



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA
“INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA”

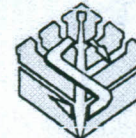


**USO DE SUNITINIB COMO TERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON
CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES. INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.**
AÑO 2017

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para la obtención del título de
Especialista en Urología.**

Autor: Diana Gutiérrez B.
Tutor Clínico: Dr. Pablo Sánchez
Tutor Metodológico: Dr. Amilcar Pérez

Valencia, Octubre 2017



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

USO DE SUNITINIB COMO TERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CARCINOMAS DE CÉLULAS RENALES. INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA. AÑO 2017

Presentado para optar al grado de **Especialista en Urología** por el (la) aspirante:

GUTIERREZ B., DIANA C.
C.I. V – 17258063

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Pablo Sánchez C.I. 6093785, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **21/03/2018**

Prof. Juan R. López
C.I. 4866417
Fecha 11.04.18

TG: 123-17

Prof. Rafael Cuervo (Pdte)
C.I. 7091491
Fecha 11/4/18



Prof. Héctor Arias
C.I. 1352048
Fecha

ÍNDICE GENERAL

Portada	i
Índice General.....	ii
Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
Introducción.....	1
Materiales y Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	19
Conclusiones y Recomendaciones.....	21
Referencias Bibliográficas.....	22
Anexo A.....	27
Anexo B.....	28



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA
“INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA”



**USO DE SUNITINIB COMO TERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON
CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES. INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.**
AÑO 2017

Autor: Diana Gutiérrez B.
Tutor Clínico: Dr. Pablo Sánchez.
Tutor Metodológico: Dr. Amilcar Pérez.
Valencia, Octubre 2017

RESUMEN

El cáncer renal representa 2% a 3% de las neoplasias malignas del adulto y es el más letal de los tipos de cáncer urológicos. Es clásicamente quimiorresistente y la radioterapia no aporta un beneficio claro. La importancia de la angiogénesis en el desarrollo tumoral ha llevado a la creación de múltiples fármacos con actividad antiangiogénica. **Objetivo General:** Evaluar los resultados del uso de Sunitinib como terapia neoadyuvante en pacientes con Carcinoma de Células Renales que consultaron y fueron intervenidos quirúrgicamente durante los años 2010-2017. **Metodología:** Es un estudio observacional, descriptivo, no experimental y de tipo transversal, incluyendo 9 pacientes, que recibieron terapia con Sunitinib y posterior resolución quirúrgica. **Resultados:** De los 9 pacientes se registró una edad promedio de 56,67 años \pm 4,79. El sexo masculino predominó 77,77%. Un 55,56% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad. En cuanto al tamaño del tumor antes de la terapia, se registró una media de 11,8 cm y posterior se redujo a 9,1 cm. El Score renal tuvo una media de 8,6 pts y disminuyó a 7,3 pts. Los pacientes predominantemente ameritaron 1 ciclo de tratamiento (66,67%). El tipo de intervención más frecuente fue Nefrectomía radical laparoscópica. Un 55,56% de los pacientes sobrevivieron, con un promedio de sobrevida de 2,44 años, una mínima de 1 año y máxima de 6 años. **Conclusión:** El uso de Sunitinib neoadyuvante en pacientes con carcinoma de células renales es una técnica segura, eficaz, logrando una disminución significativa del tamaño tumoral y facilita la cirugía.

Palabras Claves: Carcinoma de células renales, Quimiorresistente, Sunitinib, Neoadyuvante, Angiogenesis.



UNIVERSITY OF CARABOBO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
GUIDANCE OF POSTGRADUATE STUDIES
SPECIALIZATION IN UROLOGY PROGRAM
INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGIA.



SUNITINIB USE AS NEOADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA. INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA. YEAR 2017

Author: Diana Gutiérrez B.
Clinical Advisor: Dr. Pablo Sánchez.
Method Advisor: Dr. Amilcar Pérez.
Valencia, October 2017.

ABSTRACT

Renal cancer represents 2% to 3% of malignant neoplasms in the adult and it has the higher mortality rate of all urological cancers. It is typically chemo-resistant and no neoadjuvant therapy has proven to lower relapsing probabilities. Clear benefits of post-surgery radiotherapy haven't been proved either. Angiogenesis role in tumor growth has led to the development of multiple drugs with antiangiogenic activity and some of them have already shown to be effective as oncologic treatment. **Overall objective:** to study the results of sunitinib use as neoadjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma (RCC) that assisted to medical consultation during 2010 – 2017. **Methods:** a descriptive non-experimental, cross-sectional study that includes a total of 9 patients who received Sunitinib previous surgical therapy. **Results:** Average age of patients was 56.67 years old \pm 4.79, 77.77% were male, and 55.56% had some kind of co-morbidity. Before therapy, average tumor size was 11.8cm which then decreased to 9.1cm. Average Renal Score was 8.6 and 7.3 points respectively. Most of the patients required one cycle of treatment (66.67%). Laparoscopic radical nephrectomy was the most used surgical procedure. By the time of the study, 55.55% of patients had survived. Average survival period of time of patients was 2.44 years, with a minimum of 1 year and a maximum of 6 years. **Conclusion:** Sunitinib use as neoadjuvant therapy in patients with RCC is safe, effective and achieves a significant reduction in tumor size facilitating its surgical resolution, hence decreasing regarding complications.

Keywords: Renal cell carcinoma, chemo-resistant, sunitinib, neoadjuvant, angiogenesis.

