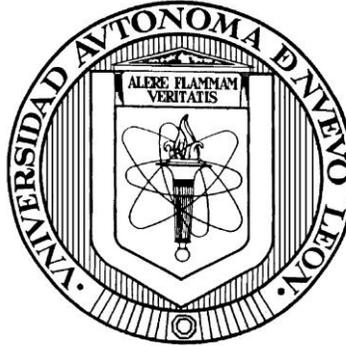


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



Análisis de la textura tomográfica en tumores renales en etapa avanzada como biomarcador para la predicción de respuesta al tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosina quinasa

Por

DR. ADRIÁN ANTONIO NEGREROS OSUNA

Como requisito para obtener el Grado de

DOCTOR EN MEDICINA

Noviembre, 2022

Análisis de la textura tomográfica en tumores renales en etapa avanzada como biomarcador para la predicción de respuesta al tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosina quinasa

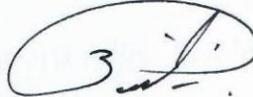
Aprobación de la tesis:



Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas
Director de la tesis



Dr. med. Adrián Gutiérrez González
Miembro



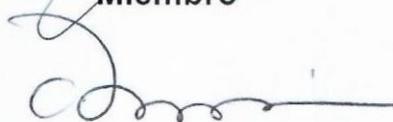
Dr. med. Pablo Patricio Zarate Garza
Miembro



Dr. med. Neri Alejandro Álvarez Villalobos
Miembro



Dr. med. René Rodríguez Gutiérrez
Miembro



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mi amada Bárbara y a mi hijo Adrián por ser lo más importante en mi vida y por ser motivo para nunca darme por vencido ante la adversidad.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por siempre apoyarme y otorgarme los valores y principios con los cuales he podido desenvolverme en la vida.

A mis hermanos por compartir lo más valioso que es su tiempo y por su apoyo incondicional.

A mi familia y amigos por siempre estar ahí cuando lo necesitaba y por compartir el cariño que nos une.

Al Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas por ser mi mentor y siempre apoyarme en mis proyectos profesionales siempre le estaré agradecido.

A todos mis maestros ya que sin ellos no habría podido concretar ninguno de mis logros académicos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Justificación	5
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	6
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	7
4.1 Objetivo general	7
4.1 Objetivos específicos	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
5.1 Diseño	8
5.2 Criterios de inclusión	8
5.3 Criterios de exclusión.....	8
5.4 Protocolo de imagen.....	9
5.5 Radiómica.....	9
5.6 Análisis estadístico	10
5.7 Recursos financieros.....	10

Capítulo VI	
6. RESULTADOS	11
6.1 Datos demográficos	11
6.2 Sitios más comunes de metástasis	11
6.3 Construcción de los modelos de predicción	11
6.4 Resultados del análisis ROC.....	12
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	13
7.1 Hallazgos principales.....	13
7.2 Comparación con estudios previos	13
7.3 Fortalezas y limitantes	14
7.4 Visión a futuro	15
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	16
Capítulo IX	
9. ANEXOS	17
9.1 Figura 1.....	17
9.2 Figura 2	18
9.3 Figura 3	19
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	22
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	26

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas de la población de estudio	20
2. Características de los tumores renales.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ITQ: Inhibidores de la tirosina Quinasa.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

ATT: Análisis de la textura tomográfica.

ECOG score: Eastern Cooperative Oncology Group.

ROI: Región de interés.

GLCM: Matriz de coocurrencia de los niveles de grises.

NGLDM: Matriz de diferencia de nivel de gris adyacentes.

GLRLM: Matriz de longitud de ejecución de nivel de gris.

GLZLM: Matriz de longitud de zona de nivel gris.

ROC: análisis de la curva de características operativas del receptor

AUC: Área bajo la curva.

IC: Intervalo de confianza

CAPÍTULO I

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer renal tiene una incidencia y mortalidad global del 2.2 %y 1.8 % respectivamente. Hasta el 30% de estos pacientes son resistentes al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ). El NCCN en sus guías no incluye ningún factor pronóstico de respuesta a la terapia sistémica con ITQ en enfermedad recurrente y avanzada.

Propósito: determinar si los parámetros de la radiómica pueden predecir la respuesta al tratamiento sistémico con ITQ en pacientes con cáncer renal en etapa avanzada.

