



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE PUEBLA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
DEL ÁREA DE SALUD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE DIVISIÓN
“MANUEL ÁVILA CAMACHO”**

**“RESPUESTA A TERAPIA BLANCO MOLECULAR EN PACIENTES CON
RECURRENCIA DE CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS POSTERIOR A
NEFRECTOMÍA RADICAL VS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE
CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO EN EL HEP”**

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE UROLOGÍA

PRESENTA:

Abraham Fernando Quirarte Brambila

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Elieser Fernández Vivar

Dr. Aarón Miguel Flores Aguilar

Dr. Álvaro José Montiel Jarquín

NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

R-2021-2101-029

DICIEMBRE 2021



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE
MÉXICO



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
C.M.N. GRAL DE DIV. "MANUEL ÁVILA CAMACHO"
Dirección de Educación e Investigación en Salud



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 10 de enero del 2022

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Elieser Fernández Vivar

Dr. Alvaro José Montiel Jaquín

DE LA TESIS TITULADA: "Respuesta a Terapia Blanco Molecular en Pacientes con Recurrencia de Cáncer Renal de Células Claras Posterior a Nefrectomía Radical vs Pacientes con Diagnóstico Inicial de Cáncer renal de Células Claras Metastásico en el HEP"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Abraham Fernando Quirarte Drambila

DE LA ESPECIALIDAD: Urología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS CON
NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2021-2101-029


AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dr. Elieser Fernández Vivar
CIRUJANO UROLOGO
Ced. Prof. 5290662
Ced. Esp. 8404911
Mat. 99232405

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 10 de Enezo de 2022.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Abraham Fernando Quiroce Brambila, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Urología de fecha 2018-2022 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en UROLOGIA, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Respuesta a terapia blanco molecular en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical VS pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico en el HEP.

_____, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Eliexer Fernández Vivar, Alvaro Manuel Jarquín

_____ 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


Abraham Fernando Quiroce Brambila

Nombre y firma

DEDICATORIA

Para mis padres gracias a quienes aprendí a ser responsable y cariñoso. Por apoyarme y ayudarme a estar donde ahora estoy.

Para mi abuelita Mary y mi Tío Walter quienes son como padres para mí y me enseñaron a ser un hombre con valores.

Para Kopy mi colega, una mujer de quien admiro su inteligencia, belleza y entrega a los demás, quien es y será siempre el amor de mi vida.

Para mí mismo por no desistir y a pesar de todo, continuar.

“Casi todo lo que realice será insignificante, pero es importante que lo haga”

Mohandas Karamchand Gandhi (Mahatma Gandhi)

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer por llegar a esta instancia, la cual nunca hubiese imaginado, y gracias a mi “Poder superior”, y a todas las personas que él puso en mi camino, pude lograrlo.

Como lo hizo el Rey Salomón solo le pido a Dios sabiduría para que pueda actuar con justicia, para discernir de esta manera lo justo, permíteme un corazón sabio y con gran inteligencia.

“Prefiero ser un gran ser humano, antes que un médico erudito”.

Primeramente, agradezco a mis padres quienes me dieron la vida, y dentro de sus posibilidades me dieron lo mejor que tenían, enseñándome a ser alguien fuerte, amoroso y trabajador.

Agradezco a mi padrino Walter a quien debo su apoyo y sabiduría de vida.

Mi abuela María a quien siempre me apoyó, me crio y me ayudó a ser el hombre que soy ahora.

Agradezco a mi familia quien a pesar de los roses que pude tener con ellos he aprendido a quererlos y agradecer lo que me han dado.

Agradezco a los maestros que me influenciaron, más que con su conocimiento, con su ejemplo como seres humanos.

Por último y principalmente, agradezco a Kopy, (Dra. Marisol Peña), quien me enseñó que ser un hombre sensible no es ser alguien vulnerable, quien me apoyó, me animó y ayudó a salir adelante cuando estuve a punto de rendirme por completo a seguir mi camino, estuvo ahí y agradezco a la vida y a Dios el haber coincidido con ella. Me animó a no rendirme, a perseguir mi sueño y a luchar. Aprendí gracias a ella que detrás de un gran hombre, no hay una gran mujer, sino que una gran mujer es aquella que va a tu lado de tu mano y te jala para que no te quedes atrás, pues puede tomar la batuta mientras te recuperas para permitirte reintegrarte al equipo y continuar nuevamente. Esto es algo que jamás olvidaré.

“Un hombre sabio hará un gran cambio, pero un buen hombre se permitirá hacer pequeños cambios que realmente hagan la diferencia”

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	9
1.1- ANTECEDENTES GENERALES.....	9
1.2- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	11
2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3- JUSTIFICACIÓN	18
4- MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
TIPO DE ESTUDIO.....	19
PACIENTES.....	19
INSTRUMENTOS.....	20
PROCEDIMIENTOS.....	21
ANÁLISIS DE DATOS.....	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
5- RESULTADOS.....	28
6-. DISCUSIÓN.....	44
7.- CONCLUSIONES.....	48
8.-BIBLIOGRAFÍA.....	49
9.-ANEXOS.....	54

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) comprende un grupo heterogéneo de cánceres derivados de las células epiteliales tubulares renales y se encuentra entre los 10 cánceres más comunes en todo el mundo. Se estimó que, en 2019, solo en Estados Unidos de América, se diagnosticaron aproximadamente 73,820 nuevos casos de cáncer de riñón y pelvis renal, de los cuales, 14,700 fallecieron por esta causa. Aproximadamente el 65% de los pacientes con carcinoma de células renales tienen tumores localizados, que generalmente se tratan con cirugía y se puede curar mediante nefrectomía total o parcial. Por el contrario, el 35% restante de los pacientes presentan carcinoma de células renales metastásico; que puede researse parcialmente mediante cirugía, o los pacientes que recaen después de la terapia local, por lo general requieren tratamiento sistémico.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta a terapia blanco molecular en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical vs pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico en el HEP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio comparativo, de impacto, de escrutinio, de tipo transversal, homodémico, unicéntrico y con direccionalidad prolectiva. El análisis de datos se realizó mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Para demostrar la hipótesis, se utilizará t de Student, U Mann-Whitney, χ^2 .

RESULTADOS

La media de edad para ambos grupos fue de 59.63 años, al compararse la media de ambos grupos, se obtuvo una $p=0.357$. De los 60 participantes de ambos grupos, 43 (71.7%) fueron hombres, y 17(28.7%) mujeres.

Se observó una respuesta de la enfermedad al tratamiento, estable en 23 pacientes (38.3%), parcial para 14 pacientes (23.3%), completa para 11 pacientes (18.3%) y se presentó progresión de la enfermedad en 12 pacientes (20%). Esta respuesta al tratamiento fue evaluada comparándose entre ambos grupos, obteniéndose una $p=0.963$.

DISCUSIÓN

No se observó una diferencia en la respuesta al tratamiento con terapia blanco molecular a un año de seguimiento, entre el grupo 1 y el grupo 2 ($p=0.963$). Con lo anterior se confirma en este estudio que, en esta población, la respuesta a la terapia blanco molecular es similar para los pacientes con cáncer de riñón quienes debutan con enfermedad metastásica al diagnóstico, al compararse con aquellos que recurren posterior a la realización de nefrectomía radical, a 12 meses de seguimiento, independientemente del TMN que presenten, el grado nuclear (Fuhrman) del tumor ($p=0.156$), o al tipo de medicamento empleado ($p=0.653$).

CONCLUSIONES

En el cáncer de riñón, el tratamiento quirúrgico es la única opción curativa en la enfermedad localizada. Una vez que se presenta la enfermedad metastásica, independientemente sea posterior al tratamiento curativo, o como debut al diagnóstico de este cáncer, la respuesta al tratamiento con terapia blanco molecular será similar. Es necesaria la realización de más estudios de este tipo, una mayor cantidad de pacientes, un mayor tiempo de seguimiento, así como un mayor número de centros hospitalarios para que los resultados obtenidos en esta investigación sean validados y aplicables a la población en general.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES GENERALES:

El carcinoma de células renales (CCR) es un grupo heterogéneo de cáncer derivado de las células epiteliales tubulares renales, encontrándose entre los 10 más comunes en todo el mundo. [1]

En 2019, se calculó que, en Estados Unidos de América (EUA), se diagnosticaron aproximadamente 73,820 nuevos casos de cáncer renal, falleciendo 14,700 personas por esta causa. Esta enfermedad comprende aproximadamente una incidencia del 3.8% de todos los cánceres, así como una media de edad al diagnóstico de 64 años. [2]

El carcinoma renal representa aproximadamente el 2% de los padecimientos oncológicos a nivel global, con una mayor incidencia en Norteamérica y Europa del norte. En EUA, dicho padecimiento se ha elevado un 3% por año. La supervivencia se ha incrementado en estos países, de 30 a 40% a 5 años, entre los años de 1960 a 1990. En México, esta patología representa la decimocuarta causa de muerte. Cada año se diagnostican alrededor de 19,000 casos nuevos. Por género, la tasa hombre-mujer es de 1.5-2.5: 1 y produce 1,172 decesos, representando un 2.13% de todos los cánceres, con una incidencia de 1.18. Hablando sobre su distribución por género, en el año 2012 para el sexo femenino, fue la decimocuarta causa de cáncer, provocando 811 decesos, con una tasa de 1.4, en hombres representó la octava causa de muerte por cáncer, por 1,304 decesos con una tasa de 2.5.[3]