INTRODUCCIÓN

Las masas renales son un grupo biológicamente heterogéneo de tumores que van desde masas benignas hasta carcinomas, pueden ser inofensivas o agresivas. La verdadera incidencia de masas renales es desconocida, sin embargo, las benignas representan el 15% a 20% de los tumores resecados quirúrgicamente menores de 4 cm. Más del 90% del cáncer de riñón en Estados Unidos está representado por tumores renales corticales conocidos como carcinoma de células renales. Se estima que hubo aproximadamente 62.000 nuevos casos de Cáncer Renal en Estados Unidos en el 2016 y su incidencia ha ido aumentando estadísticamente desde los años 70, en parte debido a un mayor uso de la Tomografía Computarizada y la Ultrasonografía. La mayor parte del incremento ha sido en masas pequeñas y clínicamente localizadas, lo que representa el 40% de los tumores incidentales (1).

Asimismo, el cáncer de riñón representa el 2% a 3% de las neoplasias malignas del adulto y es el más letal de los tipos de cáncer urológicos. Aproximadamente el 30% a 40% de los pacientes con carcinoma de células renales mueren por esta causa en contraste con los rangos de 20% de mortalidad asociado a los carcinomas de próstata y vejiga (2). En las dos últimas décadas la incidencia de carcinoma de células renales se ha incrementado en un 2% aproximadamente, tanto a nivel mundial como en Europa. En el año 2012 hubo aproximadamente 84.400 nuevos casos, de los cuales se registraron 34.700 muertes en la Unión Europea (3).

La tasa de supervivencia en todas las etapas es de aproximadamente 74%. Sin embargo aproximadamente 14.000 hombres y mujeres murieron por cáncer renal en el año 2016 en Estados Unidos, la mortalidad ha ido disminuyendo aproximadamente un 1% por año desde el 2014 y las razones de esta disminución son multifactoriales (1).

Los últimos datos oficiales de la situación del cáncer en Venezuela corresponden al año 2012 (publicadas en el Anuario Epidemiológico de 2012, mismo que fue la última publicación y en donde la morbilidad o incidencia se obtiene a través de estimaciones por métodos estadísticos, que toman como base de información la mortalidad y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)) donde se estima que el cáncer renal representó en mortalidad el 2,76% en hombres y 1,55% en mujeres y su incidencia fue de 2,95% y 1,48% respectivamente (4).

Es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción 3:2. Se presenta generalmente entre la 6° y 7° década de la vida y es 10% a 20% más frecuente en individuos de raza negra por razones desconocidas. La mayoría aparecen de forma esporádica y solo el 2% a 3% son hereditarios (2).

En cuanto a la etiología sigue siendo objeto de controversia. Incluye el tabaquismo, la herencia, la obesidad, el urbanismo, la exposición a cadmio, asbesto y ciertos productos derivados del petróleo como posibles factores causales. La transformación maligna de los adenomas en el Carcinoma de células renales (CCR) es una posibilidad. Los agentes carcinogénicos no dializables, también pueden ser responsables para la generación del tumor, dada la mayor incidencia de CCR en pacientes con insuficiencia renal terminal. La pérdida de genes supresores de tumores o la aparición de oncogenes por mutaciones celulares son considerados como mecanismos importantes en el origen de este cáncer (5).

Los tumores renales se clasifican de acuerdo al origen celular y la morfología, siendo más comunes los tumores malignos. Dentro de la subclasificación del CCR se encuentran: células claras, papilar, cromóforo, del sistema colector y los no clasificables. Existe una variación poco frecuente de CCR asociado a enfermedad quística renal, como el de células claras túbulo-papilar y el medular, los cuales son una variante típicamente agresiva, observada en pacientes con rasgos

drepanocíticos. Los tumores renales benignos más comunes son el oncocitoma y el angiomiolipoma (1).

El sistema de clasificación y estadificación recomendado es el TNM, cuya la última versión fue publicada en el año 2009 con un suplemento en el año 2012 y toma como referencia el tamaño del tumor, invasión venosa, invasión capsular, infiltración suprarrenal, ganglios linfáticos y metástasis a distancia (3).

Otro sistema de clasificación del grado de complejidad prequirúrgico es el RENAL Score (RS) se compone de cinco características importantes desde el punto de vista quirúrgico, pero solo cuatro suman puntos para el cálculo de la nefrometría (R.E.N.A.L.) en una escala de 1, 2 y 3 puntos. El quinto ítem, el A, agrega un sufijo (esto es, “a” de anterior o “p” de posterior) a la puntuación, según la localización de la lesión. Si el tumor no encuadra en esas categorías, se agrega como sufijo una “x”. El resultado de la sumatoria clasifica los tumores según su complejidad quirúrgica en: baja (entre 4 y 6 puntos), moderada (entre 7 y 9 puntos) y alta (entre 10 y 12 puntos) (Ver anexo B) (6).

La hematuria micro o macroscópica es la manifestación clínica más común, que se encuentra en el 60% de los pacientes. La tríada clásica consiste en hematuria, dolor abdominal o de espalda y una masa palpable, pero está presente en menos del 10% de los casos. El dolor óseo puede estar presente en casos de metástasis y los síntomas respiratorios en los casos de afectación pulmonar (5).