Métodos: Se incluyeron 62 pacientes con cáncer renal avanzado (etapas 3 y 4) a los cuales se les realizó una tomografía en fase arterial desde marzo del 2016 a noviembre de 2020. Se realizó análisis de la textura en la región transversal de mayor área del tumor en cada tomografía. Se construyeron 3 diferentes modelos con las características clínica y radiómicas para analizar mediante regresión logística y determinar su correlación con la respuesta a ITQ. Se realizó un análisis ROC en cada modelo y se calculó el área bajo la curva (AUC) y el intervalo de confianza del 95%. Se identificaron las características clínicas y radiómicas significativas para armar los modelos.

Resultados: El modelo radiómico obtuvo AUC de 0.66 con una sensibilidad y especificidad de 16.67% and 89.47% respectivamente (IC 95% 0.45-0.87), el modelo clínico un AUC de 0.90 con una sensibilidad y especificidad del 75% y 82.3% respectivamente (IC 95% 0.78-1.00), y el modelo combinado un AUC de 0.94 con una

sensibilidad y especificidad de 83.33% and 94.12% respectivamente (IC 95% 0.84-1.00).

Conclusión: Un modelo combinado clínico-radiómico podría anticipar la respuesta a la terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con cáncer renal avanzado.

CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer renal tiene una incidencia y mortalidad global del 2.2 %y 1.8 % respectivamente (1), es la octava causa de muerte en Estados Unidos y la décima en México. Aproximadamente 16% de los pacientes se presentan con metástasis al momento del diagnóstico (2).

Actualmente la inmunoterapia es la primera línea del tratamiento para el cáncer renal. Sin embargo, su alto costo hace difícil su aplicación en algunas regiones (3). Por lo tanto, en este subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) como el Sunitinib y el Pazopanib ha sido el estándar de tratamiento en los pacientes con riesgo favorable y en algunos con riesgo intermedio desde el 2005 (4-6). Sin embargo, hasta el 30% de estos pacientes son resistentes a este tipo de terapia (7). Los estadios avanzados están asociados con una supervivencia a cinco años del 12% (8). Aunque los inhibidores de la tirosina quinasa aumenta la supervivencia, la tasa mediana de supervivencia permanece entre 8 a 11 meses (9-11).

Actualmente el NCCN (por sus siglas en inglés National Comprehensive Cancer Network) en sus guías no incluye ningún factor pronóstico de respuesta a la terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa en enfermedad recurrente y enfermedad avanzada, sino que los estratifica en grupos de riesgo de acuerdo al International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (5). Por lo tanto, encontrar biomarcadores

que identifiquen a los pacientes con alta probabilidad de fallo a la terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa es crucial para evitar gastos en tiempo y recursos valiosos.

La radiómica, incluyendo el análisis de la textura tomográfica (ATT) no es una técnica de imagen nueva (12). Los recientes avances en el procesamiento computacional y la disponibilidad de la tecnología han facilitado su aplicación en estudios de imagen. La radiómica extrae grandes cantidades de características cuantificables de las imágenes que son imposibles de ver para el ojo humano y que reflejan los componentes biológicos subyacentes en términos de textura y forma. El análisis de la radiómica es una herramienta que puede ser utilizada como biomarcador para la caracterización de tumores, para valorar la respuesta al tratamiento y como un factor pronóstico. Esta herramienta ha logrado predecir el desarrollo de enfermedad metastásica (13) y la supervivencia a cinco años en el cáncer colorrectal (14, 15) y ha servido como factor pronóstico en el cáncer esofágico (16). Su asociación con el metabolismo de la glucosa en los tumores y su estadificación ha sido demostrada en el cáncer de células pequeñas en pulmón (17).

Hablando de predicción, Smith y colaboradores encontraron una correlación en cuanto a la supervivencia en pacientes con melanoma tratados con terapia anti-angiogénica (18). En cuanto a tumores renales la textura radiómica demostró AUC de 0.8 para discriminar entre carcinoma de células renales y carcinoma papilar (19). En un estudio reciente el análisis de la textura radiómica sobre todos los parámetros de entropía y desviación estándar demostrar una correlación con la tasa de supervivencia global en pacientes con carcinoma de células renales tratados con Sunitinib.

El propósito de este estudio fue determinar si los parámetros de la radiómica pueden predecir la respuesta tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con cáncer renal en etapa avanzada.

