



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO UNIDAD  
MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“EVALUACIÓN RADIOLÓGICA POR CRITERIOS MASS Y RECIST EN PACIENTES  
CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO TRATADOS CON SUNITINIB EN EL  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI”**

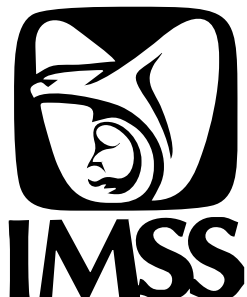
**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ONCÓLOGO MÉDICO**

**PRESENTA:  
DR. PABLO GARZA RAMOS**

**TUTOR CLÍNICO:  
DR. SAMUEL RIVERA RIVERA.**

**TUTORES DE EVALUACION RADIOLOGICA: DR.  
BENJAMÍN CONDE CASTRO.  
DRA. ELIZABETH BLANCO SIXTOS.**

**TUTOR METODOLÓGICO:  
DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA.**



**MÉXICO, DF. OCTUBRE 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS.  
ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA MÉDICA.**

**“EVALUACIÓN RADIOLÓGICA POR CRITERIOS MASS Y RECIST EN PACIENTES CON  
CÁNCER RENAL METASTÁSICO TRATADOS CON SUNITINIB EN EL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI”**

Presenta: **Dr. Pablo Garza Ramos**

**Tutor Clínico: Dr. Samuel Rivera Rivera**

samuelri13@yahoo.com

Teléfono: 55 4442 8718

Médico Adscrito Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tutores de evaluación radiológica:

**Dr. Benjamín Conde Castro.**

drconde2004@yahoo.com

Teléfono: 55 1706 9949

**Dra. Elizabeth Blanco Sixtos.**

elizabeth.blanco2605@gmail.com

Teléfono: 43 6109 1574

Médicos Adscritos Servicio de Radiología e Imagen Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tutor Metodológico:

**Dr. Gabriel González Ávila.**

gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

Médico Adscrito Jefe de Enseñanza H. Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Estudios, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



2014, Año de Grande Pien

**Dictamen de Autorizaf**

Del Centro de Investigación y Fina en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO HOSPITAL NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

HCMA 30/07/2014

**DR. SAMUEL RIVERA RIVERA**

**PRESENTE**


Tengo el agrado de certificar, que el protocolo de investigación con título:

**"EVALUACION RADIOLOGICA POR CRITERIOS HASS Y RECIST EN PACIENTES CON  
CANCER RENAL METASTÁSICO TRATADOS CON SUNITINIB EN EL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI"**

que sombió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

**Núm. de Registro**  
**R-2014-3602-31**

ATENTAMENTE

  
**DR. (C) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Fina en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

---

**Dr. Pablo Garza Ramos**  
**Alumno de Oncología Médica**  
**Hospital de Oncología CMN Siglo XXI**

---

**Dr. Samuel Rivera Rivera**  
**Tutor Clínico**  
**Médico Adscrito Servicio de Oncología Médica**  
**Hospital de Oncología CMN Siglo XXI**

---

**Dr. Juan Alejandro Silva**  
**Profesor del curso de Oncología Médica**  
**Jefe del Servicio de Oncología Médica**  
**Hospital de Oncología CMN Siglo XXI**

---

**Dr. Gabriel González Ávila**  
**Jefe de Educación Médica**  
**Hospital de Oncología Médica CMN Siglo XXI**

**“EVALUACIÓN RADIOLÓGICA POR CRITERIOS MASS Y RECIST EN PACIENTES CON  
CÁNCER RENAL METASTÁSICO TRATADOS CON SUNITINIB EN EL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI”**

INVESTIGADORES:

**Dr. Samuel Rivera Rivera.** Médico Adscrito Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com  
Teléfono: 55 4442 8718

**Dr. Pablo Garza Ramos.** Residente de tercer año del Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: doctor\_hippie@yahoo.com

**Dr. Benjamín Conde Castro.** Médico Adscrito Servicio de Radiología e imagen del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: drconde2004@yahoo.com, Teléfono: 55 1706 9949

**Dra. Elizabeth Blanco Sixtos.** Médico Adscrito Servicio de Radiología e imagen del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: elizabeth.blanco2605@gmail.com Teléfono: 43 6109 1574

Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **Agradecimientos...**

Primeramente a Dios; a mi familia, en especial mis padres Manuel y Elva y mis hermanos Manuel y Alberto por su apoyo incondicional, a mi esposa Karla Verónica por su apoyo, paciencia y espera; a mis maestros por sus valiosas enseñanzas y su amistad, a mis compañeros residentes y amigos colegas.

A todos los que participaron de alguna manera en la realización de este trabajo...

## ÍNDICE GENERAL

<b>1. Abreviaturas</b>	<b>9</b>
<b>2. Resumen</b>	<b>10</b>
<b>3. Antecedentes</b>	<b>12</b>
<b>4. Planteamiento del Problema</b>	<b>18</b>
<b>5. Justificación</b>	<b>19</b>
<b>6. Hipótesis</b>	<b>19</b>
<b>7. Objetivos</b>	<b>20</b>
<b>8. Material y Métodos</b>	<b>21</b>
<b>9. Aspectos Éticos</b>	<b>36</b>
<b>10. Recursos</b>	<b>38</b>
<b>11. Resultados</b>	<b>40</b>
<b>12. Discusión</b>	<b>52</b>
<b>13. Conclusiones</b>	<b>57</b>
<b>14. Cronograma de Actividades</b>	<b>61</b>
<b>15. Anexos</b>	<b>62</b>
<b>16. Bibliografía</b>	<b>67</b>



## 1. ABREVIATURAS

<b>EE:</b>	Enfermedad Estable
<b>EPTIC:</b>	Early posttherapy imaging changes
<b>HU:</b>	Hounsfield units
<b>IMSS:</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>ITK:</b>	Inhibidor de Tyrosin Kinasa
<b>MASS:</b>	Mass, Attenuation, Size, and Structure
<b>MSKCC:</b>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PDGFR:</b>	Platelet Derived Growth Factor Receptor.
<b>PE:</b>	Progresión de la Enfermedad
<b>RECIST :</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RC:</b>	Respuesta Completa
<b>RD:</b>	Respuesta Desfavorable
<b>RF:</b>	Respuesta Favorable
<b>RI:</b>	Respuesta Indeterminada
<b>RP:</b>	Respuesta Parcial
<b>SACT :</b>	Size and Attenuation CT
<b>SLD:</b>	Sum of the longest unidimensional diameter
<b>SLP:</b>	Sobrevida Libre de Progresión
<b>SNC:</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TAC:</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TNM:</b>	Tumor, Node, Metastasis
<b>TTP:</b>	Tiempo para la progresión (Time to progression)
<b>VEGF:</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VHL:</b>	Von Hippel Lindau

## 2. RESUMEN

**Introducción.** El cáncer renal corresponde al 2-3 % de todas las neoplasias; siendo la histología de células claras el subtipo más común. Hasta un 30% de los casos se presentarán como enfermedad metastásica al momento del diagnóstico; y de un 30-40% de los pacientes con enfermedad localizada tratados inicialmente con cirugía tendrán recurrencia. En estas etapas, el tratamiento es paliativo. El Sunitinib, es un inhibidor de Tyrosin kinasa; aprobado como primera línea en el cáncer de riñón metastásico o recurrente de riesgo favorable y de riesgo intermedio por criterios de MOTZER (MSKCC).

Para la evaluación de respuesta radiológica existen los criterios de RECIST. Hay evidencia de los criterios MASS, que incorpora la morfología, estructura y atenuación, además del tamaño tumoral han logrado tener mayor precisión en la evaluación radiológica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta clínica a Sunitinib en los pacientes con cáncer renal metastásico o recurrente en el Hospital de Oncología siglo XXI, mediante los dos criterios radiológicos (RESIST 1.1 y MASS).

**Material y Métodos.** Cohorte retrospectiva del período de Enero 2010 a Diciembre 2013. Se evaluó la respuesta clínica mediante los criterios MASS y RECIST de los pacientes tratados con Sunitinib. Se incluyeron pacientes con cáncer renal metastásico o recurrente, histología células claras, de buen riesgo e Intermedio por Motzer y Heng. Excluyendo los pacientes con ECOG >2, más de 2 líneas de tratamiento, variante sarcomatoide, metástasis a SNC. Las respuestas radiológicas se evaluaron por medio de 2 radiólogos con subespecialidad en oncología.

Las variables independientes fueron: Edad, género, Riesgo Motzer y Heng, sitio de metástasis, tratamiento con Sunitinib, tratamiento complementario: cirugía o radioterapia, tiempo para la progresión.

Las variables dependientes fueron: la Respuesta por RECIST y MASS, y respuesta clínica global. **Análisis Estadístico.** Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión de las variables de estudio. Para los criterios Motzer y Heng se realizó análisis de riesgo para progresión de la enfermedad. Se utilizó el programa estadístico SPSS.

**Resultados.** De un total de 70 pacientes con cáncer renal metastásico; se eligieron 50 pacientes tratados con Sunitinib evaluados mediante criterios MASS y RECIST que cumplieron los criterios de inclusión. 32 pacientes recibieron Sunitinib en primera línea, con una mínima de 3 ciclos y una máxima de 21 ciclos, con una mediana de 8 ciclos; 1 paciente (3.1%) obtuvo respuesta completa, 16 pacientes (50%) mantuvieron Enfermedad Estable con el tratamiento y 15 (46.8%) pacientes tuvieron Progresión de la Enfermedad. Considerando los criterios MASS no se observó diferencia, clasificando 1 paciente (3.1%) con Respuesta Favorable, 16 pacientes (50%) Respuesta Indeterminada y 15 pacientes (46.8%) Respuesta Desfavorable. 18 pacientes recibieron Sunitinib en segunda línea, con una mediana de 6 ciclos por paciente; al

evaluarse por RECIST, 1 paciente (5.5%) obtuvo Respuesta Completa, 3 pacientes Enfermedad Estable (16.6%), y 14 pacientes (77.7%) con Progresión de la Enfermedad. Sin haber diferencia al utilizar los criterios MASS.

La mediana para el tiempo de la progresión (TTP) en los pacientes que recibieron Sunitinib en primera línea fue de 348 días superior a los pacientes que recibieron el tratamiento en segunda línea con una mediana de TTP de 238 días.

Se realizó el riesgo relativo en relación a los factores pronóstico Motzer y Heng, con Intervalo de Confianza del 95%, encontrando RR de 1.3 (por Motzer) y 1.28 (por Heng) para Progresión de la Enfermedad; sin embargo con valor de P no significativas.

Los sitios de enfermedad metastásica más frecuentes fueron en orden de frecuencia: pulmón, ganglionar (mediastinal), hueso y páncreas; correspondiendo a un 30, 26, 16 y 10% respectivamente.

**Conclusiones.** De los 50 pacientes incluidos en el estudio; en 2 pacientes (4%) se obtuvo Respuesta Completa con el tratamiento con Sunitinib; quienes permanecen en vigilancia, 19 pacientes (38%) lograron Enfermedad Estable, 29 pacientes (58%) tuvieron Progresión de la Enfermedad. La mediana para el tiempo de progresión (TTP) fue de 348 días en la primera línea, (concordando con lo descrito por Motzer et al); siendo el mínimo 130 días y el máximo 822 días.

Al considerar las evaluaciones por RECIST y MASS al final del estudio; las respuestas fueron similares; sin tener significado clínico el que hayan presentado o no la necrosis o atenuación en la actividad tumoral como pronóstico de la enfermedad. Existen limitaciones para la utilización de los criterios MASS en aquellas lesiones pulmonares pequeñas <15mm, en lesiones cavitadas, heterogéneas o hipodensas en el estudio basal donde no es posible considerar la atenuación o densidad en HU. Con estos criterios se requiere un estudio en fase portal para la evaluación; el cual se contraindica en pacientes con función renal muy deteriorada. Además de requerir mayor consumo de tiempo por el evaluador.

Los criterios RECIST 1.1 continúan siendo el estándar en la evaluación radiológica en esta neoplasia.

### 3. ANTECEDENTES

El cáncer renal corresponde al 2-3 % de todas las neoplasias.<sup>1</sup> Es la séptima neoplasia más común en hombres y la novena causa en mujeres. A nivel mundial se reportan 209 000 casos nuevos y 102 000 muertes por año. La mediana de edad al diagnóstico es de 60 años.