La mayoría de las masas renales son asintomáticas hasta estadios avanzados, por lo que el examen físico está limitado en el CCR, sin embargo los siguientes hallazgos deben ser seguidos por estudios radiológicos: masa abdominal palpable, adenopatías cervicales, varicocele no reductible y edema bilateral de miembros inferiores. Los estudios de laboratorio generalmente solicitados son creatinina sérica, filtrado glomerular, hematología completa, velocidad de sedimentación

globular, estudios de funcionalismo hepático, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, calcio sérico, pruebas de coagulación y uroanálisis (3).

La tomografía computarizada o la Resonancia magnética son las técnicas de imagen ideales para el diagnóstico y estadificación de masas renales localizadas. En pacientes con CCR o sospecha se debe completar el estadiaje con Radiografía o Tomografía de tórax, esta última en pacientes con síntomas respiratorios o alto riesgo de diseminación. La gammagrafía ósea debe estar limitada a pacientes con dolor óseo o niveles de fosfatasa alcalina elevada, y las imágenes cerebrales para casos con síntomas neurológicos. La Tomografía por emisión de positrones con tiene ningún rol de rutina para estadiaje del CCR (1).

Existen numerosas opciones de tratamiento para las masas renales sospechosas y para el CCR clínicamente localizado, sin embargo cuatro estrategias son consideradas estándar e incluyen vigilancia activa, nefrectomía radical, nefrectomía parcial y termoablación (1). Cuando la enfermedad se extiende más allá del riñón, siendo escasas las posibilidades de alcanzar supervivencias de larga duración, en estos casos la mediana de supervivencia raramente supera los 12 meses, debido a la resistencia que presenta este tumor a los tratamientos oncológicos sistémicos convencionales. El cáncer renal es un tumor clásicamente quimiorresistente; hasta el momento ninguna terapia adyuvante ha demostrado reducir las posibilidades de recaída; la radioterapia tras la cirugía tampoco aporta un beneficio claro, ni siquiera en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar o resección incompleta (7).

Los avances recientes sobre la biología molecular propiciaron la comprensión de eventos relacionados al cáncer renal y facilitaron el desenvolvimiento de medicamentos con efecto beneficioso terapéutico. En este contexto, las vías moleculares básicas de transformación neoplásica de los tumores renales de células claras tienen relación con las pérdidas o mutaciones del gen supresor de Von Hippel-Lindau (VHL-cromosoma 3p25), fenómeno que eventualmente también

puede ser observado en tumores renales esporádicos. La pérdida de función de VHL resulta en aumento de la expresión de factores de crecimiento pro-angiogénicos que incluyen el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El resultado final es el desenvolvimiento de angiogénesis, progresión tumoral y de formación de metástasis (5).

La importancia de la angiogénesis en el desarrollo tumoral, ha llevado a la creación de múltiples fármacos con actividad antiangiogénica, algunos de los cuales ya han demostrado su eficacia en el tratamiento oncológico tanto en monoterapia como en su combinación con los esquemas de quimioterapia. Entre estos fármacos antiangiogénicos cabe destacar bevacizumab, sorafenib y sunitinib (8).

Específicamente el Sunitinib es un inhibidor de la oxindol tirosina cinasa (TC). Inhibe selectivamente al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), receptor del factor de célula madre (c-KIT) y al receptor del gen FLT-3 y tiene actividad antineoplásica y antiangiogénica (9). La pauta de administración habitual de cada ciclo es de 50 mg/día, vía oral durante 4 semanas seguidas de descanso de 2 semanas, con reducciones o aumentos incrementales de la dosis (125 mg/día) según la tolerancia (10).

Un caso clínico del 2013 realizado por Aarón Flores y cols, donde se estudia a paciente masculino de 65 años de edad, hipertenso, con clínica de pérdida ponderal de peso, dolor en hipocondrio derecho y aumento de volumen abdominal ipsilateral; hallazgo tomográfico tumor en riñón derecho de 24 × 13.8 × 10 cm, realce 98 UH, conglomerado ganglionar perihiliar; tórax con imagen única heterogénea con centro hiperdenso en segmento apical del pulmón izquierdo. Biopsia renal percutánea con reporte de carcinoma de células renales Fuhrman I. Inicia sunitinib 50 mg vo/24 h, 4 semanas, descansando 2 semanas, 3 ciclos. Al

termino la tomografía muestra tumor de 10.2 × 8.1 × 5.1 cm hipodenso en centro, calcificaciones periféricas, realce difuso, tórax sin lesiones. Se realiza nefrectomía radical derecha con reporte histopatológico de infiltrado inflamatorio, necrosis, sin evidencia de tumor (11).

En abril del 2014 fue publicado un estudio realizado por Cesar Ercole y cols, donde 43 de 83 pacientes presentaron riesgo moderado a alto de complejidad de masas renales, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios regionales o a distancia. Con indicación absoluta para Nefrectomía Parcial (NP) en 9 pacientes por riñón único, 8 con tumor renal bilateral y 27 con Índice de Filtración Glomerular menor de 60. En promedio recibieron 2 ciclos de Sunitinib, la media del tamaño del tumor fue de 5,1 cm (4,1-7 cm) y Score RENAL de 9 (8-10). La cirugía fue realizada en 48 pacientes (98%), NP se efectuó exitosamente en 36 tumores (75%), incluyendo 10 a los que se les usó un procedimiento mínimamente invasivo. Una reducción del tamaño tumoral se observó en 94% (disminución media 32,5%) y la reducción del Score RENAL fue de 74% (26 por 1 punto y 10 por 2 puntos). Las complicaciones quirúrgicas fueron de 5% (1 paciente con evisceración y otro con Fístula Arterio-Venosa) (12).