Nuestro país carece de un registro epidemiológico fidedigno sobre el cáncer. El cáncer genitourinario representa aquí, el 20% de todos los cánceres. En 2012 en México el cáncer de riñón representó un 2.13%. En 2011, se realizó un registro epidemiológico, que reportó una incidencia infraestimada a lo descrito en la literatura mundial.[3]

México cuenta con el registro histopatológico de neoplasias malignas (RHPNM), el cual en 2003 reportó que hasta 30% de los pacientes diagnosticados con cáncer de riñón, se encuentran con enfermedad metastásica y alrededor de 20 a 30% la

desarrollará posteriormente. Se reporta una incidencia general de esta enfermedad de un 2%, con un promedio de edad de 60 a 70 años.[4]

Este cáncer surge de la nefrona y cuenta con varios subtipos histológicos y moleculares. La clasificación patológica más reciente de estos tumores, que tiene en cuenta las características moleculares, es la Clasificación de Vancouver de neoplasias renales de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP).[5]

Los datos sobre el tratamiento general de esta patología, proviene de estudios realizados en pacientes la variante de células claras, la cual representa aproximadamente el 70% de los carcinomas de células renales.[5]

Históricamente, los carcinomas de células renales, se han clasificado por sus propiedades histológicas, cinética de crecimiento, así como características histoquímicas. Esto incluye categorías como células claras (80%), papilar (10%), cromófoba (5%) y otras histologías menos comunes, ayudando a proporcionar información pronóstica sobre esta patología. El carcinoma de células claras es el adenocarcinoma renal más común y en esta variante, se ha centrado la mayor parte del trabajo realizado en este campo.[6]

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:

Aproximadamente un 65% de los pacientes con carcinoma de células renales presentan una enfermedad localizada, la cual generalmente se maneja quirúrgicamente, con el fin de ser curada, esto mediante nefrectomía radical o una cirugía preservadora de nefronas. De forma contraria, el 35% restante de estos pacientes presentan a su diagnóstico un carcinoma metastásico; que podría resecarse parcialmente mediante cirugía, quienes junto a los pacientes que presentan una recaída posterior a la terapia local, requieren tratamiento sistémico. [6]

Aquellos quienes llegan a requerir tratamiento sistémico se manejan inicialmente con terapias de primera línea, pero pueden pasar a una terapia de segunda línea por múltiples razones, como las siguientes, desarrollo de resistencia a los medicamentos, pérdida de eficacia de un agente o evidencia de mejores resultados y menor toxicidad con la terapia de combinación. La elección de terapias se ha ampliado de una manera muy importante en los últimos años, esto permite a los pacientes y médicos pasar de la terapia de primera a la de segunda línea, así sucesivamente, hasta agotar las opciones disponibles.[6]

La única opción de tratamiento curativo para el CCR localizado es la resección quirúrgica completa del mismo. La cirugía preservadora de nefronas es el estándar de oro para la atención de los tumores clínicos T1a, esta proporciona un excelente control del cáncer con una conservación óptima de la función renal, mientras que la nefrectomía radical, se prefiere para aquellos pacientes con presencia de tumores clínicos T1b-T4. Después del tratamiento curativo del CCR localizado, hasta un 30% de estos pacientes desarrollan recidiva tumoral posterior a presentar un periodo libre de enfermedad.[7]

Ante la ausencia de una terapia adyuvante aprobada que proporcione un beneficio de supervivencia general (SG), el paradigma actual es la vigilancia estrecha con el fin de detectar una enfermedad recurrente durante una etapa temprana.[7]

Una cura potencial o una supervivencia prolongada para aquellos pacientes que presenten una recurrencia y/o progresión de la enfermedad, depende de la posibilidad de resección de la recurrencia local o metástasis a distancia. El seguimiento postoperatorio con estudios de imagen, por lo tanto, juegan un papel crucial en la detección de enfermedad recurrente o metastásica. Al momento, no se ha identificado una mejor estrategia para el abordaje en la vigilancia posoperatoria óptima de estos pacientes.[8]

El estadio TNM es el factor pronóstico convencional más importante en esta enfermedad. Los datos indican que se ha alcanzado un límite en la predicción del pronóstico basándose únicamente en factores anatómicos, histológicos y clínicos.[7]

Existen múltiples factores de pronóstico clínico los cuales predicen la recurrencia, estos incluyen el estadio clínico, la presencia de invasión linfovascular, la diferenciación sarcomatoide, la invasión del sistema colector, la necrosis del tejido tumoral y la presencia de síntomas sistémicos de la enfermedad, como la triada clásica de hematuria, dolor en flanco y presencia de tumor palpable.[9]

El fundamento de la vigilancia de los pacientes tratados de forma curativa para el carcinoma renal localizado es detectar la recurrencia dentro de una ventana de oportunidad en la que la cirugía o las técnicas ablativas tengan la posibilidad de curar o prolongar la vida del paciente.[8]

Algunos de los factores que se asocian con la recidiva temprana (<5 años) versus la tardía (≥5 años) son los síntomas en la presentación, el tamaño del tumor y el estadio T patológico.[9]

Los sitios principales de metástasis que presenta el carcinoma de células renales son pulmón (52-64%) y hueso (9-15%). Otros sitios importantes incluyen páncreas (3-7%), hígado (5-11%), ganglios linfáticos a distancia (4-7%), recurrencia local (3-9%), sistema nervioso central (7%), glándula suprarrenal (10 –11%) y otros sitios (3-33%). Cada uno de estos sitios presentan un tiempo distinto para la recurrencia

y en este tiempo, por sitio, generalmente disminuye según la etapa patológica del paciente.[9]

La vigilancia posoperatoria como se mencionó previamente, es el componente de mayor importancia para la atención de rutina de este carcinoma. Lo anterior se basa en la idea de que la detección temprana de una recurrencia de la enfermedad otorga el potencial para una intervención exitosa y mejores resultados para los pacientes. A pesar de lo mencionado previamente, faltan aún pruebas sólidas que apoyen esta afirmación, pues no se ha establecido que el seguimiento oncológico de rutina posterior a la cirugía del carcinoma de células renales afecte la supervivencia de estos pacientes.[10]

La mayoría de las pautas actuales de seguimiento, recomiendan un programa de vigilancia de al menos 5 años, basado en evidencia bastante débil de la literatura actual. Por este motivo, la decisión por lo general se deja a discreción del proveedor de atención en salud, lo cual dificulta la determinación de un óptimo seguimiento. Dependiendo de las características anatomopatológicas del tumor, se presentan índices bajos de recurrencia, especialmente después de 5 años.[11]

La detección de recurrencias del carcinoma renal en pacientes asintomáticos, a diferencia de la presentación sintomática de estas mismas, se asocia con un incremento significativo en la supervivencia del paciente.[10]

La recurrencia de este tipo de tumores puede ocurrir después de un período prolongado pues existen varios informes de recurrencia tardía (posterior a 2 años) un tratamiento quirúrgico curativo.[12]

Aquellos pacientes que presentan un carcinoma de células renales que recurre 5 años o más posterior a la nefrectomía radical, muestran una mayor supervivencia a largo plazo. Alrededor de 4.6-6.4% de estos pacientes quienes reciben un tratamiento quirúrgico con fines curativos, desarrollarán una recurrencia tardía, posterior a 5 años. [12]

Se ha demostrado que los sitios de metástasis, cambian con respecto al tiempo de presentación de la recurrencia, presentándose en sitios atípicos mientras más tardía sea la recurrencia.[12]

Algunas organizaciones han establecido algoritmos de seguimiento para la vigilancia de estos pacientes, los más importantes son la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Urology Association (AUA) o la European Urology Association (EAU), a pesar del seguimiento mediante estos sistemas, se observa que hasta una tercera parte de pacientes con recurrencia podría perderse durante la vigilancia. Una detección precoz de nuevas metástasis es clínicamente relevante, pues la resección completa de esta mediante un procedimiento quirúrgico, es la opción de tratamiento que otorgará una mayor supervivencia a largo plazo. Se ha documentado que la presencia de una única metástasis es un factor de mejor pronóstico en pacientes con carcinoma renal recurrente manejado con una metastasectomía.[12]

El cáncer renal de células no claras muestra un patrón distinto de recurrencia en comparación con el de células claras.[13]

En pacientes con enfermedad localmente avanzada y aquellos con enfermedad metastásica limitada, la resección quirúrgica completa es el único tratamiento curativo del carcinoma de células renales. Los pacientes con alto riesgo de recurrencia después de este tratamiento, podrían beneficiarse teóricamente de estrategias de tratamiento sistémico adyuvante y neoadyuvante para prolongar la supervivencia libre de enfermedad y, en última instancia, la supervivencia general. Otro motivo importante para el uso de la terapia dirigida incluye la reducción del estadio del carcinoma de células renales localmente avanzado, el cual se presente con una mayor complejidad para la resección quirúrgica, esto facilitando la resección completa, o en los tumores primarios podría permitir estrategias de preservación de nefronas. Desafortunadamente, en un porcentaje considerable de pacientes se diagnostica la enfermedad en una etapa metastásica.[14]