Se han reportado factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión, la exposición a algunos carcinógenos químicos como el cadmio, asbestos, derivados de petróleo. Así también, individuos con insuficiencia renal crónica terminal, esclerosis tuberosa y enfermedad renal quística adquirida tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer renal que la población general.<sup>1</sup>

El cáncer renal también puede ser una característica de algunos síndromes genéticos identificados; y aproximadamente 3% pueden tener un componente hereditario. Algunos de estos síndromes son: el carcinoma renal papilar hereditario y la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL).

El carcinoma renal tiene varios subtipos histológicos; siendo el carcinoma de células claras el subtipo más común (70-85%). Otros subtipos histológicos son el papilar (7-15%), cromóforo (5-10%), ductos colectores (<1%), oncocitoma, y otros raros.

El diagnóstico, se realiza con la presencia de una masa que afecta al riñón y se observa en estudios radiológicos, ultrasonido o TAC indicados por otros motivos. Más de 50% de los carcinomas renales se detecta de manera incidental.<sup>1</sup>

Los síntomas principales son hematuria (40-60%), dolor en flanco (35-40%) y masa palpable (25-50%), que juntos se conocen como la tríada típica y se presenta en 10-15% de los casos.

La tomografía computarizada abdomino-pélvica valora la morfología, extensión extrarrenal, función del riñón contralateral. La radiografía de tórax y/o TAC es un estudio esencial para descartar actividad metastásica.

La estadificación del cáncer renal se realiza acorde a los criterios TNM.

De manera general, el tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección en los tumores en enfermedad localizada. En las etapas avanzadas: tumores metastásicos o recurrentes metastásicos; el tratamiento es paliativo y el pronóstico se determina en base a la presencia de diversos factores.

#### **Factores pronósticos en cáncer renal.**

Se estima que la supervivencia a cinco años para el estadio I es de 95%, para el estadio II 88%, 59% para el estadio III y 20% para el estadio IV, siendo la extensión local del tumor, la presencia de metástasis regionales y la evidencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico los factores pronósticos más importantes para

la supervivencia. El grado tumoral y el estadio patológico, así como el ECOG; son los factores pronósticos más importantes una vez realizada la nefrectomía.

En 1999, Motzer et al. identificaron 5 predictores de mortalidad en el cáncer renal metastásico: Karnofsky, DHL, hemoglobina, calcio corregido y la presencia/ausencia de nefrectomía que les llevó a la estratificación de los pacientes en tres grupos de riesgo: favorable (0 factores de riesgo), intermedio (uno o dos factores), y pobre riesgo (tres o más factores).<sup>2,3</sup>

En el 2001, se realizó una actualización del score de Motzer (n=463); se reemplazó el estatus de nefrectomía por el tiempo desde del diagnóstico al inicio del tratamiento con interferón, catalogado en ese entonces como el estándar de tratamiento.<sup>4</sup>

En el 2004, en una segunda actualización, se analizaron las características clínicas de 251 pacientes con cáncer renal avanzado. El propósito del estudio fue establecer factores pronóstico en esta entidad; los pacientes se categorizaron en tres grupos de acuerdo a las características que presentaban. La mediana de sobrevida para los que no tenían ningún factor fue de 22 meses; los pacientes con un factor tuvieron una sobrevida de 11.9 meses y los pacientes con dos o más factores tuvieron una sobrevida de 5.4 meses.<sup>5</sup>

En el 2005, Mekhail et al<sup>6</sup>, publicaron la validación y extensión de los factores pronósticos propuestos por Motzer; se redefinieron los grupos de riesgo de acuerdo al número de factores que presentaban los pacientes. Se añadió además el número de sitios de metástasis como un factor independiente. Definiéndose tres categorías de riesgo:

- Riesgo bajo, pronóstico favorable: 0 puntos.
- Riesgo intermedio: 1-2 puntos.
- Riesgo alto, pronóstico desfavorable: 3 o más puntos.

De acuerdo a los pacientes reclutados en estudios clínicos entre 1987 -2002, un total de 353 pacientes con cáncer renal metastásico, utilizando los criterios mencionados, un 37% de los pacientes fue de riesgo favorable, un 35% de riesgo intermedio, y un 28% de riesgo pobre o desfavorable. La mediana de sobrevida global para estos grupos fue de 26, 14.4 y 7.3 meses respectivamente (P< 0.0001).<sup>6</sup>

En el 2009, Heng; publicó los resultados de un estudio multicéntrico, donde se incluyen otros 2 factores pronósticos; que son, la presencia de trombocitosis y neutrofilia<sup>8</sup>; y se eliminó la DHL y el número de sitios metastásicos. Dicho estudio informa los resultados de 645 pacientes; 133 de ellos del riesgo favorable, no se alcanzó la mediana de sobrevida global; y la SG a dos años fue de 75%; para los de riesgo intermedio (n=301), la mediana de SG fue de 27 meses, con SG a 2 años de 53%; y en el grupo de pobre riesgo (n=152), la mediana de SG fue de 8.8 meses y SG a 2 años fue de 7% (log-rank P<0001).<sup>7</sup>

## **Cáncer renal avanzado y su tratamiento.**

Hasta un 30% de los pacientes con carcinoma renal se presentarán con enfermedad metastásica<sup>8</sup>, y la recurrencia se desarrollará aproximadamente en un 40% de los pacientes tratados por enfermedad localizada. Las metástasis pulmonares ocurren en 50-60%, y por lo general se presentarán durante los primeros dos años de tratamiento.<sup>9</sup>

En estos pacientes (etapa IV o enfermedad recurrente), puede considerarse la resección de metástasis.

Estudios aleatorizados han mostrado beneficio al realizar la nefrectomía y posterior utilización de Interferón alfa en la enfermedad metastásica. En estudios fase III, del Southwest Oncology Group (SWOG) y el EORTC, se aleatorizaron pacientes con enfermedad metastásica para recibir tratamiento con nefrectomía seguido de Interferón alfa o tratamiento con IFN alfa solamente. En un análisis combinado de estos estudios, se observó que la mediana de supervivencia libre de progresión incrementó; para el grupo de cirugía + IFN alfa la SLP fue de 13.6 meses vs 7.8 meses en los que solamente recibieron IFN alfa.<sup>10,11,12,13.</sup>

Cabe mencionar, que en la actualidad el IFN alfa, ha dejado de ser un tratamiento estándar cuando se utiliza como monodroga.

La selección de pacientes es importante para identificar aquellos que podrían beneficiarse de la citorreducción. Los pacientes que tienen mayor beneficio de la nefrectomía citorréductora previo a la terapia sistémica son aquellos con enfermedad metastásica pulmonar como único sitio, características de buen pronóstico y con buen estado funcional, entre otras estudiadas en otros análisis. ( guías NCCN 2014).<sup>12</sup>

Son candidatos a nefrectomía paliativa los individuos con cáncer renal y un sitio solitario de metástasis, los que presentan hematuria o dolor que no responde al tratamiento y aquellos con síndromes paraneoplásicos.<sup>12</sup>

### **Tratamiento sistémico**

Anteriormente en la década de los 90's las opciones de tratamiento sistémico para cáncer renal metastásico se limitaban a terapia con citocinas (IFN-alfa e IL-2), con las cuales se reportaron tasas de respuesta objetiva del 5 -27%, con un beneficio clínico modesto en el mejor de los casos a expensas de toxicidad importante : fatiga, escalofríos, mialgias, hipertermia.<sup>14,15.</sup>

### ***Terapia Blanco molecular.***

Existen en la actualidad nuevos tratamientos: los inhibidores de tirosina cinasa que actúan sobre factores de crecimiento y han demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión tanto en el uso de primera como en segunda línea en cáncer renal metastásico.<sup>1</sup>

El Sunitinib (Sutent), es un inhibidor tirocin cinasa, multicitinasa (PDGFR-alfa y beta, VEGFR -1,-2,y -3, c-KIT, FLT-3, CSF-1R, RET) autorizado como primera línea de tratamiento en aquellos pacientes con cáncer renal metastásico de riesgo favorable o intermedio. Este inhibidor de TK ha demostrado incremento de la supervivencia libre de progresión de 11 meses vs 5 meses cuando se le comparó con el Interferón alfa en pacientes con enfermedad avanzada; constituyendo uno de los tratamientos de elección en primera línea en enfermedad metastásica.<sup>9</sup>

Dentro de los eventos adversos severos reportados en ese estudio (toxicidades grado 3-4), se encuentran: neutropenia (12%), trombocitopenia (8%), hiperamilasemia (5%), diarrea (5%) e hipertensión (8%), mayores en el brazo de Sunitinib; y la fatiga fue más comúnmente reportada con el IFN-alfa (12% vs 7%).

A la fecha 7 agentes han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer renal avanzado: Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, temsirolimus, everolimus, y bevacizumab en combinación con interferon.<sup>16</sup> En la tabla no 4 se resumen estos tratamientos, se mencionan los resultados obtenidos en cuanto a SLP y SG comparados con la terapia basada en citocinas.

**Tabla 4. Tratamientos recomendados en 1ª línea cáncer renal**

Fármaco	N	Mediana PFS (meses)	Mediana SG (meses)
Sunitinib vs IFN-α <sup>1</sup>	750	11 vs 5 P<0.001	26.4 vs 21.8 P=0.051
Bevacizumab + IFN-a vs IFN-α <sup>2,3</sup>	649	10.2 vs 5.4 P<0.0001	23.3 vs 21.3 P=0.1291
Bevacizumab + IFN-a vs IFN-α <sup>4,5</sup>	732	8.5 vs 5.2 P<0.0001	18.3 vs 17.4 P=0.069
*Pazopanib vs placebo <sup>6,7</sup>	155	11.1 vs 2.8 P<0.0001	22.9 vs 23.5† P=0.224
Pazopanib vs Sunitinib <sup>8</sup>	1110	8.4 vs 9.5	28.4 vs 29.3 P=0.27
<b>Pacientes mal pronóstico</b>			
Temsirolimus vs IFN-α <sup>8</sup>	626	5.5 vs 3.1 P<0.001	10.9 vs 7.3 P=0.008

1. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2009; 2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007; 3. Escudier B, et al. *J Clin Oncol* 2010; 4. Rini BI, et al. *J Clin Oncol* 2008; 5. Rini B, et al. *J Clin Oncol* 2010; 6. Sternberg C, et al. *J Clin Oncol* 2010; 7. Sternberg C, et al. ESMO 2010; 8. Hudes G, et al. *N Engl J Med* 2007. 8. Motzer ESMO 2012

## Evaluación de Respuesta al tratamiento

La evaluación de respuesta por RECIST es el sistema de medición más utilizado en ensayos clínicos y se basa en la suma de los diámetros mayores de la lesión diana en un plano transversal (Terasse et al, 2000).<sup>17, 18</sup> Sin embargo, respuestas clínicamente significativas pueden ser infraestimadas por el RECIST, ya que las nuevas terapias blanco puede causar necrosis tumoral sin disminución importante en el tamaño tumoral

(Faivre et al, 2007).<sup>17</sup> Los inhibidores del receptor de tyrosin kinasa imatinib, Sunitinib, sorafenib y axitinib ocasionan necrosis temprana y extensa (Vanel et al). La necrosis inducida por el tratamiento, no forma parte de los criterios de RECIST, e incluso algunos tumores pueden simular progresión de la enfermedad sin realmente serlo.<sup>19,20</sup>

Recientemente, se han detectado otros cambios en la tomografía contrastada; como lo son los cambios en la atenuación y la morfología del tumor, que no se toman en consideración en los criterios de RECIST.<sup>21</sup>

Los cambios de densidad y necrosis han sido observados en lesiones metastásicas de pacientes tratados con antiangiogénicos; y varios grupos han visto la necesidad de incorporar el tamaño y los cambios de densidad en los criterios de respuesta por imagen. En el 2007, Choi, describió la respuesta como la disminución de  $\geq 10\%$  en tamaño o  $>15\%$  de disminución en la densidad en los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal tratados con imatinib. Recientemente se ha evaluado la utilidad de los criterios de Choi en los pacientes con cáncer renal metastásico.<sup>22,23</sup>