En el 2014, Brian Lane y cols, estudian 72 pacientes potenciales para realizar Nefrectomía parcial, quienes recibieron sunitinib antes de la cirugía definitiva en 78 riñones, la talla media del tumor primario previo al tratamiento fue de 7,2 cm y de 5,3 cm después del tratamiento con sunitinib, resultando una disminución del 32% en el tamaño bidireccional del tumor. La disminución del tamaño ocurrió en 83% de los tumores, con una respuesta parcial en un 19%. La complejidad del tumor de acuerdo al RENAL score, disminuyó un 59%. La cirugía fue realizada en 68 pacientes (87%) y ninguna fue diferida debido a toxicidad por el Sunitinib, complicaciones ocurrieron en 7% de los casos. La Nefrectomía parcial fue realizada en 49 tumores (63%), de los cuales 41% tenían enfermedad metastásica (13).

En un estudio publicado en Abril del 2015 y realizado por Hak Lee y cols, se analizaron 53 pacientes con Carcinoma Renal (CR) y Trombos Renales (TR), de los cuales 19 pacientes (35,8%) recibieron terapia neoadyuvante con Sunitinib y 34 (64,2%) no la recibieron. 18 pacientes (9 con neoadyuvancia y 9 sin neoadyuvancia) tenían metástasis. No hubo diferencias estadísticas en cuanto a la distribución del nivel de trombos entre los dos grupos. En el grupo de neoadyuvancia el promedio del tamaño del tumor disminuyó 1,3 cm aproximadamente y 10/19 pacientes (52,6%) mantuvieron el tamaño del trombo, mientras que 8/19 (42,1%) tuvo una disminución del tamaño. Se demostró que la terapia con Sunitinib está asociada a mejoría (14).

Carlos Barrios y cols en el año 2016 realizan un estudio en 348 pacientes de Latinoamérica que recibieron sunitinib, de los cuales 75% tenía 2 o más focos de metástasis. La media de duración del tratamiento fue de 8 meses. En total 326 pacientes (94%) descontinuaron el tratamiento, principalmente debido a fallecimiento (41%) o ineficacia (22%). Solo 311 pacientes fueron incluidos para estudiar la respuesta tumoral, de los cuales el 3% tuvo una respuesta completa y el 15% una parcial. La duración media de la respuesta, progresión de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total fue de 26.7, 12,1 y 19.9 meses respectivamente (15).

En Junio de 2017 fue publicado un estudio retrospectivo, realizado por Tomas Buchler y cols, en República Checa, donde pacientes con carcinoma renal metastásico fueron tratados continuamente con inhibidores del factor de crecimiento endotelial por al menos 24 meses, en total 219 pacientes, donde el promedio de supervivencia libre de progresión fue de 39,7 meses y a los 5 años de 34,2 %, la tasa media de supervivencia alcanzada fue de 79,1 meses y a los 5 años de 62,1 %. En este estudio de cohorte se logró en 28, 103 y 88 pacientes una respuesta completa, parcial y estable respectivamente. La tasa media de progresión de supervivencia y la supervivencia en general fue comparada en

pacientes con una respuesta parcial o estable, siendo significativamente mayor en pacientes con una respuesta completa (16).

Conociendo el mecanismo fisiopatológico de crecimiento y diseminación del CCR, que es debido en gran parte a la angiogénesis que caracteriza esta enfermedad y ya que no se ha demostrado una respuesta adecuada a otro tipo de terapias adyuvantes convencionales como la Quimioterapia o Radioterapia, los fármacos que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular podrían ser una excelente opción terapéutica. Aun cuando estos medicamentos recientemente se han incluido en el protocolo de tratamiento del CCR, todavía no existe una data suficiente sobre los resultados de esta terapia a largo plazo y muy pocos registros del uso de este fármaco como neoadyuvante.

El principal tratamiento para el CCR localizado es la cirugía, más comúnmente la Nefrectomía Parcial por los indiscutibles beneficios que representa para el paciente, preservando la función renal. Si el uso de esta terapia en tumores avanzados, que es cuando normalmente está indicada, ha demostrado una disminución en el tamaño y complejidad del CCR, con un aumento en la tasa de supervivencia; de usarse en tumores localizados y lograrse los mismos efectos, sería una gran ventaja para el paciente ya que se disminuirían los márgenes de resección y facilitaría la cirugía y disminuiría por ende las complicaciones. Esto sin mencionar los beneficios significativos en pacientes con indicación absoluta de cirugía preservadora de nefronas, tales como monorrenos, con disminución del IFG o tumor renal bilateral.

Objetivo General: Evaluar los resultados de uso de Sunitinib como terapia neoadyuvante en pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) que acudieron a consulta y fueron intervenidos quirúrgicamente durante los años 2010-2017.

Objetivos específicos.

- 1) Clasificar a los pacientes con CCR de acuerdo al grupo etario, sexo y presencia de comorbilidades.
- 2) Comparar el tamaño del tumor y Score RENAL antes y después del tratamiento con Sunitinib.
- 3) Especificar los ciclos de tratamiento con Sunitinib recibidos por los pacientes.
- 4) Describir el tipo de cirugía realizada a los pacientes y las complicaciones presentadas.
- 5) Conocer la tasa de supervivencia de los pacientes posterior a la cirugía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una investigación de tipo Observacional – Descriptiva, la cual busca especificar propiedades características y rasgos importantes de cualquier fenómeno que se analice, ya que describe tendencias de un grupo o población (17). En este sentido, el estudio se basará en la observación, descripción y análisis del fenómeno de interés, en este caso, representado por el uso de Sunitinib previo a la cirugía en pacientes con Carcinoma de Células Renales.