Para pacientes con un cáncer renal completamente resecado, sin evidencia de metástasis a distancia, las opciones actuales en la práctica clínica son la

observación o la inscripción en un ensayo clínico. Actualmente no se encuentra aprobado alguna terapia blanco molecular como tratamiento adyuvante, posterior a la cirugía curativa.[15]

Un número considerable de pacientes con carcinoma de células renales recaen posterior a 5 años después de la nefrectomía inicial, y estos pacientes tienen características de pronóstico más favorables. Los pacientes con una recurrencia tardía de la enfermedad, presentan una mejor respuesta al tratamiento, observándose un incremento en el periodo libre de enfermedad, así como en la supervivencia general, cuando se tratan con terapia blanco molecular, debido a características de pronóstico más favorables. Este conocimiento es importante al informar a los pacientes sobre su pronóstico después de que hayan desarrollado una recaída tardía de la enfermedad y puede justificar una vigilancia plazo más prolongado, más allá de los 5 años, para aquellos pacientes con enfermedad localizada.[16]

La recurrencia tardía en esta patología, no es un evento raro. Múltiples estudios han reportado que entre el 4,7% y el 11% de estos pacientes, experimentaron una recurrencia mayor al periodo de 10 años, posterior de la nefrectomía radical. El desarrollo de agentes dirigidos hacia el factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor (VEGFR) e inhibidores de mTor, ha dado lugar a grandes avances en el manejo de pacientes con presencia de un carcinoma renal metastásico. Sin embargo, a pesar de este éxito reciente, la respuesta completa a estas terapias antiangiogénicas son raras y después del control inicial de la enfermedad, la recaída eventualmente ocurre durante el uso de esta terapia. Por ende, es necesaria una mejor caracterización de la población con enfermedad metastásica, para optimizar la selección de pacientes específicos para cada terapia.[17]

El estudio CARMENA realizado en 2018, fue uno de los estudios los cuales cambiaron la perspectiva acerca del tratamiento en cáncer renal metastásico, al observar que el uso de tratamiento con sunitinib en pacientes con presencia de cáncer renal metastásico, demostrando que el uso solo de esta terapia blanco

molecular no era inferior al uso posterior a nefrectomía citorreductora en pacientes con riesgos intermedio y bajo.[18]

A partir de este estudio tanto oncólogos como urólogos trataron de definir estrategias ideales para el tratamiento del cáncer renal metastásico de células claras, esto puede observarse en estudios como el realizado por Bhindi et. Al en 2019, en el cual se observó que la nefrectomía citorreductora diferida, posterior al tratamiento con sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico, concedía un aumento en la sobrevida general, esto al compararse con el uso de sunitinib solo, así como uso de sunitinib posterior a nefrectomía citorreductora inicial.[19]

Existen distintos estudios que hablan acerca del tratamiento de la recurrencia en cáncer renal de células claras posterior a la realización de nefrectomía radical o parcial, en los cuales se establece el rol de metastasectomía, así como de terapia blanco molecular. Se han realizado de igual manera investigaciones acerca del uso de terapia blanco molecular como neoadyuvancia o adyuvancia, con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia y/o progresión posterior al tratamiento quirúrgico, demostrando que existe un beneficio al ser usados de esta manera, sin establecer al momento un estándar de oro.[9]

El **objetivo general** de este trabajo, fue comparar la respuesta a terapia blanco molecular en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical vs pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico en el HEP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de células renales es el segundo cáncer al cual se le otorga atención en el servicio de urología de nuestro hospital. La población con esta enfermedad, que se atiende en el Hospital de especialidades de Puebla del IMSS, cuenta con características heterogéneas en el momento de su diagnóstico, desde la presencia de una enfermedad localizada, hasta pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

La vigilancia oncológica en estos pacientes permite observar, en aquellos sometidos a nefrectomía radical, la recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior al tratamiento quirúrgico radical, quienes son candidatos a tratamiento con terapia blanco molecular, similar a los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico. Es de gran importancia documentar la respuesta al tratamiento de estos pacientes, pues existen pocos estudios que comparan estos dos grupos, no contamos con estudios que documenten las características de nuestros pacientes con cáncer renal los cuales requieren de tratamiento con terapia blanco, es necesario determinar las características de esta enfermedad en los pacientes de nuestra población para otorgar una atención oportuna e individualizada a cada uno de estos, lo que resultará en un incremento en su calidad de vida.

La pregunta de investigación de este estudio fue la siguiente:

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con terapia blanco molecular en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical en comparación con pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico en el HEP?

JUSTIFICACIÓN:

En México, según el reporte GLOBOCAN realizado por la Organización Mundial de la Salud en 2018, el cáncer de riñón se encontró en el onceavo lugar en incidencia, décimo en mortalidad, así como noveno en prevalencia de todos los tipos de cáncer.

Nuestro centro hospitalario no es una excepción a la regla siendo este el segundo cáncer urológico más frecuente que se atiende en consulta externa. Dentro de nuestros pacientes encontramos una presentación heterogénea de la enfermedad, desde pacientes con enfermedad localizada hasta aquellos que presentan una enfermedad metastásica, la cual se encuentra fuera de tratamiento oncológico.

Se ha descrito anteriormente que la recurrencia de la enfermedad aún después del tratamiento en enfermedad localizada puede observarse hasta en un tercio de estos pacientes, en quienes el tratamiento ideal continúa siendo la resección quirúrgica de la metástasis. Debido a las características de nuestra población pocos pacientes quienes presentan recurrencia de la enfermedad no son candidatos a tratamiento quirúrgico y por ende son enviados a tratamiento sistémico con terapia blanco molecular por parte del servicio de oncología médica.

Actualmente está bien documentado el beneficio en la sobrevida general, así como la tasa libre de enfermedad, de la terapia blanco molecular en los pacientes con cáncer renal metastásico al diagnóstico, pero no así en aquellos pacientes que presentan recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior a tratamiento quirúrgico curativo.

Por lo anterior en este estudio se buscó comparar la eficacia de este tratamiento entre estos grupos de pacientes, así como valorar si existe diferencia en la respuesta a la terapia blanco molecular, en cada uno de los mismos, para determinar las características de cada grupo y de esta manera establecer un plan individualizado de seguimiento en cada uno de nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Este es un estudio comparativo, de impacto, de escrutinio, de tipo transversal, homodémico, unicéntrico y con direccionalidad prospectiva.

Pacientes:

Este estudio se realizó en pacientes con tratamiento de terapia blanco molecular en el periodo de diciembre de 2020 a diciembre de 2021, se buscaron pacientes con cáncer renal metastásico desde su diagnóstico, así como pacientes con recurrencia y/o progresión posterior a nefrectomía radical, los cuales se encontrarán en tratamiento con terapia blanco molecular por parte del servicio de oncología médica del Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se evaluó la respuesta al tratamiento en estos pacientes a los 12 meses de inicio del mismo, con base en estudios de imagen como tomografías contrastadas o resonancia magnética, mediante los criterios RECIST 1.1. Se comparó la respuesta al tratamiento entre estos dos grupos. Se analizaron estos datos y se presentaron de forma organizada y sintetizada, dentro del periodo señalado con anterioridad.

En este estudio se incluyeron pacientes pertenecientes a la población de derechohabientes del Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los sujetos sometidos a estudio fueron aquellos pacientes con cáncer de riñón metastásico y con recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior a la realización de nefrectomía radical, quienes se encuentren en tratamiento con terapia blanco molecular por parte del servicio de oncología médica, los cuales pertenecen a la población de derechohabientes del Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los criterios de inclusión que se utilizaron para seleccionar a nuestra población fueron:

Pacientes mayores de 18 años, con cáncer renal metastásico a su diagnóstico que reciban tratamiento con terapia blanco molecular, que hayan presentado recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior a nefrectomía radical, que recibieran tratamiento con terapia blanco molecular, que tuvieran un estado funcional ECOG igual o < 2, con cáncer renal sin metástasis a sistema nervioso central, así como un riesgo IMDC Favorable.

Se excluyeron a aquellos pacientes con cáncer renal metastásico a su diagnóstico no candidatos a tratamiento con terapia blanco molecular, aquellos que hayan presentado recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior a la nefrectomía, no candidatos a tratamiento con terapia blanco molecular, con un estado funcional ECOG > 2, aquellos con metástasis a sistema nervioso central, así como quienes tuvieron riesgo IMDC intermedio o pobre.

Finalmente se eliminaron todos aquellos pacientes quienes perdieron la derechohabencia durante la realización del estudio, aquellos que no completaron tratamiento con terapia blanco molecular por al menos 12 meses, todos los que suspendieron tratamiento por reacciones adversas al mismo aquellos que fallecieron durante la realización del estudio y quienes decidieron suspender tratamiento por cuenta propia, durante la realización del estudio.

Instrumentos:

Para la realización de este estudio se utilizó el cuestionario realizado por el investigador principal, cuyo formato se encuentra en el apartado de anexos.