Krajewski, et al<sup>23</sup>, publicaron en 2011, un estudio, donde se evaluaron 70 pacientes con 155 lesiones diana, que recibieron tratamiento con terapia blanco como primera línea (Sunitinib, sorafenib, bevacizumab). El objetivo del estudio era determinar los cambios tempranos por imagen post tratamiento para separar los pacientes respondedores de los no respondedores. Se realizaron evaluaciones de acuerdo a 1) RECIST, 1.0 2) criterios de Choi, 3) disminución de tamaño tumoral (TS: tumor shrinkage)  $\geq 10\%$  de disminución en la suma de los diámetros más largos (SLD); y 4) disminución del 15 - 20% en la densidad del tumor por TAC. Se realizó una correlación con el tiempo de falla al tratamiento y la sobrevida global. Esta correlación, se comparó y estratificó de acuerdo a cada uno de los criterios radiológicos. Se concluyó que en los pacientes con carcinoma renal metastásico que recibieron tratamiento con terapia blanco, era necesario una reducción de un 10% en la suma los diámetros más largos de una lesión como predictor temprano del pronóstico clínico.<sup>23</sup>

Un estudio previo mostró que el análisis objetivo del tamaño tumoral y la atenuación en la tomografía contrastada mejora la evaluación de respuesta en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras; específicamente la disminución del tamaño tumoral y la disminución en la atenuación más frecuentemente correlacionan con incremento de la sobrevida libre de progresión que los cambios en el tamaño tumoral por RECIST.<sup>23</sup>

Se documentaron patrones específicos en el reforzamiento de la lesión diana; llenado central intenso de una metástasis con necrosis central previa o nuevo reforzamiento en una masa homogénea hipoatenuada que no reforzaba es indicativa de progresión de la enfermedad. Estos hallazgos se incorporaron a los criterios de tamaño y atenuación por TAC (SACT).<sup>24,25</sup>

Los criterios de SACT estratificaron de manera efectiva pacientes con progresión temprana de aquellos con sobrevida libre de progresión más prolongada. Sin embargo,



hubo algunas limitaciones, ya que éstos criterios no tomaban en cuenta los cambios morfológicos o estructurales (ej. la necrosis tumoral) en las metástasis posterior a tratamiento.<sup>24,25</sup>

Las medidas de atenuación en los criterios de SACT incluyeron la evaluación tridimensional volumétrica para la evaluación de metástasis utilizando un software de análisis de imágenes que requería de gran consumo de tiempo y trabajo intenso.

Con los criterios MASS se trató de corregir las deficiencias de los criterios de SACT así como simplificar los criterios de evaluación.<sup>25</sup>

Se eliminó la necesidad de realizar un análisis avanzado tridimensional y se tomaron en cuenta cambios en la morfología de la lesión, cambios en la atenuación, tamaño y estructura en la fase venosa portal en cortes axiales de tomografía computada contrastada.<sup>25</sup>

Esto con el objetivo de evaluar si la disminución del tamaño tumoral y la disminución en la atenuación o la necrosis central de la lesión diana correlacionaban con la prolongación en la sobrevida libre de progresión y de esta manera conocer si los criterios modificados de respuesta serían más eficaces que los criterios de SACT.

En estudios previos, se encontró que pacientes con respuesta favorable de acuerdo la evaluación en base a criterios de MASS posterior a tratamiento con inhibidores de TK como primera línea en el carcinoma de células renales, demostró una sensibilidad de 86%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo (PPV) de 100% y valor predictivo negativo (NVP) de 68% para detectar pacientes con buen pronóstico clínico, con sobrevida libre de progresión de más de 250 días. Los criterios MASS con respuesta favorable tuvieron 89% de precisión para predecir un buen pronóstico clínico, mayor que el obtenido utilizado por otros criterios con respuesta favorable como los criterios de SACT, criterios de Choi modificados o respuesta parcial por RECIST.<sup>23, 24,25</sup> Una respuesta desfavorable por criterios MASS, mostró 100% de especificidad para identificar pacientes con progresión temprana de la enfermedad (< 250 días).<sup>25</sup>

La identificación de necrosis central importante y la disminución en la atenuación importante mejoraron la detección de los pacientes con buen pronóstico clínico (vs la medición del tamaño tumoral sola) por medio de tomografía contrastada. El beneficio de los criterios MASS en los estudios sin medio de contraste estaría limitado debido a que la atenuación no se podrá evaluar y la necrosis central sería más difícil de identificar en la ausencia de medio de contraste.<sup>23, 24, 25,26</sup>

#### **4. Planteamiento del Problema**

A la fecha, los criterios de RECIST constituyen el método de evaluación radiológica estándar en muchas neoplasias; sin embargo, en base a estudios previos realizados en otros centros, se han considerado los criterios MASS, como un sistema de evaluación útil en el cáncer renal recurrente o metastásico posterior al tratamiento con inhibidores de tyrosin kinasa; ya que estos criterios toman en consideración la necrosis causada por el tratamiento; es importante determinar si pudieran ser de utilidad para identificar los pacientes respondedores a esta terapia de alto costo y así justificar la continuidad del tratamiento.

En nuestro país no contamos con estudios donde se haya evaluado la respuesta radiológica al utilizar Sunitinib en cáncer renal metastásico utilizando estos dos criterios radiológicos (RECIST y MASS) o donde se haya realizado una comparación entre ambos criterios.

#### **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la respuesta clínica en los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib evaluada mediante los criterios MASS y RECIST en el hospital de Oncología CMN siglo XXI?

## **5. Justificación**

Hasta ahora no existe una manera idónea de evaluar la respuesta radiológica en pacientes que reciben terapia blanco molecular en carcinoma de células renales. Se han propuesto diferentes criterios, siendo aún el estándar, la medición por RECIST.

Al emplearse la evaluación por criterios MASS que toma en cuenta la atenuación en las unidades Hounsfield posterior al uso de Sunitinib, se pretende evidenciar una respuesta temprana tumoral secundaria al tratamiento y determinar si el paciente es respondedor a la terapia y si así lo fuera poder continuar con la utilización de este tratamiento de alto costo.

## **6. HIPOTESIS**

Por el carácter descriptivo del estudio, no se requiere el planteamiento de una hipótesis.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo general**

Determinar la respuesta clínica de los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib en el CMN siglo XXI mediante los criterios MASS y RECIST.

### **7.2 Objetivos Secundarios:**

- Estimar el tiempo para la progresión de los pacientes tratados con sunitinib.
- Describir los sitios de actividad metastásica más frecuentes
- Correlacionar la respuesta clínica con los factores pronóstico Motzer y Heng.

## **8. MATERIAL Y METODOS**

### **8.1 Diseño de estudio**

Cohorte histórica.

### **8.2 Población de estudio**

Pacientes con carcinoma renal metastásico EC IV inicial y pacientes con enfermedad recurrente metastásica en tratamiento con Sunitinib en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI .

### **8.3 Tipo de muestreo y tamaño de muestra**

Muestreo: No probabilístico, a conveniencia.

Se revisó una serie de casos de pacientes (50) con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib en primera línea o segunda línea posterior a uso de Interferón alfa 2b; en el período comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2013.

### **8.4 Criterios de selección**

#### **8.4.1 Criterios de inclusión**

- Hombre o mujer
- Edad de 18 a 80 años
- Diagnóstico histopatológico confirmatorio de cáncer renal de células claras
- Riesgo Motzer: Bueno o intermedio
- Riesgo Heng : Bueno o Intermedio
- Etapa clínica IV inicial o enfermedad recurrente metastásica

- Tratamiento con Sunitinib como primera o segunda línea posterior a Interferon alfa 2b.
- Que cuenten con tomografía de tórax, abdomen y pelvis previo al uso de tratamiento de inhibidor de tirosin kinasa; y tomografía contrastada post tratamiento.

#### **8.4.2 Criterios de exclusión**

- Variante sarcomatoide de células claras
- Pacientes con progresión a TKI
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otro TKI diferente a Sunitinib.
- Metástasis a Sistema Nervioso Central
- ECOG > 2
- Tratamiento sustitutivo renal

#### **8.4.3 Criterios de No Inclusión**

- Riesgo Motzer: Pobre
- Riesgo Heng : Pobre

## 8.5 Variables de estudio

TIPO DE VARIABLE	
DEPENDIENTE	<p>Respuesta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios MASS</li> <li>- Criterios RECIST</li> <li>- Respuesta Global</li> </ul>
INDEPENDIENTE	<p>Género</p> <p>Edad</p> <p>Comorbilidades</p> <p>Etapa clínica al diagnóstico</p> <p>Sitio de metástasis</p> <p>Riesgo Motzer</p> <p>Riesgo Heng</p> <p>Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sunitinib en primera línea</li> <li>- Sunitinib en segunda línea</li> <li>- Número de ciclos de tratamiento</li> <li>- Toxicidades</li> <li>- Tratamiento complementario quirúrgico</li> <li>- Tratamiento de radioterapia paliativo</li> </ul> <p>Tiempo de Progresión</p>

### 8.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES

- **Respuesta por RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors )**
  - Definición: corresponde a los criterios de Evaluación de respuesta en los tumores sólidos.
  - Operacionalización: se realizaron las mediciones radiológicas por dos médicos radiólogos con especialización en oncología. Se caracterizaron las respuestas al tratamiento basado en los criterios de RECIST que toma en cuenta 4 tipos de respuesta:

Lesiones medibles	Medición de máximo 5 lesiones (2 por órgano)
Respuesta Completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos
Respuesta Parcial (RP)	Disminución $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos.
Enfermedad Estable (EE)	No cumple criterios para respuesta parcial ni progresión de la enfermedad
Progresión de la Enfermedad (PE)	Incremento $\geq 20\%$ sobre la suma de los diámetros mayores, y $\geq 5$ mm de incremento de las lesiones diana juntas ó Aparición de nuevas lesiones

- Variable: cualitativa.
- Indicador: RC, RP, EE, PE.

- **Respuesta por MASS ( Mass, Attenuation, Size, and Structure)**

- Definición: corresponde a los criterios de Evaluación de respuesta radiológica basada en las características MASS.



- Operacionalización: se realizaron las mediciones radiológicas por dos médicos radiólogos con especialización en oncología, basado en los criterios MASS; categorizando las respuesta en tres tipos:

Respuesta Objetiva	Descripción de los criterios de MASS
Respuesta Favorable (RF)	Sin lesiones nuevas y cualquiera de los siguientes: 1.- Disminución del tamaño tumoral <sup>a</sup> >- 20%. 2.- Uno o más lesiones sólidas hipercaptantes con necrosis central o disminución en la atenuación (>- 40 HU) <sup>b</sup>
Respuesta Indeterminada (RI)	No cumple criterios para respuesta favorable o desfavorable
Respuesta Desfavorable (RD)	Cualquiera de los siguientes: 1.- Incremento del tamaño tumoral <sup>a</sup> >- 20 % en la ausencia de necrosis central o atenuación disminuida. 2.- Nuevas metástasis, llenado central importante <sup>c</sup> o nuevo reforzamiento en lesiones previamente hipoatenuadas

- El tamaño tumoral es la suma de los diámetros de las lesiones diana como se define por los criterios de RECIST. Las lesiones cerebrales fueron excluidas de los criterios de MASS.
- La necrosis central importante (marked central necrosis) se define como >50% de realce de la porción central de una lesión sólida con reforzamiento que cambia a atenuación cercana a la densidad líquida después del tratamiento. La disminución importante de la atenuación se define como la disminución de la atenuación de toda o la mayor parte de la tumoración  $\geq 40$  HU en las imágenes de TAC contrastada. Las lesiones del parénquima pulmonar y predominantemente de componente quístico o necrótico vistas en por TAC previo al uso de la terapia de inhibidores de tirosin kinasa no fueron evaluadas valorando la necrosis central o la disminución de la atenuación importante.
- El llenado central importante (marked fill-in), se define como un cambio subjetivo de la necrosis central importante a un realce intratumoral completo o casi completo en los estudios contrastados de TAC.
  - Variable: cualitativa
  - Indicador: RF, RI, RD.