2.1 JUSTIFICACIÓN

Existe una necesidad por encontrar biomarcadores objetivos cuantificables por imagen que puedan predecir la respuesta al tratamiento con ITQ y de esta manera poder detectar y dar seguimiento estrecho a los pacientes, para cambiar de terapia sistémica de manera oportuna.

CAPÍTULO III

3.HIPÓTESIS

Hipótesis alterna. Un modelo de regresión logística clínico-radiómico es capaz de predecir la respuesta al tratamiento con ITQ en pacientes con cáncer renal avanzado.

Hipótesis nula. Un modelo de regresión logística clínico-radiómico no es capaz de predecir la respuesta al tratamiento con ITQ en pacientes con cáncer renal avanzado.

CAPÍTULO IV

4.OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si los parámetros de la radiómica (textura tomográfica) pueden predecir la respuesta tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con cáncer renal en etapa avanzada.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar cuales son los sitios de enfermedad metastásica más comunes del cáncer renal en nuestra población.
2. Determinar la distribución del sexo en pacientes con cáncer renal avanzado.
3. Encontrar las variables radiómicas y clínicas más relevantes en nuestra muestra para predecir la respuesta al tratamiento con ITQ en cáncer renal avanzado.

CAPÍTULO V

5.MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño.

Se realizó un estudio retrospectivo aprobado por nuestro Comité de investigación, el cual no requirió de consentimiento informado. Se obtuvo la información de los pacientes de la historia clínica del sistema del departamento de Oncología desde marzo del 2016 a noviembre del 2020.

5.2 Criterios de inclusión

Edad mayor de 18 años, diagnóstico de cáncer renal en etapa 3 o 4 confirmado por imagen o histopatología, que tuvieran imágenes disponibles de tomografía contrastada en fase arterial antes del tratamiento, que fueron tratados con inhibidores de la tirosina quinasa.

5.3 Criterios de exclusión

Presencia de tumoración sincrónica, tomografía basal tomada después de un mes de iniciado el tratamiento, etapas clínicas 1 y 2, imágenes incompletas o no disponibles, tratamiento con radio-quimioterapia.

Otras variables obtenidas fueron el sexo, edad, el riesgo de acuerdo con IMDC, ECOG score, tabaquismo, comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad cardiaca).

5.4 Protocolo de imagen.

Todas las tomografías basales se realizaron en un tomógrafo General Electric CT99 Light Speed en el departamento de radiología. Los parámetros del escáner fueron los siguientes: voltaje del tubo de 120 kVp, grosor de corte de 2.5 milímetros con un incremento de 1.5 milímetros. Contraste intravenoso administrado a una dosis basada en el peso, ya sea Optiray ® 300 mg/mL (Guebert, Villepinte, France) o Ultravist ® 375 mg/mL (Bayer, Whippany, USA), seguido de un bolo de solución salina de entre 30 mililitros a 3 ml por segundo.

5.5 Radiómica.

El análisis de la textura (radiómica) fue realizado utilizando el protocolo del software LifeX versión 6.0 (21). Un evaluador se encargó de delimitar la región de interés (ROI) en la región transversal de mayor área del tumor en cada una de las tomografías en fase arterial (figura 1). El software obtuvo las siguientes características divididas en distintas categorías:

Características de textura: matriz de coocurrencia de los niveles de grises (GLCM), Matriz de diferencia de nivel de gris adyacentes, NGLDM; Matriz de longitud de ejecución de nivel de gris, GLRLM; Matriz de longitud de zona de nivel gris, GLZLM). Índices de forma (esfericidad, compacidad, volumen), características de primer orden del histograma (entropía, entropía_log2, energía), índices convencionales (cuartiles, mín., media, máx., pico, asimetría, curtosis) e índices discretizados (cuartiles, mín., media, máx., pico, asimetría, curtosis). Obtuvimos un total de 58 parámetros radiómicos.