El diseño adoptado para el presente estudio fue el no experimental, ya que se realizó sin manipular en forma deliberada las variables, tal y como se presentan en su contexto real y en un tiempo determinado, para luego analizarlo (18). En este mismo sentido, según la temporalidad la investigación será de tipo transversal, puesto que los eventos de interés se observarán en el transcurso de un período de tiempo establecido (17).

La población está representada por la totalidad de pacientes con patologías tumorales renales atendidos en la consulta en el Instituto Docente de Urología durante los años 2010 – 2017 y que aceptaron de forma voluntaria recibir terapia con Sunitinib. La muestra fue de tipo no probabilística, deliberada, representada por aquellos pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Células Renales y que recibieron tratamiento neoadyuvante con Sunitinib, con posterior Nefrectomía en el periodo antes precisado, siendo estos los únicos criterios de inclusión.

Para la recolección de los datos se utilizó la técnica de la revisión documental, que consiste en obtener información de historias clínicas, que posteriormente fueron analizados y conformaron la muestra final (19). Como instrumento se diseñó una ficha de registro, la cual contiene un listado de variables a investigar, las mismas presentan sus respectivos espacios en blanco donde se objetivó la información necesaria como resultado de la revisión de las historias clínicas (20). En este

sentido la ficha de registro fue diseñada por la investigadora de manera que su llenado fue sencillo y práctico.

Para el procesamiento y análisis de datos, se sistematizaron los mismos en una base de datos en Microsoft® Excel, para luego analizarlos con las técnicas de estadística descriptiva univariada a partir de tablas y gráficos según los objetivos específicos. Todo se realizó a partir del procesador estadístico Statgraphics Plus 5.1.

RESULTADOS

De los 9 pacientes incluidos en el estudio se registró una edad promedio de 56,67 años \pm 4,79, con una edad mínima de 36 años, una máxima de 80 años y un coeficiente de variación de 25% (serie homogénea entre sus datos). Fueron más frecuentes aquellos pacientes entre 56 y 80 años (55,56%= 5 casos).

TABLA N° 1

**PACIENTES CON CCR DE ACUERDO AL GRUPO ETARIO Y SEXO,
TRATADOS CON SUNITINIB COMO TERAPIA NEOADYUVANTE.
CONSULTA DEL INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.
PERIODO 2010 – 2017**

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
Edad (años)	F	%	f	%	F	%
36 – 55	1	11,11	3	33,33	4	44,44
56 – 80	1	11,11	4	44,44	5	55,56
Total	2	22,22	7	77,77	9	100
$\bar{X} \pm Es$	49,5 +/- 17,15		58,71 +/- 12,82		56,67 +/- 4,79	

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

En cuanto al sexo el masculino predominó con un 77,77% (7 casos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de edad según el sexo ($t = -0,78$; $P \text{ valor} = 0,4607 > 0,05$)

TABLA N° 2

**COMORBILIDADES ASOCIADAS A LOS PACIENTES CON CCR TRATADOS
CON SUNITINIB COMO TERAPIA NEOADYUVANTE.
CONSULTA DEL INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.
PERIODO 2010 – 2017**

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
Comorbilidades	f	%	f	%	F	%
Presente	1	11,11	4	44,44	5	55,56
Ausente	1	11,11	3	33,33	4	44,44
Total	2	22,22	7	77,77	9	100

Tipo de comorbilidad	f	%	f	%	f	%
HTA	0	0	2	22,22	2	22,22
HTA + DM	1	11,11	1	11,11	2	22,22
Pancreatitis	0	0	1	11,11	1	11,11

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

Un 55,56% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad (5 casos) siendo la más frecuente la hipertensión arterial (2 casos) y la hipertensión con diabetes mellitus (2 casos).

TABLA N° 3

TAMAÑO DEL TUMOR Y SCORE RENAL DE LOS PACIENTES ANTES Y DESPUÉS DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE CON SUNITINIB. PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES. CONSULTA DEL INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA. PERIODO 2010 – 2017

Momento	Antes $\bar{X} \pm Es$	Después $\bar{X} \pm Es$	T	P valor
Tamaño del tumor (cm)	11,8 +/- 3,30	9,1 +/- 2,62	1,45	0,1645
Score renal	8,6 +/- 2,03	7,3 +/- 1,99	1,03	0,3152

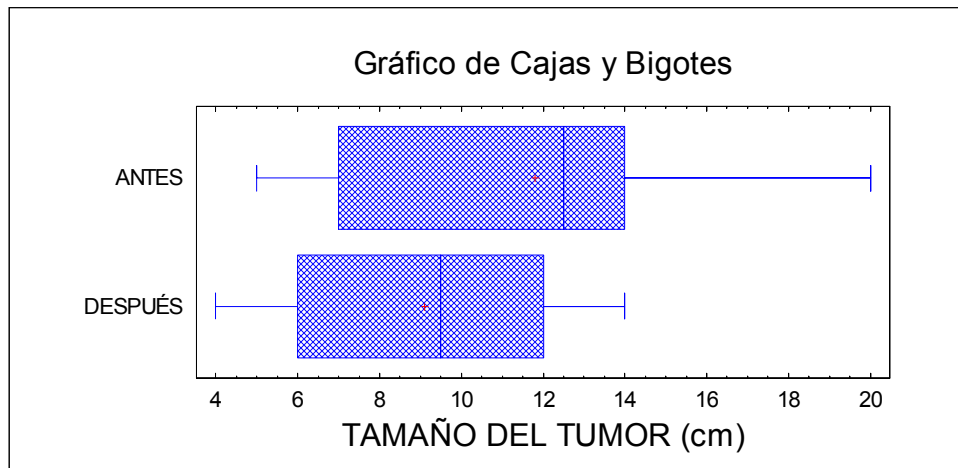
Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