- **Respuesta Clínica Global**

- Definición: Es la respuesta clínica del paciente tomando en cuenta la respuesta radiológica alcanzada por los criterios MASS y RECIST y la evaluación clínica considerando el estado clínico del paciente, la

sintomatología, Karnofsky, exploración física, actividad tumoral palpable y/o medible, reportados en las notas médicas de seguimiento durante el tratamiento con sunitinib.

- Operacionalización: identificado en el expediente clínico del paciente durante su seguimiento.
- Variable: cualitativa
- Indicador: Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad.

### 8.5.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Género:** característica biológica de los pacientes en relación al sexo masculino o femenino.
  - Operacionalización: identificado en la historia clínica.
  - Variable: cualitativa
  - Indicador: masculino o femenino.
- **Edad:** definido como el tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del individuo hasta el momento de la detección del cáncer renal metastásico.
  - Operacionalización: se identifica la edad al momento del diagnóstico plasmada en el expediente clínico.
  - Variable: cuantitativa.
  - Indicador: edad en años: 0-100.
- **Comorbilidades:**
  - Definición: son todas aquellas entidades patológicas que presenta el paciente diferentes de la patología estudiada.
  - Operacionalización: Identificadas en la historia clínica y notas médicas del expediente del paciente.

- Variable: cualitativa
  - Indicador: Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Cáncer previo, Dislipidemia, Osteoartrosis, Hipotiroidismo, etc.
- **Etapa de la enfermedad:**
    - Definición: Es el estadio de la enfermedad determinado al momento del diagnóstico de cáncer renal o al diagnóstico de la recurrencia metastásica.
    - Operacionalización: identificada en el expediente clínico de acuerdo al TNM o enfermedad recurrente metastásica.
    - Variable: cualitativa.
    - Indicador: Etapa IV y etapa local o locorregional recurrente metastásica
- **Sitio de metástasis:**
    - Definición: corresponde a las localizaciones de la actividad tumoral metastásica al momento del diagnóstico.
    - Operacionalización: Se identifica y describe el sitio de actividad tumoral metastásica mediante el estudio tomográfico al momento del diagnóstico.
    - Variable: cualitativa nominal
    - Indicador: Pulmonar, ósea, pleural, cerebral, hepática, pancreática, riñón contralateral, peritoneal, ganglionar. Porcentajes.
- **Riesgo Motzer (MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center):** corresponden a los factores pronósticos de la enfermedad definidos por Motzer,

para clasificar la enfermedad de acuerdo al pronóstico. Conformado por los siguientes factores:

- DHL: nivel sérico de DHL mayor de 1.5 veces el límite superior normal (rango normal: 105-333 UI/L)
- Calcio sérico mayor del límite superior normal: Mayor de 10 mg/ dl (rango normal: 8.5 - 10 mg/ dl)
- Tiempo desde la nefrectomía al inicio del tratamiento: Tiempo menor a un año desde que se realizó la nefrectomía al inicio del tratamiento sistémico.
- Hemoglobina menor del límite inferior normal: Menor de 10 gr/ dl. (rango normal de 12.1-17.2 g/dl)
- Karnofsky menor de 80% en base a la escala de estado funcional de Karnofsky.
- Número y sitio de metástasis: definidas según el número y localización de las metástasis ( pulmonar, mediastinal, hígado, hueso, retroperitoneal)

Operacionalización: Se identificaron los factores en el expediente clínico de cada paciente y se otorgó un punto por cada característica presentada. Se realizó la clasificación del paciente de acuerdo a su puntuación total.

Variable: cualitativa

Indicador:

- Riesgo bajo, pronóstico favorable: 0 puntos.
- Riesgo intermedio: 1-2 puntos.
- Riesgo alto, pronóstico desfavorable: 3 o más puntos.

- **Riesgo Heng:** corresponden a los criterios pronóstico en cáncer renal metastásico descritos por Heng para clasificar los pacientes de acuerdo al riesgo o pronóstico del paciente. Son los siguientes:
  - Karnofsky menor de 80 % en base a la escala del estado funcional de Karnofsky.
  - Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento menor a 1 año.
  - Hemoglobina menor del límite inferior normal: menor de 10 gr/dl. (rango normal de 12.1-17.2 g/dl)
  - Calcio mayor del límite superior normal: Calcio sérico mayor de 10 mg/ dl. (rango normal: 8.5 - 10 mg/ dl)
  - Trombocitosis mayor del límite superior normal: Mayor de  $400 \times 10^3$ /micro litro. (rango normal:  $150-400 \times 10^3$ /micro litro.
  - Neutrofilia mayor del límite superior normal: mayor del 75% del total de glóbulos blancos totales. (Rango normal del neutrófilos 45%-75% del total de leucocitos). (Rango normal de leucocitos:  $4.5-11 \times 10^3/\text{mm}^3$ ).
  - Operacionalización: Se identificaron los factores en el expediente clínico de cada paciente; otorgando un punto por cada característica presentada. Se clasificó al paciente de acuerdo a su puntuación total.
  - Variable: cualitativa.
  - Indicador:
    - Riesgo bajo, pronóstico favorable: 0 puntos.
    - Riesgo intermedio: 1-2 puntos.
    - Riesgo alto, pronóstico desfavorable: 3 o más puntos.

- **TRATAMIENTO:**

- Definición: son las medidas terapéuticas utilizadas con el objetivo de lograr el beneficio clínico del paciente.
- Operacionalización: el tratamiento se conformará por cinco variables:
  - Tratamiento de sunitinib en primera línea,
  - Tratamiento de sunitinib en segunda línea en los pacientes que recibieron tratamiento previo con interferón;
  - Número de ciclos recibidos de sunitinib.
  - Tratamientos complementario con cirugía
  - Tratamiento complementario con radioterapia

- **Tratamiento de sunitinib de primera línea**

- Definición: Es el tratamiento con terapia blanco de sunitinib que recibe el paciente sin haber recibido una terapia previamente.
- Operacionalización: Se identificará en el expediente.
- Variable: cualitativa
- Indicador: Si, no.

- **Tratamiento de sunitinib de segunda línea**

- Definición: Es el tratamiento con sunitinib que recibe el paciente posterior a progresión a una terapia previa con interferón alfa.
- Operacionalización: Identificada en las notas médicas del expediente clínico.
- Variable: cualitativa.
- Indicador: Si, no.

- **Número de ciclos de Sunitinib recibidos.**
  - Definición: corresponde al número de ciclos de tratamiento con sunitinib. Cada ciclo consta de 4 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso, sin medicamento.
  - Operacionalización: Identificados a través del expediente clínico. Se cuantificaron el número de ciclos de sunitinib recibidos tanto en primera como en segunda línea.
  - Variable: cuantitativa
  - Indicador: numero de ciclos 1, 2, 3 etc...
  
- **Toxicidades:**
  - Definición: Son los efectos adversos ocasionados por el tratamiento de terapia blanco.
  - Operacionalización: Identificada en el expediente clínico de acuerdo a las notas médicas.
  - Variable: cualitativa.
  - Indicador: Fatiga, Mucositis, Síndrome mano-pie, Hipertensión, Diarrea, Estreñimiento, Náusea, Estreñimiento, Disgeusia, Anemia, Trombocitopenia, Neutropenia, Albuminuria, Disminución de FEVI, Hipotiroidismo.
  
- **Tratamiento quirúrgico complementario**
  - Definición: Son las medidas terapéutica adicionales a la terapia blanco empleadas en el paciente, específicamente cirugía.

- Operacionalización: Identificada en el expediente clínico de acuerdo a las notas médicas.
  - Variable: cualitativa.
  - Indicador: Metastasectomía, trombectomía, tumorectomía, radioterapia.
- **Tratamiento complementario con radioterapia**
    - Definición: corresponde al tratamiento paliativo con radioterapia, adicional al sunitinib.
    - Operacionalización: Identificada en el expediente clínico de acuerdo a las notas médicas.
    - Variable: cualitativa.
    - Indicador: lugar del sitio a radiar: cadera, fémur, húmero, holocráneo.
- **Tiempo para la progresión.**
    - Definición: Es el tiempo transcurrido en días desde el inicio del sunitinib hasta la fecha en que se documentó la progresión de la enfermedad por tomografía.
    - Operacionalización: Identificado mediante las notas médicas en que se inició el tratamiento con sunitinib hasta el día de la tomografía en que se documentó la progresión de la enfermedad.
    - Variable: cuantitativa
    - Indicador: 1, 2, 3, 4, etc.
- **Plan de seguimiento.**



- Definición: Es la decisión terapéutica posterior a la progresión de la enfermedad o el plan terapéutico a la fecha del cierre del estudio.
- Operacionalización: Identificada a través del expediente clínico
- Variable: cualitativa
- Indicador: Vigilancia, continúa con sunitinib, inicia segunda o tercera línea de tratamiento, mejores cuidados de soporte.

## **8.6 Plan General**

Se realizó una búsqueda de expedientes de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib en el Hospital de Oncología CMN siglo XXI a partir de una base de datos de pacientes con cáncer renal bajo tratamiento con terapia blanco molecular, en el período comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2013.

Se recolectaron los datos de los pacientes con cáncer renal metastásico en una base de datos en el programa Excel.

Se eligieron los pacientes que cumplieron con los criterios de selección definidos.

Los expedientes fueron revisados por personal médico de la unidad: investigadores y médicos radiólogos.

La evaluación radiológica se llevó a cabo por personal médico calificado: dos médicos radiólogos certificados con subespecialidad en oncología, quienes describieron la respuesta radiológica de acuerdo con los criterios de RECIST y los criterios MASS de los pacientes incluidos en el estudio.

### **8.6.1 Imagenología**

Los estudios tomográficos fueron realizados en el departamento de radiología e imagen del Hospital de Oncología CMN siglo XXI: en un equipo Tomógrafo Siemens Healthcare, multicorte de 64 detectores. Los estudios se realizaron bajo protocolo dinámico (incluyendo fase corticomedular/portal), en cortes axiales de 3 mm desde el opérculo torácico hasta la sínfisis del pubis.

### **8.6.2 Evaluación de la respuesta**

Para cada paciente incluido, se revisó la TAC previa al uso de Sunitinib y se realizó comparativo con el estudio posterior al uso del tratamiento con ITK (3, 6, 9 ciclos, con seguimiento cada 3 ciclos hasta la progresión de la enfermedad o desenlace), evaluando la morfología, atenuación, tamaño y estructura (criterios MASS) y en base a los criterios de RECIST.

Se hizo hincapié en los cambios de disminución de la atenuación importante (marked decrease attenuation) ( $> o = 40$  HU), necrosis central importante (marked central necrosis), además de los cambios en el tamaño tumoral. Los hallazgos que se asociaron con progresión tumoral fueron: aparición de nuevas metástasis, llenado central importante (central fill-in), y nuevo realce en lesiones que previamente reforzaban al medio de contraste.

Las categorías de respuesta por medio de MASS fueron: Respuesta Favorable (RF), Respuesta Indeterminada (RI), o Respuesta Desfavorable (RD).

Así mismo, se utilizaron los criterios de RECIST estándar, donde se describieron 4 tipos de respuesta: Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP), Enfermedad Estable (EE), Progresión de la Enfermedad (PE).

Se evaluaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante período en que se mantuvieron bajo tratamiento con Sunitinib hasta la progresión, intolerancia o suspensión del tratamiento.

### **8.7 Análisis estadístico**

Para el análisis univariado se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de las diferentes variables de estudio. Para el análisis bivariado se estimó el riesgo relativo con Intervalos de confianza del 95%, así también la significancia estadística con  $p < 0.05$  tomando en cuenta los riesgos de Motzer y Heng comparado con las respuestas radiológicas por MASS y RECIST. Para evaluar la progresión de la enfermedad, se realizó el análisis de Kaplan-Meier considerando los días transcurridos. Se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 19.

## 9. ASPECTOS ETICOS

### 9.1 Consentimiento informado

Debido a que es un estudio retrospectivo, descriptivo, para el presente trabajo no se requiere de un consentimiento informado. No se involucra la integridad física y/o psicológica de los pacientes, familiares y/o personal de la salud.

Este estudio se desarrolla a partir de expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con cáncer renal metastásico tratados con Sunitinib en el hospital de Oncología, CMN siglo XXI, basándonos en notas médicas, archivo de gabinete de laboratorio, y evaluación radiológica.