5.6 Análisis estadístico.

Aplicamos un proceso de selección inverso para obtener las variables que formarían parte del modelo de regresión logística (22). Este proceso empieza con un modelo que incluye todas las variables después se prueba la eliminación de cada una de las variables para escoger aquellas que se ajusten mejor al modelo y el criterio deseado (en este caso respuesta al tratamiento). El objetivo es reducir las variables de predicción a sólo aquellas necesarias y que explican de mejor manera la variabilidad en los datos en el modelo. Este proceso se realiza automáticamente por el software. Después de este paso realizamos un análisis de regresión logística armando tres modelos para explorar la correlación con la respuesta a la terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa. Realizamos un análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) para calcular el AUC y el intervalo de confianza (IC) del 95 % en cada modelo. Realizamos todos los análisis estadísticos en Stata/IC 16.1 (<https://www.stata.com/>).

5.7 Recursos financieros.

Se utilizaron los recursos del departamento de Radiología e imagen del Hospital Universitario “José Eleuterio González” y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

CAPÍTULO VI

6.RESULTADOS

6.1 Datos demográficos.

De los 348 pacientes inicialmente considerados, se excluyeron aquellos con expediente clínico o radiológico incompleto o no disponible (n= 144), otros tratamientos (n = 132), etapa clínica 1 y 2 (n = 8), tumores sincrónicos no renales (n = 2), tomografías realizadas después de un mes de tratamiento (0) (figura 2). La cohorte final fue compuesta de 62 pacientes (edad promedio 57.5, +/- 12.2, 18 mujeres y 44 hombres).

6.2. Sitios más comunes de metástasis.

Los sitios más comunes de metástasis fueron los siguientes: ganglios linfáticos 44/62 (71%), pulmón 42/62 (68%), glándulas adrenales 20/62 (32%), cerebro 18/62 (29%), hígado 14/62 (23%), tejidos blandos 14/62 (23%) y hueso 10/62 (16%). El tumor primario se encontraba en el riñón derecho en 36/62 (58%) y en el riñón izquierdo en 26/62 (42%) (tabla II).

6.3 Construcción de los modelos de predicción.

Después del proceso de selección inversa, se seleccionaron las siguientes características de radiómicas para construir los modelos de regresión logística. Dividimos las variables en clínicas (sexo, edad, tamaño del tumor, presencia de ganglios linfáticos, riesgo, ECOG, tipo de terapia) y parámetros de radiómica (entropía, promedio de UH y GLCM). Tres modelos se probaron para predecir la respuesta tratamiento, un modelo

radiómico (solo variables radiómicas), un modelo clínico (solo variables clínicas) y un modelo combinado (variables clínicas más radiómicas).

6.4 Resultados del análisis ROC.

Después de realizar el análisis ROC el modelo radiómico demostró un AUC de 0.66 con una sensibilidad y especificidad de 16.67% y 89.47% (error estándar de 0.11, IC 95% 0.45-0.87), el modelo clínico AUC de 0.90 con una sensibilidad y especificidad del 75% y 82.3% (error estándar de 0.06 IC 95% 0.78-1.00), y el modelo combinado AUC de 0.94 con una sensibilidad y especificidad de 83.33% and 94.12% respectivamente (error estándar de 0.04, IC 95% 0.84-1.00) (Figura 3).

CAPÍTULO VII

7.DISCUSIÓN

7.1 Hallazgos principales.

Aunque existen nuevas terapias, hasta el 30% los pacientes presentan resistencia al tratamiento, este es un problema complejo para el cual no tenemos un método de predicción (23,24). Además, la progresión temprana se asocia con una menor supervivencia global y es más costosa que una tardía.

En este estudio hemos probado tres modelos para predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con cáncer renal en etapa avanzada, encontramos que la información radiómica puede mejorar la eficacia del algoritmo para predecir la respuesta cambiando de un AUC de 0.90 a 0.94 cuando se combina con las características Radiómicas.

7.2 Comparación con estudios previos.

El concepto de aplicar radiómica a las imágenes no es nuevo (26-29). Zhi Ji y colaboradores predijeron la respuesta a inmunoterapia utilizando radiómica en 87 pacientes con tumores gastrointestinales malignos obteniendo un AUC de 0.80 con una sensibilidad y especificidad de 83.3% y 88.9% respectivamente. En este modelo no combinaron información clínica (26). Yang B. Y colaboradores predijeron la respuesta a inmunoterapia 92 pacientes con cáncer pulmonar. El modelo combinó 15 características radiómicas y clínicas obteniendo un AUC de 0.90, con una sensibilidad de 85.7% y