Los objetivos específicos fueron:

- Identificar las características de los pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical y con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico que se someten a tratamiento con terapia blanco molecular en el HEP.
- Identificar factores asociados a la respuesta a terapia blanco molecular en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a

nefrectomía radical vs pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico en el HEP.

- Comparar la respuesta a terapia blanco molecular en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical vs pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico, con las distintas terapias que se usan en el HEP.
- Evaluar la supervivencia global en pacientes con recurrencia de cáncer renal de células claras posterior a nefrectomía radical vs pacientes con diagnóstico inicial de cáncer renal de células claras metastásico, con las distintas terapias que se usan en el HEP.

Para demostrar estos objetivos se utilizaron las siguientes variables: edad, sexo, Estadio clínico, grado nuclear, sitio de metástasis, terapia blanco molecular: sunitinib, pazopanib o sorafenib, sobrevida general, respuesta a tratamiento y tiempo de recurrencia.

Procedimientos:

Se utilizó un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple. Para ello se calculó el tamaño de muestra con la fórmula de estimación de poblaciones infinitas, obteniendo un tamaño de muestra de 96 pacientes. La cual por la situación actual de pandemia por COVID-19, no se logró completar.

Al ser un estudio de escrutinio, no se realizó algún procedimiento o intervención en los pacientes.

Nuestras variables de estudio fueron las siguientes:

- **Variables independientes:** sexo, clasificación TNM, grado nuclear (Fuhrman), sitio de metástasis y cantidad de sitios, terapia blanco molecular ya fuera Sunitinib, Sorafenib o Pazopanib.
- **Variables dependientes:** sobrevida general, respuesta a tratamiento, tiempo de recurrencia, tiempo de progresión.

La estrategia de trabajo fue la siguiente: se buscaron pacientes con cáncer renal metastásico desde su diagnóstico, así como pacientes con recurrencia y/o progresión del cáncer renal posterior a nefrectomía radical, los cuales estuvieran en tratamiento con terapia blanco molecular por parte del servicio de oncología médica del Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se evaluó la respuesta al tratamiento en estos pacientes a los 12 meses de inicio del mismo, con base en estudios de imagen como tomografías contrastadas o resonancia magnética. Se comparó la respuesta al tratamiento entre estos dos grupos. Finalmente se analizaron estos datos y se presentaron en este estudio de forma organizada y sintetizada, dentro del periodo señalado con anterioridad.

La recolección de datos se realizó mediante la evaluación de pacientes que acudieron a consulta, la búsqueda de los expedientes clínicos de los mismos, así como la revisión de sus estudios de imagen. Estos datos serán organizados en una hoja de recolección de datos, la cual se encuentra en el apartado de anexos más adelante. Esta hoja se incluyó el número de seguridad social, edad, sexo, tipo de terapia blanco recibida, presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, tiempo de recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior a la nefrectomía, los sitios metastásicos, así como la respuesta al tratamiento a los 12 meses.

Los recursos humanos fueron los investigadores asociados e investigador responsable del protocolo.

Los recursos materiales utilizados: equipo de cómputo personal del investigador, así como el equipo de cómputo de la institución, hojas blancas de papel bond para la recolección de los datos, bolígrafos de distintos colores para el llenado de las hojas de recolección de datos, expedientes clínicos físicos y electrónicos de los pacientes, sus estudios de imagen en formato físico o electrónico, así como la terapia blanco molecular.

Los recursos financieros estuvieron dados por la unidad médica participante, así como los investigadores del trabajo.

Análisis estadístico:

El análisis de datos se realizó mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.

Para demostrar la hipótesis, se utilizó t de Student, U Mann-Whitney y X^2 .

Aspectos éticos:

Para la realización de este estudio, se tomó en cuenta el marco legal establecido en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Nuevo Reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987 TEXTO VIGENTE Última reforma publicada DOF 02-04-2014 título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Específicamente lo dispuesto en los siguientes artículos:

*ARTICULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

*ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles V. Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales

necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación. VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento. IX. Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así como cuando éste lo solicite, y X. Será responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realice la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

*ARTICULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

*ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

*ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre

los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

*ARTICULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

*ARTICULO 21.- Para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una

explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos: I. La justificación y los objetivos de la investigación; II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales; III. Las molestias o los riesgos esperados; IV. Los beneficios que puedan obtenerse; V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto; VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto; VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento; VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad; IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando; X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y XI. Que, si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

*ARTICULO 22.- El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos: I. Será elaborado por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo anterior y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables II. Será revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud; Fracción reformada DOF 02-04-2014 III. Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación; IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y V. Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

*ARTICULO 24.- Si existiera algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación del sujeto de investigación hacia el investigador, que le impida otorgar libremente su consentimiento, éste debe ser obtenido por otro miembro del equipo de investigación, completamente independiente de la relación investigador-sujeto.

* ARTICULO 27.- Cuando un enfermo psiquiátrico este internado en una institución por ser sujeto de interdicción, además de cumplir con lo señalado en los artículos anteriores será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso.

En todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes.

RESULTADOS

En este trabajo se incluyeron 60 pacientes, divididos en dos grupos de 30 cada uno.

GRUPO 1:

La edad media de los pacientes fue de 60.2 años.

Este grupo estaba conformado por 19(63.3%) hombres y 11(36.7%) mujeres.

La clasificación TNM, para este grupo fue la siguiente: T1 se encontraron 3(10%) pacientes, para T2: 3(10%) pacientes, T3: 14(46.66%) pacientes y T4: 10(33.33%) pacientes. N0: 13(43.33%) pacientes y N1: 17(56.66%) pacientes. M1: 30 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM de cáncer de riñón en pacientes del grupo 1.

T1	T2	T3	T4	Total
3	3	14	10	30

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulo, M=metástasis.

Tabla 1. Clasificación TNM de cáncer de riñón en pacientes del grupo 1.

N0	N1	Total
13	17	30

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulo, M=metástasis.

La clasificación Fuhrman de los pacientes del grupo 1 fue la siguiente:

Tabla 2: Clasificación Fuhrman de los pacientes del grupo 1

Grado de Fuhrman	Grado 2	Grado 3	Grado 4
n	15	12	3
% dentro de Grupo al que pertenecen	50.0%	40.0%	10.0%
% dentro de Fuhrman	60.0%	50.0%	27.3%
% del total	25.0%	20.0%	5.0%

Abreviaturas: %=porcentaje, n=número de pacientes.

Los sitios más comunes de metástasis fueron los siguientes (Tabla 3):

Tabla 3. Sitios de metástasis de cáncer renal en pacientes del grupo 1

Órgano blanco	n	%
Pulmón	21	35.0
Ósea	3	5.0
Suprarrenal	2	3.3
Mediastino	1	1.7
Retroperitoneo	1	1.7
Otros	2	3.3
Total	30	50.0

Abreviaturas: %=porcentaje, n=número de pacientes.

Dentro del grupo 1 la cantidad de sitios metastásicos se presentó de la siguiente manera (Tabla 4):

Tabla 4. Cantidad de sitios de metástasis de cáncer de riñón en pacientes del grupo 1

Cantidad de sitios	n
Único	21
Múltiple	9
Total	30

Abreviaturas: n=número de pacientes.

Los pacientes en el grupo 1 se clasificaron por el tratamiento que recibieron, como se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Tratamiento de cáncer de riñón empleado en pacientes del grupo 1

Nefrectomía Citorreductora + TBM	TBM sola	Total
22	8	30

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular.

La terapia blanco molecular se otorgó como se enlista enseguida (Tabla 6).

Tabla 6. Terapia blanco molecular para cáncer de riñón, empleada en pacientes del grupo 1

Medicamento	Total
Sunitinib	19
Pazopanib	10
Sorafenib	1
Total	30

La respuesta a terapia blanco molecular para los pacientes del grupo 1, posterior a 12 meses de seguimiento, se describe en la siguiente tabla (Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta a TBM para cáncer de riñón a 12 meses de tratamiento en pacientes del grupo 1

Grado de Fuhrman	Estable	Parcial	Completa	Progresión
n	11	8	5	6
% dentro de Grupo al que pertenecen	36.7%	26.7%	16.7%	20.0%
% dentro de Evolución	47.8%	57.1%	45.5%	50.0%
% del total	18.3%	13.3%	8.3%	10.0%

Abreviaturas: %=porcentaje, n=número de pacientes.

La media de tiempo de progresión de la enfermedad en los pacientes del grupo 1, quienes presentaron esta evolución dentro del tiempo de seguimiento fue de 9.16 meses (Tabla 8).

Tabla 8. Media de tiempo de progresión en pacientes con esta respuesta a TBM para cáncer de riñón a 12 meses de tratamiento para grupo 1

n	Media
12	9.16 meses

Abreviaturas: %=porcentaje, TBM=terapia blanco molecular, n=número de pacientes.

En la Tabla 9 se muestra la respuesta a terapia blanco molecular en el grupo 1, esto comparado entre las T presentadas, se calculó una $p=0.312$.