En lo que respecta al tamaño del tumor antes de la terapia neoadyuvante con Sunitinib, se registró una media de 11,8 cm con un valor mínimo de 5 cm y un máximo de 20 cm. Posterior a la terapia neoadyuvante la media se redujo a 9,1 cm, con un valor mínimo de 4 cm y un máximo de 14 cm, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

En lo correspondiente al Score RENAL antes de la terapia neoadyuvante con Sunitinib, se registró una media de 8,6 pts, con un valor mínimo de 4 pts y un máximo de 12 pts. Posterior a la terapia neoadyuvante el promedio del score disminuyó a 7,3 pts, con un valor mínimo de 4 pts y un máximo de 12 pts, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$)

GRAFICA N° 1

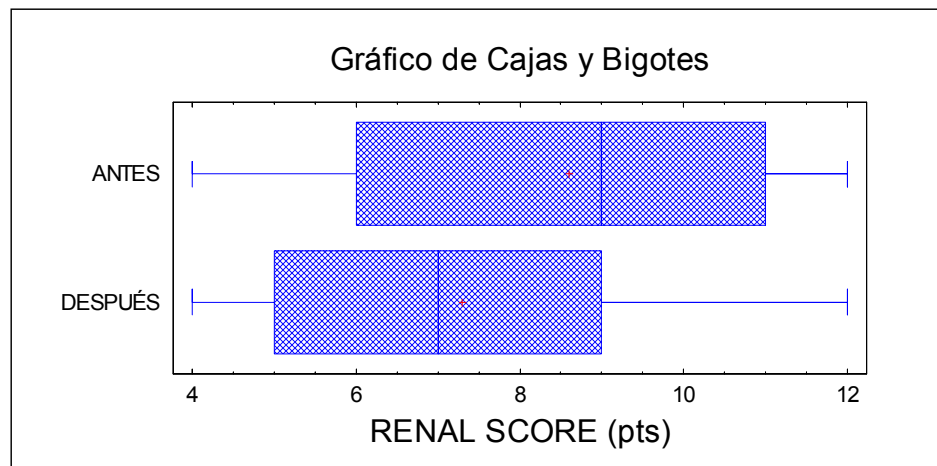
DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA COMPARACIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR EN LOS MOMENTOS DEL ESTUDIO.



Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

GRAFICA N° 2

DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA COMPARACIÓN DEL SCORE RENAL EN LOS MOMENTOS DEL ESTUDIO



Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

TABLA N° 4

**CANTIDAD CICLOS DE TRATAMIENTO CON SUNITINIB RECIBIDOS POR
LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.
CONSULTA DEL INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.
PERIODO 2010 – 2017**

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
CICLOS	F	%	F	%	F	%
1	1	11,11	5	55,56	6	66,67
4	1	11,11	2	22,22	3	33,33
Total	2	22,22	7	77,77	9	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

Los pacientes predominantemente ameritaron de 1 ciclo de tratamiento con sunitinib (66,67%= 6 casos).

TABLA N° 5

**TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA A LOS PACIENTES CON CCR TRATADOS
CON SUNITINIB COMO TERAPIA NEOADYUVANTE.
CONSULTA DEL INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.
PERIODO 2010 – 2017**

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
Tipo de intervención	F	%	F	%	F	%
Nefrectomía radical laparoscópica	1	11,11	4	44,44	5	55,56
Nefrectomía radical abierta	0	0	3	33,33	3	33,33
Nefrectomía radical abierta izquierda + parcial derecha	1	11,11	0	0	1	11,11
Total	2	22,22	7	77,77	9	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

El tipo de intervención más frecuente fue la Nefrectomía radical laparoscópica (5 casos), seguidos de aquellos sometidos a Nefrectomía radical abierta (3 casos)

TABLA N° 6

**TASA DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES POSTERIOR A LA CIRUGÍA.
PACIENTES CON CCR TRATADOS CON SUNITINIB COMO TERAPIA
NEOADYUVANTE.
CONSULTA DEL INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.
PERIODO 2010 – 2017**

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
Estado actual	F	%	F	%	F	%
Vivo	1	11,11	4	44,44	5	55,56
Fallecido	1	11,11	3	33,33	4	44,44
Total	2	22,22	7	77,77	9	100
Sobrevida $\bar{X} \pm Es$	3,0 +/- 12,71		2,29 +/- 1,66		2,44 +/- 0,56	

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Gutiérrez; 2017)

Un 55,56% de los pacientes sobrevivieron (5 casos) y un 44,44% falleció (4 casos). De los pacientes estudiados se registró un promedio de sobrevida de 2,44 años, con una sobrevida mínima de 1 año y una máxima de 6 años. Aunque el tiempo de sobrevida fue mayor entre las mujeres no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($t = 0,51$; $P \text{ valor} = 0,6263 > 0,05$).