especificidad de 88.4% (27). Nosotros creemos firmemente que el añadir información clínica al modelo es fundamental para obtener un modelo robusto. Park K. Y colaboradores construyeron un modelo radiómico para predecir la respuesta a anti-PD1/PD-L1 en 62 pacientes con carcinoma urotelial metastásico. El AUC de este modelo fue de 0.87 (IC 95%, 0.65-0.97) y 0.88 (IC 95%, 0.67-0.98) para predecir respuesta objetiva y control de la enfermedad respectivamente (28). La radiómica ha demostrado desempeño prometedor en el cáncer renal. En cuanto a los subtipos de cáncer de células renales Zhang y colaboradores construyeron un modelo radiómico a partir de diferentes fases de la tomografía (sin contraste, fase cortico-medular, nefro-gráfica y fase excretora), con esto obtuvieron precisión del 80% y un AUC de 0.89 para distinguir carcinoma de células renales del resto de tumores. La sensibilidad y especificidad para detectar carcinoma de células renales fue de 85% y 83%, para papilar de 60% y 91% y para cromóforo de 66% y 91% respectivamente.

En cuanto a la supervivencia global, Nazari y colaboradores crearon un modelo combinado (radiómica y estadificación más grado tumoral) para predecir el riesgo de muerte en cinco años en pacientes con cáncer de células claras. El modelo tuvo un AUC 0.95-0.95, precisión de 0.97-0.98, sensibilidad de 0.93-0.98 y especificidad de 0.96 con un intervalo de confianza.

7.3 Fortaleza y limitantes.

Algunas de las limitantes de nuestro estudio son que incluimos un número pequeño de participantes debido a que solamente algunos tienen acceso a el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa en nuestra clínica lo cual también afecta el número de

características que se pueden utilizar en el modelo para evitar el sobre ajuste del modelo. Un paso crítico es la validación interna y externa de los modelos para probarlos con diferentes bases de datos, desafortunadamente la falta de reclutamiento y el acceso limitado a bases de datos externas impide utilizar este proceso

Una fortaleza de este estudio es que es el primero que intenta predecir la respuesta tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa utilizando radiómica en paciente con cáncer renal. Encontrar este tipo de biomarcadores es fundamental para evitar gastos de tiempo y recursos valiosos en terapias fallidas. Aunque encontramos un modelo prometedor para predecir la respuesta al tratamiento con ITQ combinando variables clínicas y de radiómica las limitaciones mencionadas evitan que realizamos conclusiones sólidas.

7.4 Visión a futuro.

Se deben realizar esfuerzos colaborativos entre las especialidades para que integren información clínica esencial, genética e información radiológica para poder formar modelos robustos que nos ayuden en la toma de decisiones. Además, las instituciones deben de garantizar la calidad y reproducibilidad de los datos para poder formar bases de datos confiables.

CAPÍTULO VIII

8.CONCLUSIÓN

En conclusión, un modelo combinado clínico-radiómico podría predecir la respuesta a la terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con cáncer renal avanzado.

