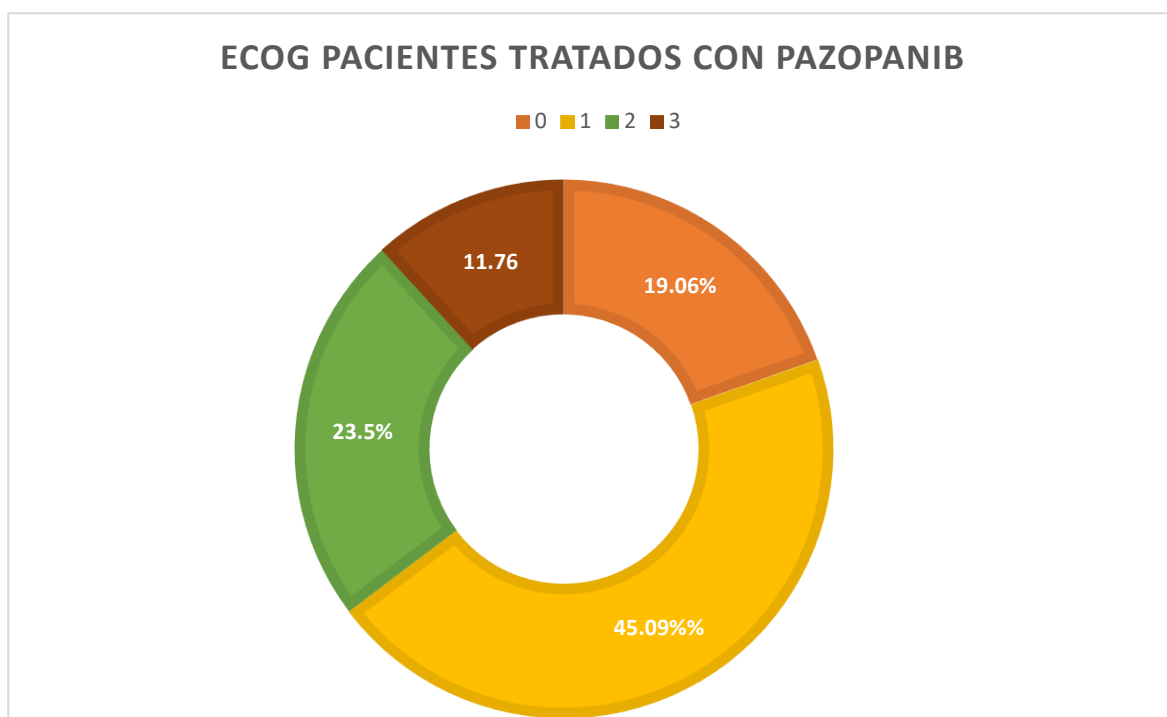


Tabla 16 estado funcional en los pacientes con cáncer renal de células claras tratados con pazopanib.

ECOG	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo de muestra	Intervalo de confianza 95%
0	10	0.19	19.6%	a/b=0.43 a/c=0.83 a/d=0.166	4.3 8.3 16.6	3.138	13.45 < 19.6 > 25.75
1	23	0.45	45.09%	b/a= 2.3 b/c= 1.91 b/d=3.83	23 19.1 38.3	3.933	37.39 < 45.09 > 52.79
2	12	0.23	23.5%	c/a= 1.2 c/b= 0.52 c/d=2	12 2.8 20	3.35	16.94 < 23.5 > 30.06
3	6	0.11	11.76%	d/a=0.6 d/b=0.26 d/c=0.5	6 2.6 5	2.546	6.85 < 11.76 >16.67

Grafica 11 estado funcional en pacientes con cáncer renal de células claras tratados con Pazopanib.



8. DISCUSIÓN.

El diagnóstico de cáncer renal de células claras toma importancia debido a que es una entidad que afecta frecuentemente a la población mexicana, siendo éstas diagnosticadas en etapas avanzadas o de manera incidental a través de un estudio de imagen por algún cuadro no relacionado con las mismas.

De forma histórica el pronóstico del cáncer renal es sombrío, sin embargo, desde la aprobación de inhibidores de tirosin quinasa se ha podido cronificar la enfermedad manteniendo la calidad de vida en los pacientes y la capacidad de autocuidado en la mayoría de ellos, en lo pacientes en etapas avanzadas; no siendo la excepción la población estudiada de Centro Médico Nacional Gral. de División Manuel Ávila Camacho.