DISCUSIÓN

De los 9 pacientes incluidos en el estudio se registró una edad promedio de 56,67 años \pm 4,79, con una edad mínima de 36 años, una máxima de 80 años y un coeficiente de variación de 25% (serie homogénea entre sus datos). Fueron más frecuentes aquellos pacientes entre 56 y 80 años (55,56%= 5 casos).

En cuanto al sexo el masculino predominó con un 77,77% (7 casos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de edad según el sexo ($t = -0,78$; $P \text{ valor} = 0,4607 > 0,05$).

Un 55,56% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad (5 casos) siendo la más frecuente la hipertensión arterial (2 casos) y la hipertensión con diabetes mellitus (2 casos).

En lo que respecta al tamaño del tumor antes de la terapia neoadyuvante con Sunitinib, se registró una media de 11,8 cm con un valor mínimo de 5 cm y un máximo de 20 cm. Posterior a la terapia neoadyuvante la media se redujo a 9,1 cm, con un valor mínimo de 4 cm y un máximo de 14 cm, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

En lo correspondiente al Score RENAL antes de la terapia neoadyuvante con Sunitinib, se registró una media de 8,6 pts, con un valor mínimo de 4 pts y un máximo de 12 pts. Posterior a la terapia neoadyuvante el promedio del score disminuyó a 7,3 pts, con un valor mínimo de 4 pts y un máximo de 12 pts, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

Los pacientes predominantemente ameritaron de 1 ciclo de tratamiento con Sunitinib (66,67%= 6 casos). Todos toleraron el tratamiento sin efectos adversos importantes o toxicidad.

El tipo de intervención más frecuente fue la Nefrectomía radical laparoscópica (5 casos), seguidos de aquellos sometidos a Nefrectomía radical abierta (3 casos) y 1 de estos últimos ameritó aparte Nefrectomía parcial derecha por un tumor bilateral. Cabe destacar que ninguno de los pacientes presentó complicaciones graves inherentes a la cirugía.

Un 55,56% de los pacientes sobrevivieron (5 casos) y un 44,44% falleció (4 casos). De los pacientes estudiados se registró un promedio de sobrevida de 2,44 años, con una sobrevida mínima de 1 año y una máxima de 6 años. Aunque el tiempo de sobrevida fue mayor entre las mujeres no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($t = 0,51$; $P \text{ valor} = 0,6263 > 0,05$). De los fallecidos hay que tomar en cuenta que 1 de ellos tenía 80 años de edad al momento del diagnóstico, 3 tenían tumores mayores de 10 cm con Score RENAL que se mantuvo con grado de complejidad alto a pesar de la disminución en el mismo y 1 con diagnóstico por Biopsia que reportó Sarcoma, todos con sobrevida mayor a 12 meses y 1 de ellos de hasta 3 años.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El uso de Sunitinib como terapia previa a la cirugía por carcinoma de células renales demostró ser un tratamiento seguro y eficaz con el que se observó disminución del tamaño tumoral y RENAL Score; lo que a su vez facilitó la resección quirúrgica y disminuyó el riesgo de complicaciones.

En vista de la poca disponibilidad de data recopilada y a la quimio-resistencia del CCR se insta a médicos urólogos y oncólogos a fomentar el uso de Sunitinib como terapia neoadyuvante con miras a reducir al máximo la resección de tejido renal funcional, beneficiando especialmente a aquellos pacientes con indicación de cirugía preservadora de nefronas.

Se requieren estudios randomizados para determinar definitivamente si la terapia pre-quirúrgica con sunitinib, tal como se usó en este estudio, así como con otros fármacos antiangiogénicos, mejora la posibilidad de realizar nefrectomía parcial para una mejoría en la calidad de vida preservando un adecuado funcionalismo renal.

Para la realización de la nefrectomía se recomienda tener experiencia en cirugía urológica laparoscópica, para así disminuir la posibilidad de falsos positivos de complicaciones en futuros trabajos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) American Urological Association (AUA) Guidelines. Renal Mass and Localized Renal Cancer 2017. Disponible en: [https://www.auanet.org/guidelines/renal-mass-and-localized-renal-cancer-new-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/renal-mass-and-localized-renal-cancer-new-(2017))
- 2) Campbell-Walsh Urology. Tenth edition. Elsevier Saunders. International Edition 2012.
- 3) EAU (European Association of Urology) Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2016. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/2016-Renal-Cell-Carcinoma.pdf>
- 4) Resumen de las estadísticas de cáncer en Venezuela del año 2012. Dr. Luis Capote Negrín. Disponible en: <http://www.oncologia.org.ve/site/userfiles/svo/Estad%C3%ADsticas%20de%20c%C3%A1ncer%20en%20el%202012.pdf>
- 5) Algoritmos en Uro-Oncología. Antonio Carlos Lima Pompeo, Eric Roger Wroclawski y Marcus Vinicius Sadi. Confederación Americana de Urología. Elsevier Editora. Rio de Janeiro, Brasil 2007. Copyright Caracas 2011.
- 6) El RENAL score en la estadificación prequirúrgica de tumores renales. Actualización en radiología. Revista argentina de radiología. Versión On-line ISSN 1852-9992. Volumen 81 N° 1. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Marzo 2017. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922017000100005