Los pacientes que resulten con progresión de la enfermedad al tratamiento, son reportados a la jefatura de oncología médica para evaluación del caso y comentados en comité de torre de control para ser considerados para una segunda o tercera línea de tratamiento, y/o tratamiento de soporte según su estado funcional.

El investigador no intervendrá en alguna maniobra clínica que modifique o altere las condiciones del paciente, sino que, sólo describirá la respuesta obtenida posterior a un tratamiento previamente instituido.

El estudio se apega:

- A las normas que dicta el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Acorde a este Reglamento pertenece al grupo de estudios con mínimo riesgo (*título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo único, artículo 17, apartado 1*).
- A la “Declaración de Helsinki” y sus posteriores modificaciones para los trabajos de investigación Científica.

- Y a los Comités de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social quién lo ubica como un estudio Tipo A, sin riesgo, en su apartado 17, Capítulo1.

## **9.2 Conflicto de intereses**

Tanto el investigador principal, como el equipo de colaboradores, declaramos no tener conflictos de interés, y no aceptamos ningún tipo de ayuda de parte la industria farmacéutica por la realización de este análisis.

El presente estudio corresponde a una idea original del investigador y sus colaboradores.

## **10. RECURSOS**

El Hospital de Oncología CMN siglo XXI es considerado uno de los centros oncológicos del sistema de seguridad social más importantes de nuestro país, con gran concentración de pacientes de diversas regiones; se cuenta con una casuística importante de pacientes con cáncer renal metastásico.

Para el tratamiento de esta entidad; se tienen diversas opciones terapéuticas; a la fecha se cuenta dentro del cuadro básico de medicamentos, con medicamentos como el Interferón alfa 2b, así como la terapia blanco en pacientes seleccionados, autorizados por un comité a nivel central. Se tiene disponible el tratamiento de primera línea, Sunitinib, y en segunda línea el Sorafenib posterior a la progresión con TKI.

### **10.1 FISICOS**

Se emplearon recursos físicos propios del Hospital de Oncología Siglo XXI:

- Área de consulta externa del servicio de oncología médica del Hospital
- Archivo clínico del hospital de Oncología Siglo XXI
- Área del servicio de radiología e imagen: 2 Tomógrafos Siemens Healthcare multicorte, de 64 detectores.
- Área de interpretación de radiología.
- Laptop Hp, software Windows 7, programas Word, Excel, SPSS version 19.
- Impresora.
- Material de papelería.

## **10.2 HUMANOS:**

- Personal médico: Investigadores del servicio de oncología médica y adscritos al hospital de Oncología.
- Médicos radiólogos con subespecialidad en oncología.

## **10.3 FINANCIEROS**

- No se requieren de recursos financieros extrainstitucionales ya que solo se recolectaran datos del expediente clínico y radiológico de los pacientes estudiados.

## 11. RESULTADOS

### 11.1 Características Generales.

De 70 pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con terapia blanco molecular en el período de Enero 2010 a Diciembre 2013 en el Hospital de Oncología CMN siglo XXI; se eligieron 50 casos de pacientes con cáncer renal metastásico como etapa inicial o enfermedad recurrente metastásica que cumplieron con los criterios de inclusión seleccionados.

En la tabla 1 se reportan las características de los pacientes.

**Tabla 1. Características de los pacientes con cáncer renal**

Variable		Número de pacientes	Porcentaje
<b>Edad</b>	Mediana: 58 años Rango ( 30-79 )		
<b>Sexo</b>	Femenino	19	38%
	Masculino	31	62%
<b>Riñón afectado</b>	Riñón derecho	26	52%
	Riñón izquierdo	23	46%
	Ca renal bilateral	1	2%
<b>Comorbilidades</b>	Ninguna	20	40%
	HAS	15	30%
	DM2	6	12%
	Antecedente de Ca previo	2	4%
	Dislipidemia	3	6%
	Hipotiroidismo	2	4%
	Osteoartritis	2	4%
<b>Etapa Clínica al diagnóstico</b>	Enfermedad recurrente metastásica	30	60%
	EC IV inicial	20	40%
<b>Nefrectomía</b>	Enfermedad localizada o localmente avanzada	29	58%
	Enfermedad metastásica	19	38%
<b>Riesgo Motzer (MSKCC)</b>	Bueno	12	24%
	Intermedio	38	76%
<b>Riesgo Heng</b>	Bueno	17	34%
	Intermedio	33	66%



## 11.2 Evaluación y análisis Tomográfico.

Mediante el análisis tomográfico de los casos incluidos desde el momento del diagnóstico o durante el seguimiento a través del lapso de tiempo del estudio se observaron 2 pacientes con cáncer renal irreseccable, 6 casos con recurrencia locorregional; 3 pacientes presentaron trombosis tumoral de la vena cava inferior (ninguno por compresión extrínseca); 40% de los pacientes presentaron adenopatías al momento del diagnóstico o durante el seguimiento, involucrando de una a tres cadenas ganglionares diferentes, siendo el mediastino la localización más frecuentemente afectada.

Los sitios de enfermedad metastásica más frecuentes fueron en orden de frecuencia: pulmón, hueso y páncreas; correspondiendo a un 30, 16 y 10% respectivamente. Otros sitios de metástasis menos frecuentes fueron: pleural, cerebral, tejidos blandos, peritoneo y pericardio. Tabla 2.

**Tabla 2.** Actividad tumoral metastásica

ACTIVIDAD TUMORAL	Número de Pacientes	Porcentaje
Tumor Renal irreseccable	2	4%
Recurrencia locorregional	6	12%
Trombosis tumoral VCI	3	6%
<b>ADENOPATIAS (Localización)</b>		
Cuello	2	4%
<b>Mediastino</b>	<b>13</b>	<b>26%</b>
Retroperitoneo	5	10%
Abdominal	2	4%
<b>SITIOS DE ENFERMEDAD METASTASICA</b>		
<b>Pulmón</b>	<b>15</b>	<b>30%</b>
Óseo	8	16%
Páncreas	5	10%
Pleural (implantes)	4	8%
Cerebral	4	8%
Muscular (implantes)	4	8%
Hígado	3	6%
Suprarrenal	3	6%
Riñón contralateral	2	4%
Piel y tejidos blandos	2	4%
Peritoneal (implantes)	2	4%
Derrame pleural	2	4%
Derrame pericárdico	2	4%
Ascitis	2	4%

### 11.3 Tratamiento complementario: quirúrgico y radioterapia

Diez de los 50 pacientes (20%) fueron considerados para tratamiento quirúrgico previo al tratamiento de Sunitinib: a 6 pacientes se les realizó metastasectomía pulmonar (3 de ellos con posterior recurrencia pulmonar, 3 con AT residual), 1 paciente se sometió a neumonectomía izquierda (con posterior recurrencia pulmonar); a 1 paciente con at en bazo se les realizó esplenectomía (esplenectomía paliativa en paciente con AT en bazo y ósea metastásica), a 1 paciente se le realizó suprarrenalectomía (paciente con AT suprarrenal y AT pulmonar irreseccable), 1 paciente con at en riñón contralateral se le realizó nefrectomía parcial (paciente con AT pulmonar y renal contralateral).

El 10% del total de los pacientes recibieron Radioterapia paliativa. 3 pacientes (6%) recibieron Radioterapia por metástasis óseas: húmero, fémur, cadera; y 2 pacientes recibieron RT a holocraneo (4%) por progresión de la enfermedad a SNC. Tabla 7.

**Tabla 3.** Tratamiento complementario.

	Número de pacientes	Porcentaje
<b>Cirugía previa a tratamiento de Sunitinib :</b>	<b>10</b>	<b>20%</b>
Metastasectomía pulmonar	6	12%
Neumonectomía	1	2%
Suprarrenalectomía	1	2%
Esplenectomía	1	2%
Nefrectomía parcial contralateral	1	2%
<b>Radioterapia Paliativa</b>	<b>5</b>	<b>10%</b>
Cadera	1	2%
Fémur	1	2%
Húmero	1	2%
Holocraneo (SNC)	2	4%

## **11.4 Tratamiento con Terapia Blanco**

Los 50 pacientes recibieron tratamiento con terapia blanco Sunitinib; 32 pacientes (64%), lo recibieron en primera línea, y 18 pacientes (36%) en segunda línea posterior a la progresión de la enfermedad con Interferón alfa 2b.

El tratamiento con Sunitinib ( Sutent, (Pfizer) tabletas de 12.5 mg), consistió en una dosis inicial de 50 mg diarios por 4 semanas y 2 semanas de descanso por cada ciclo (ciclos de 6 semanas).

### **11.4.1 Número de ciclos de Sunitinib y días de seguimiento por paciente**

El número de ciclos de Sunitinib que recibieron por paciente fue al menos de 3 ciclos y el de mayor fue de 22 ciclos, con una mediana de 8 ciclos de tratamiento en los pacientes con tratamiento de Sunitinib en primera línea y una mediana de 6 ciclos en los pacientes de segunda línea.

Los días de seguimiento se analizaron desde que se comenzó con el tratamiento de Sunitinib hasta la última TC donde se detectó la progresión de la enfermedad. El seguimiento mínimo fue de 98 días, el máximo de 912 días y la mediana de 315 días. Tabla 4 y 5.

**Tabla 4.**

<b>Tratamiento con Sunitinib</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Primera Línea</b>	32	64%
<b>Segunda Línea</b>	18	36%

**Tabla 5.**

<b>CATEGORIA</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mediana</b>
<b>Número de ciclos de Sunitinib administrados/paciente en primera línea</b>	3	21	8
<b>Número de ciclos de Sunitinib administrados/paciente en segunda línea</b>	3	22	6
<b>Seguimiento en días</b>	98	912	315

### 11.4.2 Toxicidades

Las toxicidades más frecuentes reportadas en el expediente clínico de los pacientes durante el tratamiento con Sunitinib se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6. Toxicidades**

<b>Toxicidad</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Por ciento</b>
Mucositis	24	48%
Fatiga	22	44%
Síndrome mano pie	19	38%
Hipotiroidismo	14	28%
Hipertensión	11	22%
Trombocitopenia	10	20%
Diarrea	9	18%
Neutropenia	6	12%
Epistaxis	3	6%
Disgeusia	3	6%
Estreñimiento	2	4%
Anemia	2	4%
Albuminuria	2	4%
Disminución de FEVI	1	2%

Se evaluaron las toxicidades del tratamiento inicialmente cada 2 semanas. En caso de toxicidades importantes  $\geq 2$ , se realizaron reducciones graduales de la dosis de medicamento en base a la tolerancia. 10 de los 32 pacientes con tratamiento en primera línea se mantuvieron con dosis de 50 mg. 15 pacientes ameritaron reducción de dosis a 37.5 mg durante 4 semanas y 2 semanas de descanso. Y 7 pacientes requirieron de una disminución de la dosis a 25 mg diarios durante las 4 semanas y 2 semanas de descanso por cada ciclo, debido a las toxicidades presentadas.

De los 18 pacientes que recibieron el Sunitinib en segunda línea; 4 pacientes toleraron la dosis de 50 mg; 10 pacientes ameritaron reducción de dosis a 37.5 mg; y 4 pacientes disminución a 25 mg.

### ***11.5 Respuesta a tratamiento con Sunitinib en primera línea***

#### **Respuesta Clínica Global en la primera línea.**

Considerando los criterios radiológicos MASS y RECIST y la evaluación clínica al concluir el tiempo del estudio, solamente 1 paciente (3.1%) obtuvo respuesta completa, 16 pacientes (50%) permanecen con estabilidad de la enfermedad y 15 pacientes (46.8%) tuvieron progresión de la enfermedad. Tabla 7.