Tabla 9. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en grupo 1 comparado por T de cáncer de riñón

Respuesta	T1	T2	T3	T4	Total
Estable	1	0	6	4	11
Parcial	1	3	2	2	8
Completa	0	0	3	2	5
Progresión	1	0	3	2	6
Total	3	3	14	10	30

Abreviaturas: T=tumor, TBM=terapia blanco molecular.

Para este grupo, se comparó de igual manera, la respuesta de terapia blanco molecular a 12 meses de seguimiento comparándose entre N y se obtuvo una $p=0.934$ (Tabla 10).

Tabla 10. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en grupo 1 comparado por N de cáncer de riñón

Respuesta	N0	N1	Total
Estable	5	6	11
Parcial	4	4	8
Completa	2	3	5
Progresión	2	4	6
Total	13	17	30

Abreviaturas: N=nódulo, TBM=terapia blanco molecular.

También se realizó el análisis para evaluar la respuesta comparando la cantidad de sitios metastásicos, tal como se muestra en la tabla 11, se obtuvo una $p=0.902$.

Tabla 11. Respuesta a TBM para cáncer de riñón comparada por la cantidad de sitios de metástasis de cáncer riñón en el grupo 1

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Metástasis única (n)	7	6	4	4	21
Múltiples metástasis (n)	4	2	1	2	9
Total	11	8	5	6	30

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular, n=número de pacientes.

Para el grupo 1 se evaluó de igual forma, la respuesta al tratamiento con terapia blanco molecular, comparando entre los medicamentos empleados, calculándose una $p=0.299$ (Tabla 12).

Tabla 12. Respuesta a TBM para cáncer de riñón comparada por la por el tipo de medicamento el grupo 1

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Sunitinib (n)	7	7	3	2	19
Pazopanib (n)	4	1	2	3	10
Sorafenib (n)	0	0	0	1	1
Total	11	8	5	6	30

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular, n=número de pacientes.

Se comparó la respuesta a terapia blanco molecular, en los pacientes a quienes se les realizó nefrectomía citorreductora previo al tratamiento con terapia blanco molecular, contra los que solo recibieron terapia blanco, independientemente el medicamento que recibieron, obteniéndose una $p=0.855$ (Tabla 13).

Tabla 13. Respuesta a TBM en el grupo 1 entre pacientes con Nefrectomía citorreductora + TBM vs TBM sola

Respuesta	Nefrectomía Citorreductora + TBM	TBM sola	Total
Estable	8	3	11
Parcial	6	2	8
Completa	3	2	5
Progresión	5	1	6
Total	22	8	30

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular.

GRUPO 2:

La media de edad para los pacientes de este grupo, fue de 59.07 años.

Este grupo estaba conformado por 24 (80%) hombres y 6 (20%) mujeres.

La clasificación TNM, para los pacientes del grupo 2 se presentó así: T1: 3(10%) pacientes, T2: 8(26.66%) pacientes, T3: 17(56.66%) pacientes y T4: 2(6.66%) pacientes. N0: 30 pacientes y M0: 30 pacientes (Tabla 14).

Tabla 14. Clasificación TNM de cáncer de riñón en pacientes del grupo 2.

T1 (n)	T2 (n)	T3 (n)	T4 (n)	Total
3	8	17	2	30

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulo, M=metástasis, n=número de pacientes.

Tabla 14. Clasificación TNM de cáncer de riñón en pacientes del grupo 2.

N0	N1	Total
30	0	30

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulo, M=metástasis, n=número de pacientes.

La clasificación por grupo histológico de Fuhrman para los pacientes del grupo 2, se observó de la siguiente manera 10(33.33%) pacientes con Fuhrman 2, 12(40%) pacientes con Fuhrman 3 y 8(26.66%) pacientes con Fuhrman 4 (Tabla 15).

Tabla 15. Clasificación Fuhrman de los pacientes del grupo 2

Grado Fuhrman	Grado 2	Grado 3	Grado 4
n	10	12	8
% dentro de Grupo al que pertenecen	33.3%	40.0%	26.7%
% dentro de Fuhrman	40.0%	50.0%	72.7%
% del total	16.7%	20.0%	13.3%

Abreviaturas: %=porcentaje, n=número de pacientes.

Dentro de este grupo, los sitios más comunes de metástasis fueron los siguientes (Tabla 16):

Tabla 16. Sitios de metástasis de cáncer renal en pacientes del grupo 2

Órgano blanco	n	%
Pulmón	24	40.0
Hígado	2	3.3
Suprarrenal	1	1.7
Otras	3	5.0
Total	30	50.0

Abreviaturas: %=porcentaje, n=número de pacientes.

De la misma manera para los pacientes de este grupo (grupo 2) se observó la cantidad de sitios metastásicos como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 17).

Tabla 17. Cantidad de sitios de metástasis de cáncer de riñón en pacientes del grupo 2

Cantidad de sitios metastásicos	n
Único	21
Múltiple	9
Total	30

Abreviaturas: n=número de pacientes.

Para el grupo 2, la terapia blanco molecular se otorgó de la siguiente forma: sunitinib: 19(63.33%) pacientes, pazopanib: 10(33.33%) pacientes, sorafenib 1(3.33%) paciente (Tabla 18).

Tabla 18. Terapia blanco molecular para cáncer de riñón empleada en pacientes del grupo 2

Medicamento	n
Sunitinib	19
Pazopanib	10
Sorafenib	1
Total	30

Abreviaturas: n=número de pacientes.

En el grupo de 2, se observó un tiempo de recurrencia posterior a la nefrectomía radical, con una media 23.67 meses, una mínima de 3 meses, máxima de 72 meses tal como se observa en la siguiente tabla (Tabla 19):

Tabla 19. Tiempo de recurrencia de cáncer de riñón posterior a nefrectomía radical en pacientes del grupo 2

Meses	n
3	2
6	6
10	1
12	3

13	1
17	1
18	1
20	1
21	1
22	1
24	3
36	2
41	1
48	3
50	1
60	1
72	1
Total	30

Abreviaturas: n=número de pacientes.

Los pacientes del grupo 2, posterior a 12 meses con tratamiento de terapia blanco molecular, presentaron la siguiente respuesta a la enfermedad: estable en 12 pacientes, parcial en 6 pacientes, completa en 6 pacientes, así como progresión de la enfermedad en 6 pacientes (Tabla 20).

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión
n	12	6	6	6
% dentro en grupo al que pertenecen	40.0%	20.0%	20.0%	20.0%
% dentro de Evolución	52.2%	42.9%	54.5%	50.0%
% de ambos grupos	20.0%	10.0%	10.0%	10.0%

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular, %=porcentaje.

La media de tiempo de progresión de la enfermedad en aquellos pacientes que presentaron esta evolución, dentro del tiempo de seguimiento, en el grupo 2 fue de 8.16 meses (Tabla 21).

Tabla 21. Media de tiempo de progresión en pacientes con esta respuesta a TBM para cáncer de riñón a 12 meses de tratamiento para grupo 2

n	Media
12	8.16 meses

Abreviaturas: %=porcentaje, TBM=terapia blanco molecular, n=número de pacientes.

En la siguiente tabla (Tabla 22) se observa la respuesta a terapia blanco molecular comparado entre las distintas T dentro del grupo 2, obteniéndose una $p=0.697$.

Tabla 22. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en grupo 1 comparado por T de cáncer de riñón

Respuesta	T1	T2	T3	T4	Total
Estable	1	4	4	2	11
Parcial	1	2	5	0	8
Completa	0	1	4	0	5
Progresión	1	1	4	0	6
Total	3	8	17	2	30

Abreviaturas: T=tumor, TBM=terapia blanco molecular.

Para los pacientes pertenecientes al grupo 2, se evaluó la respuesta al tratamiento, comparándose entre los pacientes con metástasis en un sitio único contra quienes presentaron múltiples, se calculó una $p=0.145$ (Tabla 23).

Tabla 23. Respuesta a TBM para cáncer de riñón comparada por la cantidad de sitios de metástasis de cáncer riñón en el grupo 2

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Metástasis única (n)	10	4	5	2	21
Múltiples metástasis (n)	2	2	1	4	9
Total	12	6	6	6	30

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular.

Se evaluó la respuesta a terapia blanco molecular para el grupo 2, comparado entre los medicamentos utilizados, se calculó una $p=0.093$ (Tabla 24).

Tabla 24. Respuesta a TBM en cáncer renal comparada por medicamento.

Respuesta Grupo 2	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Sunitinib (n)	6	6	5	2	19
Pazopanib (n)	6	0	1	3	10
Sorafenib (n)	0	0	0	1	1
Total	12	6	6	6	30

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular.

En este grupo, se evaluó el tiempo de recurrencia de la enfermedad posterior a la realización de nefrectomía radical, por la T. Este análisis, dio como resultado una $p=0.638$ (Tabla 25).