Con respecto a la edad se encontró predominio por el sexo masculino en 68.12% y 31.87% del sexo femenino. Estudio similar del Internacional como Globocan donde se documenta predominio del sexo masculino con una relación 2.5;1⁽³⁾. El resultado del estudio es debido a que este cáncer de células renales el predominio es en el sexo masculino.

Con relación a la edad se encontró la media de 60 años con el uso de sunitinib y la media de 61 años con el uso de pazopanib. Como se ha documentado en Globocan y demás bibliografía internacional. (2,4,5). El resultado del estudio es debido a que esta neoplasia se células renales tiene predominio de edad entre 60 y 70 años.

Con respecto al estado clínico se encontró que la etapa clínica I corresponde al 5.62%, etapa clínica II 9.37%, etapa clínica III 27.5% y etapa clínica IV 57.5%, información contrastante con la base con los datos del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (5,6) donde solo el 16% se diagnosticaba en enfermedad metastásica. Por lo que el estudio arroja que se diagnostican etapas avanzadas con más frecuencia en población mexicana.

Los sitios de metástasis mas frecuentemente encontrados en la población de estudio fueron: Pulmón con 74.3%, ganglionar del 31.8%, óseo 16.87% y hepático en el 8.12%, similares a las reportadas en el metaanálisis de 2012 de Bianchi el all⁽¹⁷⁾. El resultado del estudio es debido a que la vía de metástasis con más frecuencia es el pulmón.

El tipo de cirugía que se llevó a cabo con mayor frecuencia fue nefrectomía radical con un 74.37%, seguida de toma de biopsia 24.37%, en menor cantidad nefrectomía parcial y nefrectomía preservadora de nefronas con un 0.625%. En los estudios como CARMENA y SURTIME se comenta que la cirugía conservadora se lleva a cabo hasta en el 30% de los pacientes.(21,22,23) Los resultados del estudio concluyen mayor frecuencia de cirugía radical.

En el estudio, el tratamiento con Sunitinib y Pazopanib en pacientes con cáncer renal de células claras metastásico, ya sea con enfermedad avanzada desde el diagnóstico o con recurrencia de la enfermedad, incrementa la supervivencia libre de progresión en los pacientes, SLP media de 18.5 meses y desviación estándar 4.35 para los pacientes tratados con pazopanib y SLP media 19.53 meses con desviación estándar de 1.32 para los pacientes tratados con sunitinib; en el estudio de Motzer et al donde se reportan 11 meses, en el estudio COMPARZ 11.9 meses. ^(32,34,37).El resultado en el estudio es una mayor supervivencia libre de progresión comparados con estudios internacionales tratados con sunitinib o con pazopanib.

Es por tanto deber del médico oncólogo elegir adecuadamente a los pacientes, ya que analizando a los pacientes con menores periodos libres de enfermedad se caracterizaban por ser aquellos con factores de pobre pronóstico y malos estados funcionales, se debe tomar en cuenta no solo las características propias de los pacientes, también el perfil de toxicidad de cada fármaco y el paciente que es más apto para cada uno de ellos, demostrando similar eficacia.

CONCLUSIONES.