**Tabla 7. Respuesta a tratamiento con Sunitinib en primera línea.**

<b>RECIST</b>	<b>PE</b>	<b>EE</b>	<b>RP</b>	<b>RC</b>
<b>3 CICLOS</b>	3 (9.3%)	18 (56.2%)	11 (34%)	0
<b>6 CICLOS</b>	5 (15.6%)	19 (59.3%)	3 (9.3%)	2 (6.2%)
<b>9 CICLOS</b>	5 (15.6%)	12(37.5%)	0	

<b>MASS</b>	<b>RD</b>	<b>RI</b>	<b>RF</b>
<b>3 CICLOS</b>	3 (9.3%)	18 (56.2%)	11 (34%)
<b>6 CICLOS</b>	5 (15.6%)	18 (56.2%)	6 (18.7%)
<b>9 CICLOS</b>	5 (15.6%)	12 (37.5%)	0

	<b>PE</b>	<b>EE</b>	<b>RP</b>	<b>RC</b>
<b>RESPUESTA CLINICA GLOBAL 1ª. LINEA</b>	15 (46.8%)	16 (50%)	0	1 (3.1%)

### 11.7 Respuesta a tratamiento con Sunitinib en segunda línea

#### Respuesta Clínica Global (Sunitinib en 2da línea)

Tomando en cuenta la evaluación radiológica y la evaluación clínica, en la segunda línea con Sunitinib, en 1 paciente (5.5%) se obtuvo Respuesta Completa, 3 pacientes (16.6%) permanecen con Enfermedad Estable, y 14 pacientes (77.7%) tuvieron Progresión de la Enfermedad. Tabla 8.

**Tabla 8. Respuesta a tratamiento con Sunitinib en segunda línea.**

RECIST	PE	EE	RP	RC
3 CICLOS	3 (16.6%)	10 (55.5%)	5 (27.7%)	0
6 CICLOS	6 (33.3%)	6 (33.3%)	2 (11.1%)	1 (5.5%)
9 CICLOS	2 (11.1%)	3 (16.6%)	1 (5.5%)	0

MASS	RD	RI	RF
3 CICLOS	3 (16.6%)	9 (50%)	6 (33.3%)
6 CICLOS	6 (33.3%)	6 (33.3%)	3 (16.6%)
9 CICLOS	2 (11.1%)	3 (16.6%)	1 (5.5%)

	PE	EE	RP	RC
RESPUESTA CLINICA GLOBAL. 2ª LINEA.	14 (77.7%)	3 (16.6%)	0	1(5.5%)

### 11.9 Respuesta Clínica Global

Si se consideran los 50 pacientes del estudio; 2 pacientes (6%) presentaron Respuesta Completa; quienes permanecen en vigilancia, un paciente que había presentado RC posterior al 6to ciclo de Sunitinib y que se había dejado en vigilancia; presentó recurrencia pulmonar y progresión de la enfermedad. En este paciente se reintrodujo el tratamiento con Sunitinib y se obtuvo estabilidad de la enfermedad.

Al final del estudio, 19 pacientes (38%) lograron Enfermedad Estable, 29 pacientes (58%) tuvieron Progresión de la Enfermedad. Tabla 9.

**Tabla 9. Respuesta clínica global**

<b>RESPUESTA CLINICA GLOBAL a tratamiento con Sunitinib</b>	<b>PE</b>	<b>EE</b>	<b>RP</b>	<b>RC</b>
<b>Número de pacientes (%)</b>	29 (58%)	19 (38%)	0	2 (4%)

#### 11.9.1 Análisis de Riesgo de acuerdo a los criterios Motzer (MSKCC) y Heng.

Se realizó el riesgo relativo en relación a los factores pronóstico Motzer y Heng, con Intervalo de Confianza del 95%, encontrando RR de 1.3 y 1.28 para Progresión de la Enfermedad en los pacientes con riesgo intermedio vs riesgo favorable; sin embargo con valor de P no significativas. Tabla 10.

**Tabla 10. Análisis de riesgo**

<b>Riesgo Heng</b>	<b>PE</b>	<b>No PE</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Intermedio	21	12	1.28	0.72-2.64	0.53
Bueno	8	9	1		
<b>Riesgo Motzer</b>					
Intermedio	23	15	1.3	(0.65-2.7)	0.88
Bueno	6	6	1		

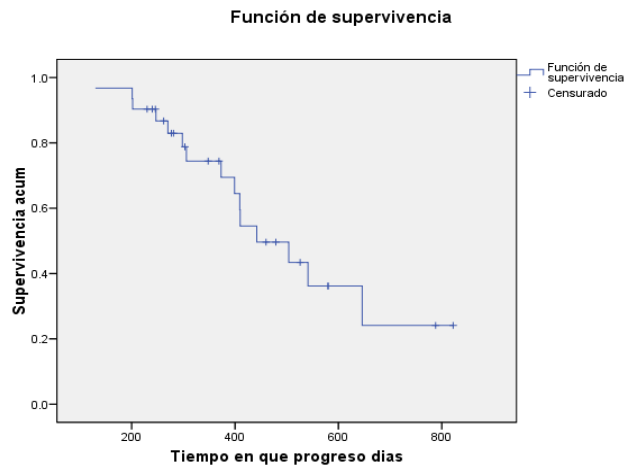


### **11.9.2 Tiempo para la Progresión de la Enfermedad.**

#### **Tratamiento de Sunitinib en primera línea**

La mediana para el tiempo de progresión fue de 348 días; siendo el mínimo 130 días y el máximo 822 días.

Figura 1. Tiempo para la progresión en pacientes tratados con Sunitinib en primera línea. Análisis de Kaplan-Meier.



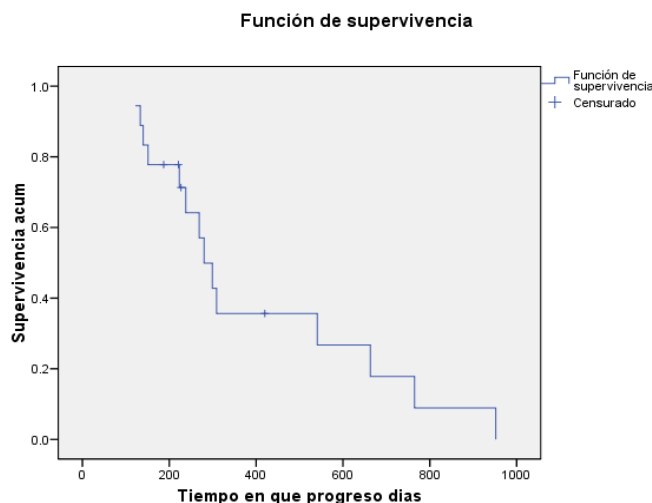
A los 280 días de seguimiento 78% de los pacientes se encontraba sin progresión de la enfermedad. A los 440 días 49% se encontraba sin progresión de la enfermedad, sin diferencias al evaluar por MASS o RECIST 1.1.

### **11.9.3 Tiempo para la Progresión de la Enfermedad.**

#### **Tratamiento de Sunitinib en segunda línea**

La mediana para el tiempo de progresión en la segunda línea fue de 238 días; siendo el mínimo 122 días y el máximo 952 días.

Figura 2. Tiempo para la progresión en pacientes tratados con Sunitinib en segunda línea. Análisis de Kaplan-Meier.



A los 280 días de seguimiento 49% de los pacientes tratados en segunda línea se encontraron sin progresión de la enfermedad. A los 440 días, sólo el 30% de los pacientes tratados en segunda línea estuvieron sin progresión de la enfermedad; con resultados similares al evaluarse por MASS o RECIST 1.1.

Incidencia de casos de Progresión de la Enfermedad.

La incidencia de PE fue de 1 caso por cada 1000 días/ paciente.

#### **11.9.4 Estado de los pacientes al final del estudio y plan de seguimiento**

De los 50 pacientes incluidos, 4 pacientes (8%) (dos con RC y 2 con EE que recibieron más de 9 ciclos de tratamiento) se encontraron en vigilancia al final del estudio; 17 pacientes (34%) continúan con tratamiento de Sunitinib por enfermedad estable o no progresión, 23 pacientes (46%) iniciaron una siguiente línea de tratamiento con sorafenib debido a progresión de la enfermedad; 6 pacientes (12%) se dejaron en mejores cuidados de soporte, sin ser candidatos a otra línea de tratamiento por deterioro del estado funcional y progresión de la enfermedad. Tabla 11.

**Tabla 11.**

<b>Plan de Seguimiento</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Vigilancia</b>	4	8%
<b>Continúan con Sunitinib</b>	17	34%
<b>Cambio de línea de tratamiento (Sorafenib)</b>	23	46%
<b>Mejores cuidados de soporte</b>	6	12%

## 12. DISCUSION:

De acuerdo a los resultados, el cáncer renal es más común en hombres, la mediana de edad de presentación fue de 58 años, y los sitios de actividad tumoral metastásica son semejantes a lo referido en la literatura. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 315 días, lo que constituye un seguimiento corto o proporción baja en comparación con ensayos clínicos donde el objetivo principal es valorar la sobrevida debido a que se utiliza como estándar 5 años de seguimiento.

La actividad tumoral detectada en nuestro estudio es similar a lo reportado por Escudier et al, en cuanto a recurrencia locorregional, número y regiones afectadas por adenopatías. Siendo la actividad metástasica pulmonar el sitio más común de presentación.

De acuerdo a lo descrito por Motzer (2007), señaló que la Respuesta Parcial al sunitinib en primera línea se alcanzaba en 31% de los pacientes con cáncer renal metastásico; en nuestro estudio la RP al completar 3 ciclos de tratamiento fue de 34% similar a lo descrito, sin diferencias al evaluar por MASS ó RECIST.

En la segunda línea la RP fue menor a lo reportado, alcanzando 27.7% de RP posterior a 3 ciclos de tratamiento. A diferencia de la evaluación por MASS donde se obtuvo un 33% de Respuesta Favorable, esto debido a los cambios en atenuación que se toman en cuenta.

Las toxicidades más frecuentes reportadas con el tratamiento de sunitinib, fueron mucositis (48%), fatiga (44%), síndrome mano-pie (38%), hipotiroidismo (28%), hipertensión arterial (22%), y la toxicidad hematológica: trombocitopenia (20%) y neutropenia (12%). Estos eventos adversos fueron los mayormente registrados en el expediente clínico sin tomar en consideración el grado; ya que no fue el objetivo principal de nuestro trabajo.

El tratamiento en la enfermedad avanzada etapa clínica IV y en la enfermedad recurrente tiene un carácter paliativo. Hablar de curación de la enfermedad en estas

etapas es realmente difícil; sin embargo, durante el estudio considerando el total de pacientes, 3 obtuvieron respuesta completa: 2 de ellos (6.2%) tratados en primera, uno de los cuales anteriormente había sido sometido a metastasectomía (previo al uso de Sunitinib) con posterior recurrencia metastásica pulmonar (paciente con nódulos pulmonares bilaterales de 3-16mm) y una paciente que previamente había sido intervenida de neumonectomía izquierda (previo a uso de Sunitinib) y posterior recurrencia hilar de 28 mm; recibieron tratamiento con Sunitinib. Ambos pacientes presentaron Respuesta Completa con la terapia blanco a los 6 ciclos de tratamiento; quienes se dejaron en vigilancia al no haber evidencia de actividad tumoral en la evaluación posterior. Sin embargo durante la vigilancia uno de los pacientes tuvo nueva recurrencia y progresión pulmonar por lo que se reintrodujo el tratamiento de terapia blanco obteniendo enfermedad estable al final del estudio. La otra paciente continúa en vigilancia.

La paciente que obtuvo RC en la segunda línea; se presentó como una enfermedad recurrente pulmonar como único sitio, quien inicialmente se sometió a metastasectomía (previo al uso de Sunitinib), con tumor residual; por lo que recibió tratamiento con interferón alfa paliativo con posterior progresión de la enfermedad, nódulos pulmonares bilaterales de 10mm. Se inició tratamiento con Sunitinib obteniendo Respuesta Completa, posterior a 4 ciclos de tratamiento. Al no haber evidencia de enfermedad se dejó en vigilancia.

En este tipo de casos no existe un consenso sobre el continuar o no con la terapia blanco. Es válido dejar al paciente en vigilancia estrecha, con seguimiento tomográfico; y reintroducir el tratamiento con terapia blanco en caso de documentarse progresión de la enfermedad; y de esta manera evitar los efectos adversos y toxicidades por el medicamento.