Tabla 25. Tiempo de recurrencia de cáncer de riñón posterior a nefrectomía radical, evaluado por T con que se clasificó

Tiempo de recurrencia de enfermedad en meses	T grupo con progresión				Total
	T1	T2	T3	T4	
3	0	0	1	1	2
6	0	3	3	0	6
10	0	0	1	0	1
12	0	0	2	1	3
13	0	0	1	0	1
17	0	0	1	0	1
18	0	1	0	0	1
20	0	1	0	0	1
21	0	0	1	0	1
22	0	0	1	0	1
24	1	0	2	0	3
36	0	0	2	0	2
41	0	0	1	0	1
48	1	1	1	0	3
50	0	1	0	0	1
60	1	0	0	0	1
72	0	1	0	0	1
Total	3	8	17	2	30

Abreviaturas: T=tumor.

Tomando en cuenta el tiempo de recurrencia, con relación al grado histológico (Fuhrman) en el grupo 2, al realizar la comparación se obtuvo una $p=0.481$ (Tabla 26).

Tabla 26. Tiempo de recurrencia de cáncer de riñón posterior a nefrectomía radical, evaluado por T con que se clasificó

Tiempo de recurrencia de enfermedad en meses	Fuhrman			Total
	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
3	0	1	1	2
6	1	2	3	6
10	0	1	0	1
12	1	1	1	3
13	0	0	1	1
17	1	0	0	1
18	0	1	0	1
20	1	0	0	1
21	0	1	0	1
22	0	1	0	1
24	0	2	1	3
36	1	0	1	2
41	1	0	0	1
48	3	0	0	3
50	1	0	0	1
60	0	1	0	1
72	0	1	0	1
Total	10	12	8	30

Abreviaturas: T=tumor.

COMPARATIVA ENTRE GRUPOS:

La media de edad para ambos grupos fue de 59.63 años, al compararse la media de ambos grupos, se obtuvo una $p=0.357$.

De los 60 participantes de ambos grupos, 43 (71.7%) fueron hombres, y 17(28.7%) mujeres.

Se clasificaron ambos grupos por TNM. Se observó lo siguiente: pacientes con T1: 6 (10%), T2: 11(18.33%) pacientes, pacientes con T3: 31(51.66%) y T4:

14(23.33%), de igual manera, N0: 43(71.66%) pacientes y N1: 17(28.33%) pacientes, M0: 30(50%) y M1: 30(50%) pacientes. Tablas 27, 28 y 29).

Tabla 27. Clasificación TNM de cáncer de riñón para ambos grupos

T1	T2	T3	T4	Total
6	11	31	14	60

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulos, M=metástasis.

Tabla 28. Clasificación TNM de cáncer de riñón para ambos grupos

N0	N1	Total
43	17	60

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulos, M=metástasis.

Tabla 29. Clasificación TNM de cáncer de riñón para ambos grupos

M0	M1	Total
30	30	60

Abreviaturas: T=tumor, N=nódulos, M=metástasis.

La clasificación por grado de Fuhrman para ambos grupos se presentó de esta forma: 25(41.7%) pacientes con Fuhrman 2, 24(40%) pacientes con Fuhrman 3 y 11(18.7%) pacientes con Fuhrman 4, se realizó la comparación entre ambos grupos y se obtuvo una $p=0.195$ (Tabla 30).

Tabla 30. Muestra la Clasificación Fuhrman de los pacientes de ambos grupos

Grado de Fuhrman	Grado 2	Grado 3	Grado 4
n	25	24	11
% dentro de Grupo al que pertenecen	41.7%	40.0%	18.3%
% dentro de Fuhrman	100.0%	100.0%	100.0%
% del total	41.7%	40.0%	18.3%

Abreviaturas: n=número de pacientes, %=porcentaje.

Para ambos grupos, se identificó que los principales sitios de metástasis fueron los siguientes (Tabla 31):

Órgano blanco	n	%
Pulmón	45	75.0
Hígado	2	3.3
Ósea	3	5.0
Suprarrenal	3	5.0
Mediastino	1	1.7
Retroperitoneo	1	1.7
Otros	5	8.3
Total	60	100.0

Abreviaturas: n=número de pacientes, %=porcentaje.

La cantidad de sitios de metástasis para ambos grupos se presentó así: sitios únicos, en 37 (61.6%) pacientes, así como múltiples en 23 (38.4%) pacientes (Tabla 32).

Cantidad de sitios	n
Único	37
Múltiples	23
Total	60

Abreviaturas: n=número de pacientes.

Para los 2 grupos de estudio se evaluó la respuesta de la enfermedad posterior al seguimiento de 12 meses con tratamiento de terapia blanco molecular.

Se observó una respuesta de la enfermedad al tratamiento, estable en 23(38.3%) pacientes, parcial para 14(23.3%) pacientes, completa para 11(18.3%) pacientes y se presentó progresión de la enfermedad en 12(20%) pacientes.

Esta respuesta al tratamiento fue evaluada comparándose entre ambos grupos, obteniéndose una $p=0.963$ (Tabla 33).

Tabla 33. Respuesta a TBM en cáncer de riñón a 12 meses de tratamiento ambos grupos

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión
n	23	14	11	12
% dentro de Grupo al que pertenecen	38.3%	23.3%	18.3%	20.0%
% dentro de Evolución	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
% del total	38.3%	23.3%	18.3%	20.0%

Abreviaturas: %=porcentaje, TBM=terapia blanco molecular, n=número de pacientes.

Dentro de los dos grupos de estudio, se encontró un total de 12 (20%) pacientes presentaron progresión de la enfermedad a terapia de primera línea, siendo 6 pacientes de cada uno de los grupos. La media de tiempo de presentación de progresión para ambos grupos fue de 8.66 meses. Al compararse esto entre ambos grupos se obtuvo una $p=0.575$. (Tabla 34)

Tabla 34. Media de tiempo de progresión en pacientes con esta respuesta a TBM para cáncer de riñón a 12 meses de tratamiento en ambos grupos

Grupo	n	Media de tiempo a progresión meses
Grupo 1	6	9.16
Grupo 2	6	8.16
Ambos	12	8.66

Abreviaturas: %=porcentaje, TBM=terapia blanco molecular, n=número de pacientes.

Tras describirse la respuesta en general al tratamiento para los pacientes de este estudio, se procedió a comparar esta respuesta contra las distintas variables mencionadas anteriormente.

Se evaluó la respuesta al tratamiento en relación a la T para ambos grupos de estudio, de la misma manera se realizó este procedimiento para cada grupo.

Al compararse la respuesta a terapia blanco molecular comparada por T, en general en ambos grupos se obtuvo una $p=0.751$, los datos se muestran en la tabla 35.

Tabla 35. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en ambos grupos comparado por T de cáncer de riñón

Tumor	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
T1	1	2	1	2	6
T2	5	4	1	1	11
T3	13	6	7	5	31
T4	4	2	2	4	12
Total	23	14	11	12	60

Abreviaturas: T=tumor, TBM=terapia blanco molecular.

También se evaluó la respuesta a terapia blanco molecular a 12 meses de seguimiento por N en para ambos grupos, calculándose una $p=0.976$ (Tabla 36).

Tabla 36. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en ambos grupos comparado por N de cáncer de riñón

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
N0	17	10	8	8	43
N1	6	4	3	4	17
Total	23	14	11	12	60

Abreviaturas: N=nódulo, TBM=terapia blanco molecular.

Posteriormente se realizó la comparación de la respuesta a terapia blanco molecular a 12 meses de seguimiento en ambos grupos por M, obteniendo una $p=0.936$. (Tabla 37).

Tabla 37. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en ambos grupos comparado por M de cáncer de riñón

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
M0	12	6	6	6	30
M1	11	8	5	6	30
Total	23	14	11	12	60

Abreviaturas: M=metástasis, TBM=terapia blanco molecular.

Para los pacientes de ambos grupos, se evaluó la respuesta al tratamiento de terapia blanco molecular, por grado de Fuhrman y se calculó una $p=0.156$ (Tabla 38).

Tabla 38. Respuesta a 12 meses de tratamiento con TBM en ambos grupos comparado por grado de Fuhrman

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Fuhrman Grado 2	9	9	5	2	25
Fuhrman Grado 3	11	4	4	5	24
Fuhrman Grado 4	3	1	2	5	11
Total	23	14	11	12	60

Abreviaturas: TBM=terapia blanco molecular.

Se decidió la evaluación de la respuesta a terapia blanco molecular comparándola con la cantidad de sitios metastásicos para ambos grupos, obteniéndose una $p=0.447$ (Tabla 39).

Tabla 39. Respuesta a TBM para cáncer de riñón comparada por la cantidad de sitios de metástasis ambos grupos

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Metástasis única (n)	13	11	7	6	37
Múltiples metástasis (n)	10	3	4	6	23
Total	23	14	11	12	60

Abreviaturas: n=número de pacientes, TBM= terapia blanco molecular.

Se comparó la respuesta de la enfermedad por el tipo de medicamento utilizado, sunitinib, pazopanib o sorafenib, para ambos grupos, y se obtuvo una $p=0.653$ (Tabla 40).

Tabla 40. Respuesta a TBM para cáncer de riñón comparada por tipo de medicamento en ambos grupos

Respuesta	Estable	Parcial	Completa	Progresión	Total
Sunitinib (n)	13	11	8	6	38
Pazopanib (n)	9	3	3	5	20
Sorafenib(n)	1	0	0	1	2
Total	23	14	11	12	60

Abreviaturas: n=número de pacientes, TBM=terapia blanco molecular.