- El género que predominó fue el masculino con un 68.12% sobre el género femenino en los pacientes con cáncer de células renales.
- La edad que predominó fue de 60 años para sunitinib y 61 años para pazopanib.
- La etapa clínica de predominio fue la IV con un 57.5%.
- El tipo de cirugía realizada más frecuentemente fue nefrectomía radical en un 74.37%.
- Los sitios de metástasis más comunes fueron pulmón 74.37%, ganglionar 31.87%, hepático 18.12% y óseo 16.87%.
- Con el uso de Sunitinib se alcanzo una SLP de 19.53 meses.
- Con el uso de pazopanib se alcanzo una SLP de 18.52 meses.
- Ambos medicamentos sunitinib y pazopanib presentan igual beneficio en supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer de células renales.
- Ambos medicamentos tanto sunitinib y pazopanib tienen mayores beneficios en los pacientes con cáncer de células renales, comparado con estudios internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Publ Gr* 2017; 3:1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9>.
2. Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Citarella Otero D, Rangel J, Estrada Guerrero A, Patiño ID. Management guide of renal cell carcinoma. *Urol Colomb* 2016; 25:169–89. <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.002>.
3. Global Cancer Observatory n.d. <https://gco.iarc.fr/> (accessed February 19, 2021).
4. Rao SR, Spiess PE. Epidemiology and risk factors for renal cell carcinoma. *Essentials Updat. Urol. Oncol.* (2 Vol. Set), Nova Science Publishers, Inc.; 2012, p. 469–90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92309-3_1.
5. Hsieh JJ. The 2020 Kidney Cancer Treatment Sequence Issue. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.07.001>.
6. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018;36. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.1905>.
7. Psutka SP, Master VA. Role of metastasis-directed treatment in kidney cancer. *Cancer* 2018;124. <https://doi.org/10.1002/cncr.31341>.
8. Sedano-Basilio JE, Mayorga-Gómez E, Garza-Sainz G, Cornejo-Dávila V, Uberetagoyna-Tello de Meneses I, Palmeros-Rodríguez AM, et al. Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Rev Mex Urol* 2016; 76:131–40. <https://doi.org/10.1016/j.uromx.2016.01.004>.
9. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7:245–57. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.46>.
10. Capitanio U, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2018; 75:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>.
11. DeVita, Hellman and RC. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. vol. 16. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2006.00680.x>.
12. Tepper JNJAJDMKJ. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6TH ed. 2020.
13. Moore SC, Chow WH, Schatzkin A, Adams KF, Park Y, Ballard-Barbash R, et al. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 2008; 168:149–57. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn102>.

14. Athanazio DA, Amorim LS, da Cunha IW, Leite KRM, da Paz AR, de Paula Xavier Gomes R, et al. Classification of renal cell tumors – current concepts and use of ancillary tests: recommendations of the Brazilian Society of Pathology. *Surg Exp Pathol* 2021; 4:1–21. <https://doi.org/10.1186/s42047-020-00084-x>.
15. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional - Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon.C. Aster - Google Libros n.d. https://books.google.com.mx/books?id=fOJiCAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=robbins&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwj7z5_xifbuAhVFOkWKHa2QBWkQ6AEwCXoECAkQA#g#v=onepage&q=robbins&f=false (accessed February 19, 2021).
16. Rao SR, Spiess PE. Epidemiology and risk factors for renal cell carcinoma. *Essentials Updat. Urol. Oncol.* (2 Vol. Set), Nova Science Publishers, Inc.; 2012, p. 469–90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92309-3_1.
17. Neoplasias n.d. <http://kidneypathology.com/Neoplasias.html> (accessed July 12, 2021).
18. Nabi, S., Kessler, E. R., Bernard, B., Flaig, T. W., & Lam, E. T. (2018). Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F1000Research*, 7, 307.
19. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9>.
20. Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:496–511. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.82>.
21. Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med* 2018; 7:5431–8. <https://doi.org/10.1002/cam4.1790>.
22. Swami U, Nussenzveig RH, Haaland B, Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med* 2019;7: S18–S18. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.50>.
23. Blocks NE. Kidney Cancer 2021.
24. Article S. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † 2019:706–20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.

25. Directions F. Treatment of Renal Cell Carcinoma: Current Status and Future Directions Treatment of Renal Cell Carcinoma: Current Status and Future Directions n.d.;00. <https://doi.org/10.3322/caac.21411>.
26. Martini, A., Fallara, G., Pellegrino, F., Cirulli, G. O., Larcher, A., Necchi, A., ... Capitanio, U. (2021). *Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma*. *World Journal of Urology*, 39(5), 1369–1376. doi:10.1007/s00345-020-03550-z
27. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial 2014;28. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764>.
28. Merchan JR, Boleti E, Ph D, Fife K, Jin J, Jones R, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
29. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and / or metastatic renal cell carcinoma : Final overall survival results and safety update q , qq , qqq. *Eur J Cancer* 2013; 49:1287–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010>.
30. Rai, S., Premakumar, Y., Challacombe, B. (2022). Active Surveillance in Renal Cancer. In: Anderson, C., Afshar, M. (eds) *Renal Cancer*. Springer, Cham.
31. Rini, B. I., Dorff, T. B., Elson, P., Rodriguez, C. S., Shepard, D., Wood, L., ... Plimack, E. R. (2016). Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 17(9), 1317–1324. doi:10.1016/s1470-2045(16)30196-6
32. Moran M, Nickens D, Adcock K, Bennetts M, Desscan A, Charnley N, et al. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Target Oncol* 2019; 14:405–16. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00653-5>.
33. Al-Lamki RS, Hudson NJ, Bradley JR, Warren AY, Eisen T, Welsh SJ, et al. The efficacy of sunitinib treatment of renal cancer cells is associated with the Protein PHAX in vitro. *Biology (Basel)* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/biology9040074>.

34. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Am Med Assoc* 2006; 295:2516–24. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2516>.
35. Serzan MT, Atkins MB. Current and emerging therapies for first line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Cancer Metastasis Treat* 2021; 7:39. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2021.76>
36. Gkolfinopoulos, S., Psyrris, A., & Bamias, A. (2021). Clear-cell renal cell carcinoma - A comprehensive review of agents used in the contemporary management of advanced/metastatic disease. *Oncology reviews*, 15(1), 530. <https://doi.org/10.4081/oncol.2021.530>
37. Rassy, E., Flippot, R., & Albiges, L. (2020). Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Therapeutic advances in medical oncology*, 12, 1758835920907504. <https://doi.org/10.1177/175885920907504>.
38. Deleuze, A., Saout, J., Dugay, F., Peyronnet, B., Mathieu, R., Verhoest, G., Bensalah, K., Crouzet, L., Laguerre, B., Belaud-Rotureau, M. A., Rioux-Leclercq, N., & Kammerer-Jacquet, S. F. (2020). Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *International Journal of molecular Sciences*, 21(7), 2532. <https://doi.org/10.3390/ijms21072532>
39. Xu, W., Atkins, MB & McDermott, DF Inmunoterapia con inhibidores de puntos de control en el cáncer de riñón. *Nat Rev Urol* 17, 137–150 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0282-3>

ANEXOS

VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Variable	Concepto	Operacionalización	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico clínico.	Tiempo en años desde el nacimiento del paciente hasta el día de la confirmación de enfermedad metastásica.	Cuantitativa Discreta	• Años
Sexo	Categoría a la cual se asigna a un individuo que distingue femenino y masculino en base a características fenotípicas y genotípicas.	Sexo referido en expediente clínico de los pacientes enviados a oncología médica	Cualitativa Nominal	• Hombre: 0 • Mujer: 1
Procedimiento quirúrgico	técnica empleada por oncólogos cirujanos como método de resolución que consiste en la extracción de un órgano	intervención quirúrgica referida para la extracción del riñón	Cualitativa Nominal	• Cirugía preservadora de nefronas: 0 • Nefrectomía radical: 1
Grado histológico	Categoría histopatológica que se refiere a la semejanza que tengan las células del tumor con las células normales del mismo tipo de tejido.	Escala histopatológica que predice agresividad de las células tumorales.	Cualitativa Ordinal	• Bajo: 1 • Intermedio: 2 • Alto: 3
Tratamiento sistémico	Método terapéutico que emplea fármacos citotóxicos, terapias blanco o inmunoterapia, impidiendo la proliferación celular.	terapia blanca con inhibidores de tirosin quinasas indicada en el tratamiento de cáncer renal metastásico.	Nominal Binaria	• Sunitinib: 1 • Pazopanib: 2

ECOG	Escala de estado funcional del paciente oncológico que mide el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado	Capacidad de cumplir acciones de la vida diaria de manera independiente que mide calidad de vida en pacientes con cáncer renal metastásico en tratamiento con TKIs.	Cuantitativa Ordinal	• 0 • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
Karnofsky	Escala que evalúa diferentes dimensiones de un individuo como nivel de actividad, capacidad de trabajo, nivel de cuidados requeridos, gravedad y progresión de la enfermedad y necesidad de hospitalización	Escala que mide estado funcional en pacientes con cáncer renal metastásico en tratamiento con Sunitinib o Pazopanib.	Cuantitativa Ordinal	• 0-10% • 20% -30% • 40 %-50 % • 60 %-70 % • 80 %-90 % • 100%
Grupo de riesgo	Clasificación pronóstica que se obtiene mediante la asignación de un puntaje en base a parámetros clínicos y bioquímicos.	Grupo de riesgo asignado a pacientes con cáncer renal al momento de confirmarse enfermedad metastásica.	Cualitativa Nominal	• Bajo riesgo: 1 • Riesgo intermedio : 2 • Pobre riesgo: 3
Supervivencia libre de progresión	Tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación o tratamiento en el que el paciente presenta enfermedad estable.	Numero de meses en los que el paciente con cáncer renal metastásico en tratamiento con sunitinib o pazopanib se mantiene con enfermedad estable o respuesta parcial.	Cuantitativa Discreta	• Meses.
Calcio sérico	Examen de laboratorio que mide la cantidad de calcio en la sangre.	Niveles de calcio en pacientes con cáncer renal	Cuantitativa Discreta	• Mg/dl