En el estudio de Johansen et al<sup>27</sup>, se consideró discontinuar el tratamiento con ITK en los pacientes que alcanzan respuesta completa en el carcinoma renal metastásico, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducir los costos del tratamiento; fue un estudio multicéntrico retrospectivo, con una muestra de 266 casos; sin embargo solamente 12 pacientes que resultaron con respuesta completa al ser tratados ya sea

con TKI solamente o adicional con tratamiento quirúrgico; posterior a un seguimiento de 8.5 meses de la discontinuación de TKI, 7 de 12 pacientes permanecieron libres de recurrencia y 5 presentaron recurrencia de la enfermedad; con desarrollo de nuevas metástasis en 3 casos.

Lo mismo sucede en el caso de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento en quienes se logra respuesta parcial y/o enfermedad estable durante largos períodos de tiempo y que además se encuentran asintomáticos por la enfermedad, sin embargo los efectos adversos del tratamiento están presentes. No está establecida la duración de las terapias blanco; y es de considerarse también dejar un período de vigilancia y reintroducir el tratamiento una vez que haya datos de progresión de la enfermedad.

Las diferencias en las respuestas alcanzadas en nuestro estudio ocurrieron debido a que los criterios MASS incluyen la atenuación y/o necrosis como un criterio de Respuesta y los pacientes con estos hallazgos pasan a la categoría de Respuesta Favorable; en cambio al evaluarse por el RECIST estos pacientes se catalogan como Enfermedad Estable; sin embargo esto solamente ocurrió en 2 de los pacientes.

Al continuar con las evaluaciones RECIST y MASS posteriores al noveno ciclo y al final del estudio; las respuestas fueron idénticas; sin tener significado clínico el que hayan presentado o no la necrosis o atenuación en la actividad tumoral en los ciclos previos; sin modificar el pronóstico de la enfermedad; difiriendo con el estudio de Smith<sup>23</sup>.

La mediana del tiempo para la progresión en días fue de 348 días en los pacientes con tratamiento de Sunitinib en primera línea muy superior comparado con una mediana de TTP de 238 días en los pacientes que recibieron Sunitinib en segunda línea; destacando el mayor beneficio en SLP cuando se otorga el tratamiento en primera línea. Así mismo la mediana de los ciclos recibidos de Sunitinib fue de 8 ciclos por paciente en la primera línea vs una mediana de 6 ciclos en los pacientes que lo

recibieron en segunda línea. Con resultados similares al evaluarse por RECIST ó por MASS.

De acuerdo al estudio publicado por Motzer et al, donde se comparó Interferón alfa vs Sunitinib en primera línea; se demostró que con el tratamiento de Sunitinib se lograban 11 meses de sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer renal metastásico de riesgo bueno o intermedio; se asemejan a los resultados encontrados en nuestro estudio.

Los criterios de Respuesta Favorable por MASS y de Respuesta Parcial por RECIST correlacionaron con un resultado clínico bueno, mayor tiempo para la progresión. Así mismo, los pacientes con una Respuesta Desfavorable por MASS y Progresión de la Enfermedad correlacionan con un resultado clínico pobre, con disminución del tiempo para la progresión.

Al analizar el riesgo relativo para progresión de la enfermedad tomando en consideración los factores pronóstico Motzer y Heng, con Intervalo de Confianza del 95%; se encontró un RR de 1.3 y 1.28 para Progresión de la Enfermedad en los pacientes de riesgo intermedio vs riesgo favorable; sin embargo con valor de P no significativas.

Al final de nuestro estudio; de los 50 pacientes incluidos, 4 pacientes (8%) se encontraban en vigilancia; 17 pacientes (34%) continuaron con tratamiento de Sunitinib por enfermedad estable o no progresión, 23 pacientes (46%) iniciaron una siguiente línea de tratamiento con sorafenib debido a progresión de la enfermedad; 6 pacientes (12%) se dejaron en mejores cuidados de soporte, sin ser candidatos a otra línea de tratamiento por deterioro del estado funcional y progresión de la enfermedad.

Si consideramos los pacientes que no han progresado, resultan 21 pacientes (42%) que seguirán vigilancia o continuarán con la terapia blanco, y 23 paciente (46%) que fueron candidatos a otra línea de tratamiento. Esto se traduce en una sobrevida libre de progresión más larga en los últimos años y por lo tanto una mayor sobrevida global, además de tener la oportunidad de acceso a nuevas terapias.

Al concluir el estudio, no existió diferencia si se utilizan los criterios de RECIST 1.1 o MASS. La atenuación y/o necrosis tumoral observada en algunos de los pacientes, no mostró diferencia como pronóstico de la enfermedad al continuar con el seguimiento; difiriendo con el estudio reportado por Smith et al; esto pudiera ser debido a las limitaciones de nuestro trabajo, algunas de ellas son el tiempo corto de seguimiento y la muestra poblacional pequeña; en las lesiones menores a 15 mm no es posible evaluar la atenuación, así como las lesiones cavitadas, heterogéneas o hipodensas en el estudio basal dificultan la evaluación. La utilización de medio de contraste en pacientes con una función renal muy deteriorada, o estudios tomográficos en diferentes fases pueden llevar a cambios en la atenuación de la lesión; todo esto, podría limitar la evaluación correcta con los criterios MASS. Es de considerar también, que este es un estudio retrospectivo y descriptivo; y no es posible intervenir en las variables ni adecuar los tiempos de realización de los estudios tomográficos y/o modificar las acciones en la terapéutica o seguimiento.

Es oportuno destacar la importancia de tener una buena interrelación entre los servicios médicos, considerando siempre un enfoque multidisciplinario; en este caso, el servicio de oncología médica tratante, cirugía oncológica y el equipo de radiología al momento de interpretar las respuestas obtenidas con alguna terapia; ya que de esto depende que el paciente proceda con determinado tratamiento o amerite una segunda o tercera línea de tratamiento para obtener el máximo beneficio clínico.



### **13. CONCLUSIONES:**

En el cáncer renal metastásico de células claras, la terapia blanco molecular con Sunitinib, constituye una de las opciones de primera línea de tratamiento; ha mostrado beneficio clínico, además de prolongar la sobrevida libre de progresión. Durante el tratamiento con esta terapia, la evaluación de respuesta radiológica juega un papel fundamental para la toma de decisiones en estos pacientes.

La respuestas radiológicas obtenida por criterios MASS fue similar al RECIST en nuestro estudio.

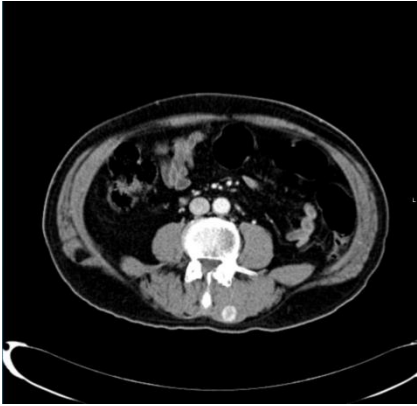
La mediana para el tiempo de progresión TTP fue similar por criterios MASS y RECIST, siendo de 348 días (11 meses) en los pacientes tratados con Sunitinib en primera línea, y TTP de 238 días en los pacientes con tratamiento de segunda línea.

Los sitios de metástasis más comunes fueron pulmón, ganglios (mediastino), hueso y páncreas.

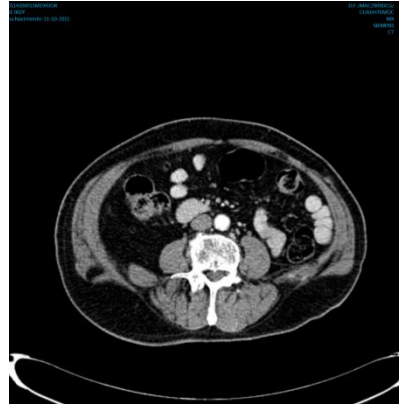
Los criterios de RECIST continúan siendo el estándar para la evaluación radiológica en tumores sólidos; es un método más sencillo de valorar en comparación con los criterios MASS; requiere de menor tiempo y en ocasiones puede realizarse sin la necesidad de un estudio con medio de contraste. Por el contrario, la evaluación con los criterios MASS, requiere de mayor tiempo debido a que contempla más mediciones, mayor costo, ya que es forzoso un estudio contrastado con protocolo en fase portal, no es posible su utilización en aquellos pacientes que tienen metástasis pulmonares como sitio único y son menores a 15 mm, o bien en lesiones cavitadas, heterogéneas o hipoatenuadas en el estudio basal. Además está contraindicado el uso de medio de contraste en los pacientes con pobre reserva funcional renal; requerido para la evaluación por MASS.

Paciente 19 con respuesta favorable con implante muscular paravertebral izquierdo.

TC 13 abril 2012



TC 19 octubre 2012



Paciente 19 con respuesta favorable de implante muscular por adyacente a iliaco derecho

TC 13 abril 2012

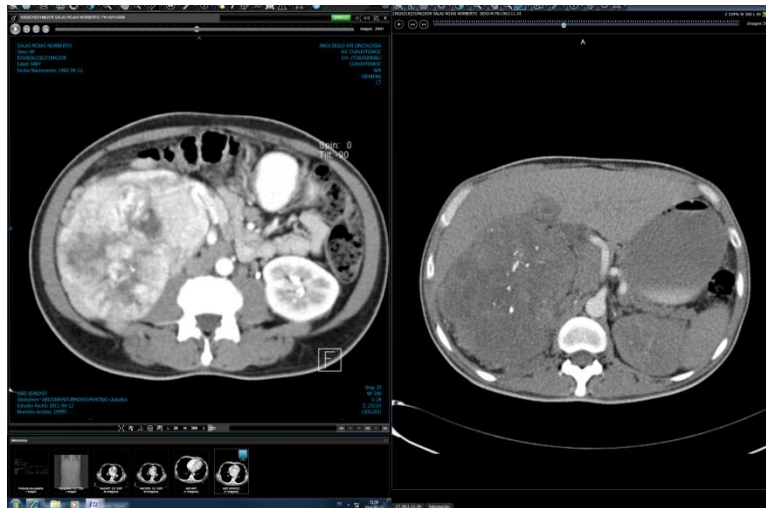


TC 19 octubre 2012

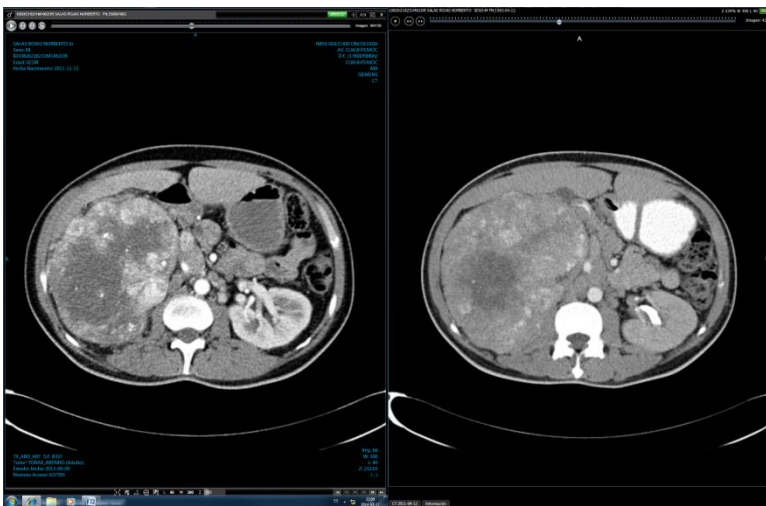


Paciente 33 respuesta favorable por necrosis del tumor renal derecho

TC 16 de Junio 2011

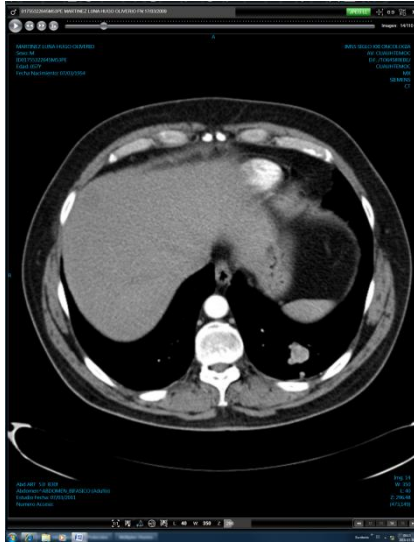


TC 24 nov 2011

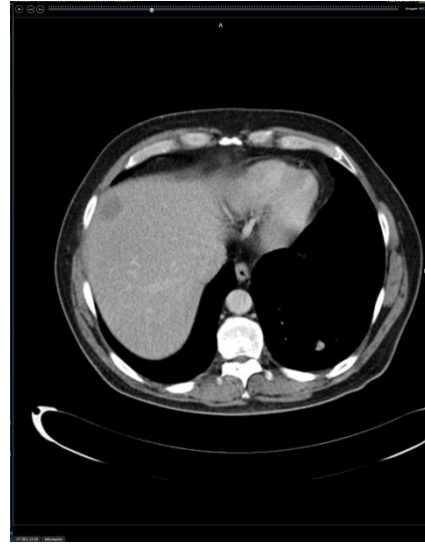


Paciente 46 con respuesta favorable de tumor hepático y pulmonar

TC 7 de Marzo 2011



TC 29 de diciembre 2011



TC 7 de Marzo 2011



TC 29 de diciembre 2011



#### 14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

PROCEDIMIENTO	ABRIL 2014	MAYO 2014	JUNIO-JULIO 2014	AGOSTO 2014	SEPTIEMBRE- OCTUBRE 2014
Realización de los antecedentes	XXXX				
Realización del marco teórico	XXXX				
Selección de pacientes con Ca Renal tratados con Sunitinib en el Hospital de Oncología CMN SXXI.		XXXX			
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados		XXXX			
Determinación de resultados			XXXX		
Análisis				XXXX	
Revisión y aceptación de la presentación del trabajo de investigación				XXXX	
Impresión del trabajo de investigación					XXXX

## 15. ANEXOS ( TABLAS )

Tabla 1. Estadificación del Cáncer Renal.