- 7) El enfoque terapéutico del cáncer renal: una nueva oportunidad de coordinación entre la Urología Oncológica y la Oncología médica. Gelabert Mas A. Servicio y Cátedra de Urología. Hospital del Mar. UAB Barcelona. Coordinador Nacional del Grupo de Urología Oncológica AEU. Actas Urológicas Españolas Septiembre 2017. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021048062007000800001&script=sci_arttext&tIng=pt
- 8) Anales de Medicina Interna versión impresa ISSN 0212-7199. An. Med. Interna (Madrid) vol.25 no.7 jul. 2008. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000700012
- 9) Revista Urología Colombiana, vol. XXV, núm. 2, mayo-agosto, 2016, pp. 169-189 Sociedad Colombiana de Urología. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1491/149146287016.pdf>
- 10) Universidad Autonoma del Estado de Mexico. Estudio Farmacoeconomico de Pazopanib y Sunitinib en el tratamiento de cáncer renal. Tania Ruiz Gonzalez Junio 2014. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/oca/bitstream/20.500.11799/14816/1/Tesis.417155.pdf>
- 11) Aarón Miguel Flores Aguilar, Alejandro Priego Niño, Edgar Cárdenas Rodríguez, Fernando Silva Bravo, Claudia Teresita Gutiérrez. Gaceta Mexicana de Oncología. Elsevier. May–June 2016. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300323>
- 12) Cesar Ercole, Brian Lane, Hyung Kim, Ithaar Derweesh, Rebecca O'Malley, Joseph Klink, Kerrin Palazzi, Brian Rini, Steven Campbell. Non-metastatic renal cancers of moderate to high complexity are amenable to partial nephrectomy after neoadjuvant sunitinib. The Journal of Urology. April 2014.

Volume 191, Issue 4, Supplement, Page e705. Disponible en:
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)02188-0/fulltext](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)02188-0/fulltext)

- 13) Brian R. Lane M.D., Ph.D., F.A.C.S, Ithaar H. Derweesh M.D, Hyung L. Kim M.D, Rebecca O'Malley M.D, Joseph Klinkf, Cesar E. Ercolef, Kerrin L. Palazzi M.P.H, Anil A. Thomasf, Brian I .Rini M.D, Steven C. Campbell M.D., Ph.D. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Volume 33, Issue 3, Pages 105-158 (March 2015). Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143914003962>
- 14) Hak Lee, Juan Jimenez, Song Wang, Omer Raheem, Kyle Gillis, Amy Alagh, Christopher J. Kane, Michael Llss, Frederick Millard, Brian Lane, Steven Campbell, Ithaar Derweesh. Neoadjuvant sunitinib is associated with improved oncologic outcomes for patients with tumor thrombus in renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Journal of Urology*. April 2015. Volume 193, Issue 4, Supplement, Page e764. Disponible en:
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(15\)02546-X/fulltext](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(15)02546-X/fulltext)
- 15) Carlos H Barrios, Daniel Herchenhorn, Matías Chacón, Paula Cabrera-Galeana, Peter Sajben y Ke Zhang. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Latin America: subanalysis of an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Revista Dovepress*. Published 23 September 2016 Volume 2016:9, Pages 5839-5845. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045222/>
- 16) Tomas Buchler, Alexandr Poprach, Zbynek Bortlicek, Radek Lakomy, Renata Chloupková, Rostislav Vyzula, Milada Zemanova, Katerina Kopeckova, Marek Svoboda, Ondrej Slaby, Igor Kiss, Hana Studentova, Jana Hornova, Ondrej Fiala, Jindrich Kopecky, Jindrich Finek, Ladislav Dusek, Bohuslav Melichar. Outcomes of Patients with Long-Term Treatment Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, Elsevier,

Available online 29 June 2017. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767317301854>

- 17) Londoño J. Metodología de la Investigación epidemiológica. 3ª edición. Editorial Manual moderno S. A. Bogotá. Colombia. 2004:7
- 18) Hernández, Fernández y Baptista. Metodología de la Investigación. Cuarta edición. Mac Graw Hill editores. México D.F. México. 2006:103,104, 205
- 19) Arias F. El Proyecto de Investigación. (6a. ed.). Editorial Episteme. Caracas. Venezuela. 2010: 48, 54
- 20) López Puertas E, Urbina J, Blanck, E, Granadillo D, Blanchard M, García J, Vargas P, Chiquito A. Bioestadística – Herramienta de la investigación. CDCH – UC. Valencia. Venezuela. 1998; 1: p 13, 45,46

ANEXOS

ANEXO A

**USO DE SUNITINIB EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS
RENALES. INSTITUTO DOCENTE DE UROLOGÍA.
AÑO 2017**

FICHA DE REGISTRO

HISTORIA		FECHA		
Edad		Sexo	Masculino	
			Femenino	
Comorbilidades	Presente Tipo	Tamaño (cm)		
	Ausente		Score R.E.N.A.L (pts)	
Cantidad De ciclos		Tipo de cirugía	Nefrectomía Parcial	
			Nefrectomía Radical	
			Otra	
Complicaciones	Presente Tipo	Tiempo De sobrevida Años		
	Ausente		Estado actual	Vivo
				Fallecido

ANEXO B
SCORE RENAL

Radio tumoral máximo Centímetros	
Componente	Exofítico
	Endofítico
Cercanía al sistema colector Centímetros	
Posición de acuerdo al eje hiliar	Anterior
	Posterior
Localización relativa a la líneas polares	Superior
	Inferior