		metastásico que se utiliza como parámetro pronóstico.		
Hemoglobina	Examen bioquímico que mide la hemoglobina en sangre.	Niveles de hemoglobina en pacientes con cáncer renal metastásico con utilidad pronóstica.	Cuantitativa Discreta	• Gr/dl
Conteo de Neutrófilos	Estudio de laboratorios que mide el recuento de neutrófilos en sangre.	Medición de neutrófilos en pacientes con cáncer renal metastásico utilizado en escalas de riesgo pronósticas.	Cuantitativa Discreta	• neutrófilos por mililitro
Plaqueta	Estudio bioquímico que mide la cantidad de plaquetas en sangre.	Conteo plaquetario en pacientes con cáncer renal como criterio de riesgo pronóstico.	Cuantitativa Discreta	• 10 ³ /microli tro
Deshidrogenasa láctica	Prueba que mide los niveles de lactato deshidrogenasa en sangre.	Niveles de lactato deshidrogenasa en pacientes con cáncer renal metastásico utilizado como factor pronóstico.	Cuantitativa Discreta	• U/L
Criterios RECIST 1.1	Criterios tomográficos para valorar presencia de lesiones medibles y respuesta al tratamiento.	Medición tomográfica de lesiones y comparación subsecuente de incremento o disminución de las mismas en pacientes con cáncer renal metastásico.	Cualitativa Nominal	• Enfermedad estable: 1 • Respuesta parcial: 2 • Respuesta completa: 3 • Progresión: 4

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS			
FICHA DE IDENTIFICACION			
Nombre: _____			
Edad: _____		NSS: _____	
Sexo: _____			
DATOS CLINICOS			
FECHA DIAGNOSTICO: _____			
Etapa clínica al diagnóstico: _____			
Sitio de metástasis: _____			
Histología células claras:	SI	☐	NO ☐
Tratamiento quirúrgico:	SI	☐	NO ☐
Cual: _____			
Grado histológico: _____			
ECOG: _____		KARNOFSKY: _____	
		CALCIO: _____	
HB: _____		Neutrófilos: _____	
PLAQUETAS: _____		_____	
DHL: _____		_____	
Tiempo hasta la progresión: _____			
Tratamiento previo:	SI	☐	NO ☐
Observaciones: _____			

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN		
Nombre del estudio:		
Patrocinador externo (si aplica):		
Lugar y fecha:		
Número de registro:		
Justificación y objetivo del estudio:		
Procedimientos:		
Posibles riesgos y molestias:		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:		
Participación o retiro:		
Privacidad y confidencialidad:		
En caso de colección de material biológico (si aplica):		
☐	No autoriza que se tome la muestra.	
☐	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
☐	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):		
Beneficios al término del estudio:		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador Responsable:		
Colaboradores:		
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx		
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1	Testigo 2	
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio		
Clave: 2810-009-013		

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	1ER SEMANA	2DA SEMANA	3ERA SEMANA	4TA SEMANA	5TA SEMANA	6TA SEMANA	7MA SEMANA
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DISEÑO METODOLÓGICO	X						
ELABORACIÓN PROTOCOLO		X	X				
AJUSTES AL PROTOCOLO Y APROBACIÓN DEL CE.				X	X	X	
CAPTURA DE PACIENTES				X	X		
CODIFICACIÓN Y CAPTURA DE DATOS					X	X	
LIMPIEZA FINAL BASE DE DATOS					X	X	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO					X	X	
REDACCIÓN MANUSCRITA						X	X
PRESENTACIÓN FINAL DE RESULTADOS							X