T	Tumor Primario	
TX		Tumor primario no puede ser evaluado
T0		No evidencia de tumor primario
T1		Tumor < 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
T1a		Tumor < 4 cm, limitado al riñón.
T1b		Tumor > 4 cm < 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
T2		Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
T3		Tumor que extiende hacia los grandes vasos o invade la glándula adrenal o tejido perirenal, pero no más allá de la fascia de Gerota.
T3a		Tumor invade directamente la glándula o tejido perirenal y la grasa del seno renal, no más allá de la fascia de Gerota
T3b		Se extiende a la vena renal o ramas segmentarias, o la vena cava por debajo del diafragma
T3c		Se extiende hacia la vena cava arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4		Tumor invade más allá de la fascia de Gerota
	Ganglios regionales linfáticos	
NX		Ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0		Sin metástasis ganglionares
N1		Metástasis en 1 ganglio linfático
N2		Metástasis en > 1 ganglio linfático
	Metástasis a distancia	
MX		Metástasis no pueden ser evaluadas
M0		Sin metástasis
M1		Metástasis a distancia.

Tabla 1.1 TNM para cáncer renal.

Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
	T3c	N0	M0
	T3c	N1	M0
Etapa IV	T4	N0	M0
	T4	N	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

TABLA 2.

Tabla 2. Criterios de Motzer

<p>Criterios Clínicos:</p> <p>Karnofsky menor de 80 %</p> <p>Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento menor de 1 año.</p>
<p>Criterios de Laboratorio e imagen:</p> <p>Hemoglobina menor al límite inferior normal</p> <p>Calcio sérico mayor de 10</p> <p>DHL mayor a 1.5 veces el límite superior normal</p> <p>Sitio de metástasis mayor a 2.</p>

Tabla 3. Criterios de Heng

<p>Criterios Clínicos:</p> <p>Karnofsky menor de 80 %</p> <p>Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento menor de 1 año.</p>
<p>Criterios de Laboratorio:</p> <p>Hemoglobina menor al límite inferior normal</p> <p>Calcio sérico mayor al límite superior normal</p> <p>Cuenta de neutrófilos mayor al límite superior normal</p> <p>Cuenta de plaquetas mayor al límite superior normal</p>

Tabla 4. Tratamiento de primera línea del cáncer renal metastático aprobado por la FDA.

**Tratamientos recomendados en 1ª línea cáncer renal metastático.**

Fármaco	N	Mediana PFS (meses)	Mediana SG (meses)
Sunitinib vs IFN- $\alpha$ <sup>1</sup>	750	11 vs 5 P<0.001	26.4 vs 21.8 P=0.051
Bevacizumab + IFN-a vs IFN- $\alpha$ <sup>2,3</sup>	649	10.2 vs 5.4 P<0.0001	23.3 vs 21.3 P=0.1291
Bevacizumab + IFN-a vs IFN- $\alpha$ <sup>4,5</sup>	732	8.5 vs 5.2 P<0.0001	18.3 vs 17.4 P=0.069
*Pazopanib vs placebo <sup>6,7</sup>	155	11.1 vs 2.8 P<0.0001	22.9 vs 23.5† P=0.224
Pazopanib vs Sunitinib <sup>8</sup>	1110	8.4 vs 9.5	28.4 vs 29.3 P=0.27
<b>Pacientes mal pronóstico</b>			
Temsirolimus vs IFN- $\alpha$ <sup>8</sup>	626	5.5 vs 3.1 P<0.001	10.9 vs 7.3 P=0.008

1. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2009; 2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007; 3. Escudier B, et al. *J Clin Oncol* 2010; 4. Rini BI, et al. *J Clin Oncol* 2008; 5. Rini B, et al. *J Clin Oncol* 2010; 6. Sternberg C, et al. *J Clin Oncol* 2010; 7. Sternberg C, et al. ESMO 2010; 8. Hudes G, et al. *N Engl J Med* 2007. 8. Motzer ESMO 2012



TABLA 5 . RECIST 1.1

Lesiones medibles	Medición de máximo 5 lesiones (2 por órgano)
Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos
Respuesta Parcial	Disminución $\geq$ 30% de la suma de los diámetros máximos.
Enfermedad Estable	No cumple criterios para respuesta parcial ni progresión de la enfermedad
Progresión de la Enfermedad	Incremento $\geq$ 20% sobre la suma de los diámetros mayores, y $\geq$ 5 mm de incremento de las lesiones diana juntas ó  Aparición de nuevas lesiones

TABLA 6 Criterios de Respuesta de Choi. (Choi et al, 2007)

Respuesta	Definición
RC	Desaparición de todas las lesiones Sin lesiones nuevas
RP	Disminución del tamaño $\geq$ 10 % o disminución en la atenuación del tumor (HU) $\geq$ 15% por TAC Sin lesiones nuevas Sin datos de progresión franca en las lesiones no medibles
EE	No cumple criterios para CR, PR o PD Sin deterioro sintomático atribuido a progresión tumoral.
PE	Incremento en el tamaño tumoral $\geq$ 10% y no cumple criterios para PR por atenuación del tumor en TAC Nuevas lesiones

RC = Respuesta Completa, RP = Respuesta Parcial, EE= Enfermedad Estable, PE = Progresión de la Enfermedad.

TABLA 7. Morfología, Atenuación, Tamaño (Size) y Estructura (Structure). Criterios de MASS

Respuesta Objetiva	Descripción de los criterios de MASS
Respuesta Favorable	Sin lesiones nuevas y cualquiera de los siguientes: 1.- Disminución del tamaño tumoral <sup>a</sup> >- 20%. 2.- Uno o más lesiones sólidas hipercaptantes con necrosis central o disminución en la atenuación (>- 40 HU) <sup>b</sup>
Respuesta Indeterminada	No cumple criterios para respuesta favorable o desfavorable
Respuesta Desfavorable	Cualquiera de los siguientes: 1.- Incremento del tamaño tumoral <sup>a</sup> >- 20 % en la ausencia de necrosis central o atenuación disminuida. 2.- Nuevas metástasis, llenado central importante <sup>c</sup> o nuevo reforzamiento en lesiones previamente hipoatenuadas

16. El tamaño tumoral es la suma de los diámetros de las lesiones diana como se define por los criterios de RECIST. Las lesiones cerebrales fueron excluidas de los criterios de MASS.
17. La necrosis central importante (marked central necrosis) se define como >50% de realce de la porción central de una lesión sólida con reforzamiento que cambia a atenuación cercana a la densidad líquida después del tratamiento. La disminución importante de la atenuación se define como la disminución de la atenuación de toda o la mayor parte de la tumoración  $\geq 40$  HU en las imágenes de TAC contrastada. Las lesiones del parénquima pulmonar y predominantemente de componente quístico o necrótico vistas en por TAC previo al uso de la terapia de inhibidores de tirosin kinasa no fueron evaluadas valorando la necrosis central o la disminución de la atenuación importante.
18. El llenado central importante (marked fill-in), se define como un cambio subjetivo de la necrosis central importante a un realce intratumoral completo o casi completo en los estudios contrastados de TAC.

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Escudier, B. Eisen, T. Porta, J. et al. Renal cell carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23. 2012
2. Motzer, Robert, et al. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 8 (August), 1999: pp 2530-2540.
3. Sun Maxin, Shariat S. Cheng C. et al. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A contemporary review. *European Urology* 60 (2011) 644-661.
4. Motzer RJ. Bacik J., et al. Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-296. 2001 by American Society of Clinical Oncology.
5. Motzer RJ. Bacik J. Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454-63.
6. Tarek M. Mekhail, Rony M. Abou-Jawde, Gabriel BouMerhi. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 23:832-841. 2005 .
7. Daniel Y.C. Heng Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *JCO VOLUME 27 NUMBER 34 DECEMBER 1 2009*.
8. Motzer R., Hutson T., Cella D, et al. Pazopanib vs Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *N Engl Med* 369; 8. 2013 . 722 - 731.
9. Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Pharman D, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 356; 2 2007. 115-124.
10. Laurence Albiges, Salem M. Rini Brian. et al. Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapies in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 25 (2011) 813-833.
11. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171:1071-1076.
12. NCCN kidney cancer guideline Version 3. 2014. NCCN. org
- 13.- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa 2b compared with interferon alfa 2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-1659.

- 14.- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin -2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:688-696.
- 15.- McDermontt DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-141.
16. Bernard Escudier and Martin Gore. Sequencing Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Semin Oncol* 40: 465-471 2013.
- 17.- Els L. van Persijn van Meerten RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline *Eur Radiol* (2010) 20: 1456–1467
- 18.- J. Cervera Deval. RECIST y el radiólogo. *Radiología*. 2012.
19. Katherine M. Krajewski. Comparison of Four Early Posttherapy Imaging Changes (EPTIC; RECIST 1.0, Tumor Shrinkage, Computed Tomography Tumor Density, Choi Criteria) in Assessing Outcome to Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *EUROPEAN UROLOGY* 59 (2 011) 856 – 862
20. Van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Haanen JBAG, Boven E. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2010;102:803–9.
21. Griffin N, Gore ME, Sohaib SA. Imaging in metastatic renal cell carcinoma. *AJR* 2007; 189:360–370
22. Haesun Choi, Chuslip Charnsangavej, Silvana C. Faria, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J Clin Oncol* 25:1753-1759. 2007.
23. Katherine M. Krajewski, Mengye Guo, Annick D. Van den Abbeele, Jeffrey Yap, et al. Comparison of Four Early Posttherapy Imaging Changes (EPTIC; RECIST 1.0, Tumor Shrinkage, Computed Tomography Tumor Density, Choi Criteria) in Assessing Outcome to Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. Volume 59, Issue 5, May 2011, Pages 856–862
24. Smith AD, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR* 2010; 194:157–165

25.- Andrew Dennis Smith, Shetal N. Shah, Brian I. Rini, Michael L. Lieber, Erick M. Remer Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) Criteria: Assessing Response and Predicting Clinical Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma on Antiangiogenic Targeted Therapy *AJR* 2010; 194:1470–1478

26. C. Lance Cowey, Julia R. Fielding, and W. Kimryn Rathmell. The Loss of Radiographic Enhancement in Primary Renal Cell Carcinoma Tumors Following Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Therapy is an Additional Indicator of Response. *UROLOGY* 75: 1108–1116, 2010.

27. Manfred Johansen, Anner Florcken, Axel Bex, et al. Can Tyrosine Kinase Inhibitors be discontinued in patients with metastatic renal cell carcinoma and a complete response to treatment? A Multicentre, Retrospective Analysis. *European Urology* 55 (2009) 1430-1439