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo de comparar la respuesta a la terapia blanco entre los pacientes que debutaban con una enfermedad metastásica, contra los que presentaban progresión de la enfermedad posterior a la realización de nefrectomía radical en nuestro hospital de tercer nivel. Se logró conformar un grupo de pacientes que incluyeran las características para entrar en este estudio, a pesar de la situación actual de la pandemia por COVID-19.

Como se describe en la literatura, se observó que la edad media de la presentación de cáncer renal para nuestros pacientes fue posterior a la sexta década de la vida.[4]

De la misma forma vale la pena resaltar que se observó una mayor incidencia de esta enfermedad para los pacientes varones, para ambos grupos de estudio, esto, coincide con lo comentado por Sedano-Basilio y colaboradores, donde se observó una relación hombre-mujer 1.5-2.5:1.[3]

Para ambos grupos tanto en edad como en sexo se observó que ambos grupos de estudio eran similares ($p=0.357$).

Al realizar la clasificación de nuestros pacientes, se identificó que más del 50% de estos presentaban una enfermedad T3 o T4, lo cual se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad.[21] Solo se observó la presencia de enfermedad N1 en poco más de la cuarta parte de nuestros pacientes.

Al analizar la respuesta a la terapia blanco molecular en ambos grupos, así como por separado en cada uno de ellos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento al compararse entre la extensión del tumor (T) grupo 1 ($p=0.312$), grupo 2 ($p=0.697$), ambos ($p=0.751$) presencia de nódulos (N), grupo 1 ($p=0.934$), ambos ($p=0.976$) o la presencia de metástasis al diagnóstico (M) ambos grupos ($p=0.936$).

De forma interesante, para ninguno de los dos grupos, se observó la presencia de un grado histológico Furman 1, como se menciona en múltiples estudios, el grado histológico se relaciona de manera estrecha con la recurrencia, así como la progresión de la enfermedad.[22] Se encontró en su mayoría que en ambos grupos

predominaron los grados 2 y 3 de Fuhrman, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre los grados de Fuhrman entre ambos grupos ($p=0.195$)

En el análisis la presencia de una respuesta similar al tratamiento con terapia blanco molecular al compararse los grados histológicos de Fuhrman para ambos grupos ($p=0.156$)

Se observó para ambos grupos que, así como es mencionado por distintos estudios, el principal sitio de metástasis para el cáncer de riñón fue a nivel pulmonar.[23]

Se incluyó además del órgano de metástasis, la cantidad de sitios metastásicos, debido a que este, es un factor pronóstico para la respuesta a tratamiento.[7]

En nuestro estudio logramos observar que, al compararse la respuesta a tratamiento entre los pacientes con un sitio único, contra múltiples sitios metastásicos, hubo una respuesta similar estadísticamente hablando para el grupo 1 ($p=0.902$), grupo 2 ($p=0.145$), y entre ambos grupos ($p=0.447$)

Dentro de los resultados se incluyó el tipo de terapia blanco molecular recibida, se identificó que Sunitinib fue el principal medicamento utilizado para los pacientes de ambos grupos. Esto tiene relevancia, debido a que múltiples estudios, así como los modelos pronósticos se basan en el tratamiento con estas terapias. [5,24]

Los medicamentos otorgados para estos pacientes como primera línea, en nuestro estudio, se mantiene dentro de la recomendado por las guías NCCN como primera opción de tratamiento para estos pacientes.[2]

Independiente de la terapia blanco molecular utilizada ya fuera sunitinib, pazopanib o sorafenib, existió una respuesta al tratamiento similar entre ambos grupos ($p=0.653$), así como en los pacientes de cada uno por separado, grupo 1 ($p=0.299$), grupo 2 ($p=0.93$).

Para los pacientes pertenecientes al grupo metastásico, se observó que a la mayoría se le realizó nefrectomía citorreductora como parte de su tratamiento, la cual a pesar de la controversia que esto genera, continua siendo una estrategia

válida y puede contribuir a un incremento en la sobrevida general de estos pacientes.[25] Al comparar estos pacientes, no se observó una diferencia significativa entre la respuesta al tratamiento con o sin nefrectomía citorreductora. Lo anterior como se ha establecido en el estudio CARMENA.[18]

Un dato importante que se estudió en los pacientes del grupo 2, la sobrevida libre de recurrencia, posterior a la nefrectomía radical, para 29 de los 30 pacientes de este grupo la recurrencia ocurrió dentro de los primeros 5 años posterior a tratamiento radical, esto coincide con la población estudiada por Sabine y colaboradores. [26]

Se realizó el análisis estadístico y a diferencia de lo mencionado por otros autores[7,12], no existió una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo libre de recurrencia de estos pacientes al compararse entre la extensión del tumor primario (T), ($p=0.638$), tampoco se observó diferencia entre el grado de Fuhrman de estos pacientes ($p=0.481$).

Como se planteó anteriormente se evaluó la respuesta de la enfermedad durante un periodo de 12 meses de tratamiento. Se observó que, al finalizar el seguimiento, el total de los pacientes continuaba con vida. Del total 12 presentaron progresión, con una media libre de la misma de 8.66 meses para ambos grupos, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos ($p=0.575$), grupo 1 de 9.16 meses y grupo 2 de 8.16 meses. Lo anterior se encuentra entre el tiempo aproximado de periodo libre de progresión comentado en la literatura mundial.[6,17,27]

No se observó una diferencia en la respuesta al tratamiento con terapia blanco molecular a un año de seguimiento, entre el grupo 1 y el grupo 2 ($p=0.963$). Con lo anterior se confirma en este estudio que, en esta población estudiada, la respuesta a la terapia blanco molecular fue similar para los pacientes con cáncer de riñón, quienes debutaron con enfermedad metastásica al diagnóstico, al compararse con aquellos que recurren posterior a la realización de nefrectomía radical, a 12 meses de seguimiento, independientemente del TMN que presenten, el grado nuclear (Fuhrman) del tumor ($p=0.156$), o al tipo de medicamento empleado ($p=0.653$).

Lo anterior puede deberse a múltiples razones, una de las cuales podría ser que, el hecho de que todos estos pacientes se encontraron en un grupo de riesgo favorable del IMDC, por lo tanto, un periodo de seguimiento de 12 meses pudo haber sido muy corto para observar una diferencia entre estos grupos de pacientes.

Sería adecuado observar este mismo fenómeno en aquellos pacientes con grupos de riesgo IMDC intermedio o desfavorable.

En este estudio con sus claras limitantes, se logró el objetivo principal de investigación de una forma interesante, pues durante la realización de esta investigación, no se encontraron estudios clínicos aleatorizados cuyo objetivo fuera comparar la respuesta entre estos grupos, únicamente se habla del tratamiento en los pacientes metastásicos, incluyéndose en estos a todos los pacientes, independientemente de si hayan recibido o no, tratamiento con fin curativo, o debutaran con enfermedad metastásica. Lo anterior para poder comparar de forma directa los resultados obtenidos.

Estos resultados pueden ser utilizados principalmente para otorgar a los pacientes una información adecuada e individualizada acerca del pronóstico de su enfermedad con el uso de terapia blanco molecular, una vez que aquellos con enfermedad localizada, presentan recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico curativo.

La debilidad más importante de este estudio, es la pequeña cantidad de pacientes que se incluyeron, así como el periodo tan corto de seguimiento de esta población. Aún así esto puede tomarse como una gran oportunidad, siendo este estudio el primer paso de una investigación en un mayor número de pacientes, así como por un mayor periodo de seguimiento, en el cual pueden incluirse otros tipos de terapias de nueva generación.

CONCLUSIONES

En el cáncer de riñón, el tratamiento quirúrgico es la única opción curativa en la enfermedad localizada.

Una vez que se presenta la enfermedad metastásica, independientemente sea posterior al tratamiento curativo, o como debut al diagnóstico de este cáncer, la respuesta al tratamiento con terapia blanco molecular será similar durante los primeros 12 meses de seguimiento para aquellos pacientes con riesgo IMDC favorable.

La situación actual sobre la pandemia por COVID-19 impactó en el seguimiento de nuestros pacientes, reduciendo a un número muy pequeño la población incluíble a este estudio.

Es importante tomar en cuenta para futuras investigaciones, este factor el cual puede impactar de forma importante en la evolución de nuestros pacientes.

Es necesaria la realización de más estudios de este tipo, una mayor cantidad de pacientes, un mayor tiempo de seguimiento, así como un mayor número de centros hospitalarios para que los resultados obtenidos en esta investigación sean validados y aplicables a la población en general. Además de incluir pacientes de los distintos grupos de riesgo IMDC, así como los diferentes nuevos tipos de terapia blanco molecular, inmunoterapia y las combinaciones de estas que en la actualidad se han establecido como opciones de primera línea para el tratamiento de estos pacientes.

Lo anterior impactará de forma significativa en la calidad de vida de nuestros pacientes, pues podrá determinarse un pronóstico individualizado, con lo que se podrían ofrecerse las alternativas adecuadas para otorgar un tratamiento integral a nuestra población.

Así como una administración de recursos que permita optimizar la adquisición y elección del tratamiento que presente la mejor relación costo/beneficio para la población anteriormente mencionada.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9>.
- [2] Motzer RJ, Memorial Sloan Kettering Cancer Center P, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Beckermann K, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 1.2021 Kidney Cancer. 2020.
- [3] Sedano-Basilio JE, Mayorga-Gómez E, Garza-Sainz G, Cornejo-Dávila V, Uberetagoiyena-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>.
- [4] Molina Villaverde R, Villalobos León L, Martínez-Amores Martínez B, Ríos González E. Cáncer renal. *Med* 2017;12:1947–54. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.019>.
- [5] Vugrin D. Systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;7:152–62. <https://doi.org/10.1056/nejmra1601333>.
- [6] 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>.
- [7] Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol* 2018;36:1943–52. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2309-4>.
- [8] Dabestani S, Marconi L, Kuusk T, Bex A. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol* 2018;36:1953–9. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2338-z>.
- [9] Speed JM, Trinh QD, Choueiri TK, Sun M. Recurrence in Localized Renal Cell Carcinoma: a Systematic Review of Contemporary Data. *Curr Urol Rep* 2017;18. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0661-3>.

- [10] Merrill SB, Sohl BS, Hamirani A, Lehman EB, Lehman KK, Kaag MG, et al. Capturing Renal Cell Carcinoma Recurrences When Asymptomatic Improves Patient Survival. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:132–8. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.11.009>.
- [11] Frees SK, Kamal MM, Nestler S, Levien PMF, Bidnur S, Brenner W, et al. Risk-adjusted proposal for >60 months follow up after surgical treatment of organ-confined renal cell carcinoma according to life expectancy. *Int J Urol* 2019;26:385–90. <https://doi.org/10.1111/iju.13882>.
- [12] Noguchi G, Nakaigawa N, Taguri M, Tsutsumi S, Saito Y, Fukui S, et al. Time-dependent change in relapse sites of renal cell carcinoma after curative surgery. *Clin Exp Metastasis* 2018;35:69–75. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9883-0>.
- [13] Narayan V, Puligandla M, Haas NB, Subramanian P, Dipaola RS, Uzzo R. Patterns of relapse and implications for post-nephrectomy surveillance in patients with high risk nonclear cell renal cell carcinoma: Subgroup analysis of the phase 3 ECOG-ACRIN E2805 trial. *J Urol* 2019;201:62–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.08.041>.
- [14] Bex A, Powles T, Karam JA. Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2016;23:5–12. <https://doi.org/10.1111/iju.12891>.
- [15] Pinto A. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:408–12. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.06.012>.
- [16] Kroeger N, Choueiri TK, Lee JL, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, et al. Survival outcome and treatment response of patients with late relapse from renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Eur Urol* 2014;65:1086–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.031>.
- [17] Santoni M, Conti A, Porta C, Procopio G, Sternberg CN, Basso U, et al. Sunitinib, Pazopanib or Sorafenib for the Treatment of Patients with Late Relapsing Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2015;193:41–7.

<https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.011>.

- [18] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417–27. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803675>.
- [19] Bhindi B, Graham J, Wells JC, Bakouny Z, Donskov F, Fraccon A, et al. Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2020;78:615–23. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.038>.
- [20] Cancer Today n.d. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=484&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1#collapse-others (accessed December 20, 2020).
- [21] Ohsugi H, Yoshida T, Ohe C, Ikeda J, Sugi M, Kinoshita H, et al. The SSPN Score, a Novel Scoring System Incorporating PBRM1 Expression, Predicts Postoperative Recurrence for Patients with Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28:2359–66. <https://doi.org/10.1245/S10434-020-09075-4>.
- [22] Nguyen DP, Vilaseca A, Vertosick EA, Corradi RB, Touijer KA, Benfante NE, et al. Histologic subtype impacts cancer-specific survival in patients with sarcomatoid-variant renal cell carcinoma treated surgically. *World J Urol* 2016;34:539–44. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1644-y>.
- [23] Attalla K, Weng S, Voss MH, Hakimi AA. Epidemiology, Risk Assessment, and Biomarkers for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am* 2020;47:293–303. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2020.04.002>.
- [24] Klatter T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol* 2018;36:1943–52. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2309-4>.

- [25] Klatte T, Fife K, Welsh SJ, Sachdeva M, Armitage JN, Tevita 'aho , et al. Prognostic effect of cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: a comparative study using inverse probability of treatment weighting. *World J Urol* 2018;36:417–25. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2154-x>.
- [26] Brookman-May SD, May M, Shariat SF, Novara G, Zigeuner R, Cindolo L, et al. Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma--results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int* 2013;112:909–16. <https://doi.org/10.1111/BJU.12246>.
- [27] TK C, RJ M. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:152–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1601333>.
- [28] sexo | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE n.d. <https://dle.rae.es/sexo> (accessed December 21, 2020).
- [29] Definición de estadio clínico - Diccionario de cáncer - Instituto Nacional del Cáncer n.d. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/estadio-clinico> (accessed December 21, 2020).
- [30] Acosta-Jiménez E, Jerónimo-Guerrero D, De M, Macías-Clavijo Á, Rivera-Diez D, Hernández-Briseño L, et al. Carcinoma de células renales: factores patológicos pronósticos, estadificación y clasificación histopatológica. vol. 53. 2015.
- [31] Definición de RECIST - Diccionario de cáncer - Instituto Nacional del Cáncer n.d. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/recist> (accessed December 21, 2020).
- [32] Partin, Alan W, Dmochowski Roger R, Kavoussi Louis R, Peters CA. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. Twelfth Ed. Philadelphia, PA: EL SERVIER, INC; 2020.

- [33] Definición de supervivencia general - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer n.d.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/supervivencia-general> (accessed March 3, 2021).
- [34] (No Title) n.d.
https://www.instituto-roche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EE_CC_seminario_FIR-ANIS.pdf (accessed March 3, 2021).

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente:

1. NSS:

2. Edad:

3. Sexo:

4. Diagnóstico:

5. Nefrectomía radical:

SI	NO
----	----

6. Tiempo a progresión:

7. Sitios de metástasis:

8. Tipo de terapia blanco:

Sunitinib	Pazopanib
-----------	-----------

9. Respuesta a tratamiento en 12 meses:

Completa	Parcial	Nula
----------	---------	------

10. Tiempo De supervivencia

Meses		
-------	--	--

11. Vivo o muerto.

Consentimiento informado oficial

No aplica por ser un estudio de revisión de expedientes.

	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):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	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	

VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.[28]	Sexo marcado en expediente	Cualitativa	Nominal	-Masculino -Femenino
Estadio clínico	Estadio del cáncer (cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo) que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía.[29]	Estadio asignado en consulta externa con base en Guías NCCN.	Cualitativa	Ordinal	-I -II -III -IV
Grado nuclear	El grado nuclear independientemente del tamaño del mismo. Las mediciones realizadas con ampliaciones a 100X y 400X.[30]	Grado nuclear determinado por el servicio de anatomía patológica del HEP.	Cualitativa	Ordinal	-1 -2 -3 -4
Respuesta a tratamiento	Medición del modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM, con base en los criterios de RECIST 1.1.[31]	Disminución en tamaño de tumor observada en estudios de imagen posteriores al tratamiento con terapia blanco molecular.	Cualitativa	Nominal	-Sin respuesta -Respuesta parcial -Respuesta completa

Terapia blanco molecular	Estrategias terapéuticas "dirigidas" que modulan la función de las células T así como inhibidores de "puntos de control" inmunes y terapia dirigida contra el eje del factor de crecimiento endotelial vascular.[32]	Tratamiento sistémico para cáncer renal otorgado por el servicio de oncología médica HEP.	Cualitativa	Ordinal	-Sunitinib -Pazopanib
Tiempo de recurrencia de enfermedad	Metástasis demostrable en estudios de imagen o mediante biopsias confirmadas por patología al menos 30 días después de la cirugía.[10]	Tiempo de detección de nuevo tumor posterior a tratamiento quirúrgico curativo.	Cualitativa	Nominal	-Temprana -Tardía
Sitio de metástasis	Ubicación del tumor fuera del origen primario como abdomen, pecho, huesos y otros sitios, que incluyen el sistema nervioso central y la piel.[10]	Tumor presente en órgano distante distinto a riñón.	Cualitativa	Nominal	-Visceral -Ganglionar -Ósea
Sobrevida general	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos. En un ensayo clínico, se mide la supervivencia general como una manera de determinar la	Tiempo desde inicio de estudio hasta la muerte del paciente	Cuantitativa	Continua	-Meses (1 o más)

	eficacia de un tratamiento nuevo. También se llama SG, sobrevida global y supervivencia global. [33]				
Sobrevida libre de progresión	Proporción de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido, no han empeorado, es decir, se mantienen sin progresión de la enfermedad.[34]	Tiempo desde inicio de estudio hasta presencia de nueva metástasis o crecimiento de una conocida.	Cuantitativa	Continua	-Meses (1 o más)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2020	ENE	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
Recolección de información											
Realización de Protocolo											
Entrega de Protocolo											
Realización del estudio											
Análisis de datos											
Elaboración de tesis											
Presentación de tesis											