CAPÍTULO IX

9.ANEXOS

9.1 Figura 1

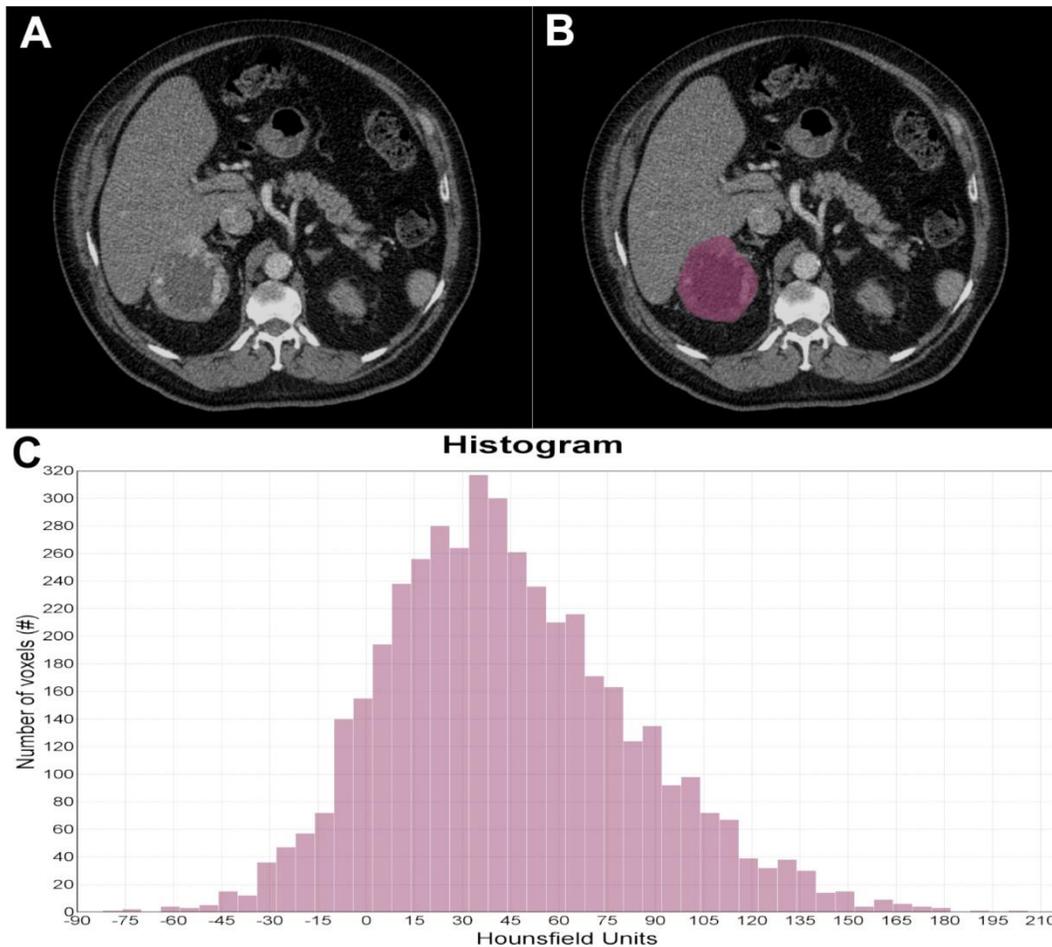


Figura 1. Proceso de Análisis de la Textura. (A) Tomografía de abdomen con contraste en fase arterial (B) selección de región de interés. (C) Histograma que demuestra la distribución de la Unidades Hounsfield.

9.2. Figura 2.

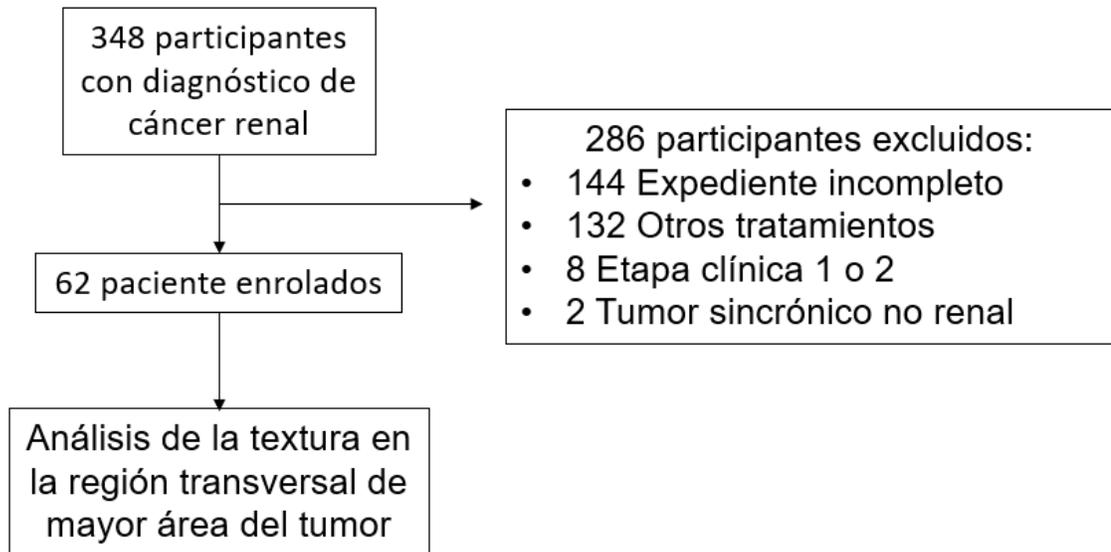


Figura 2. Proceso de selección de los participantes.

9.3. Figura 3.

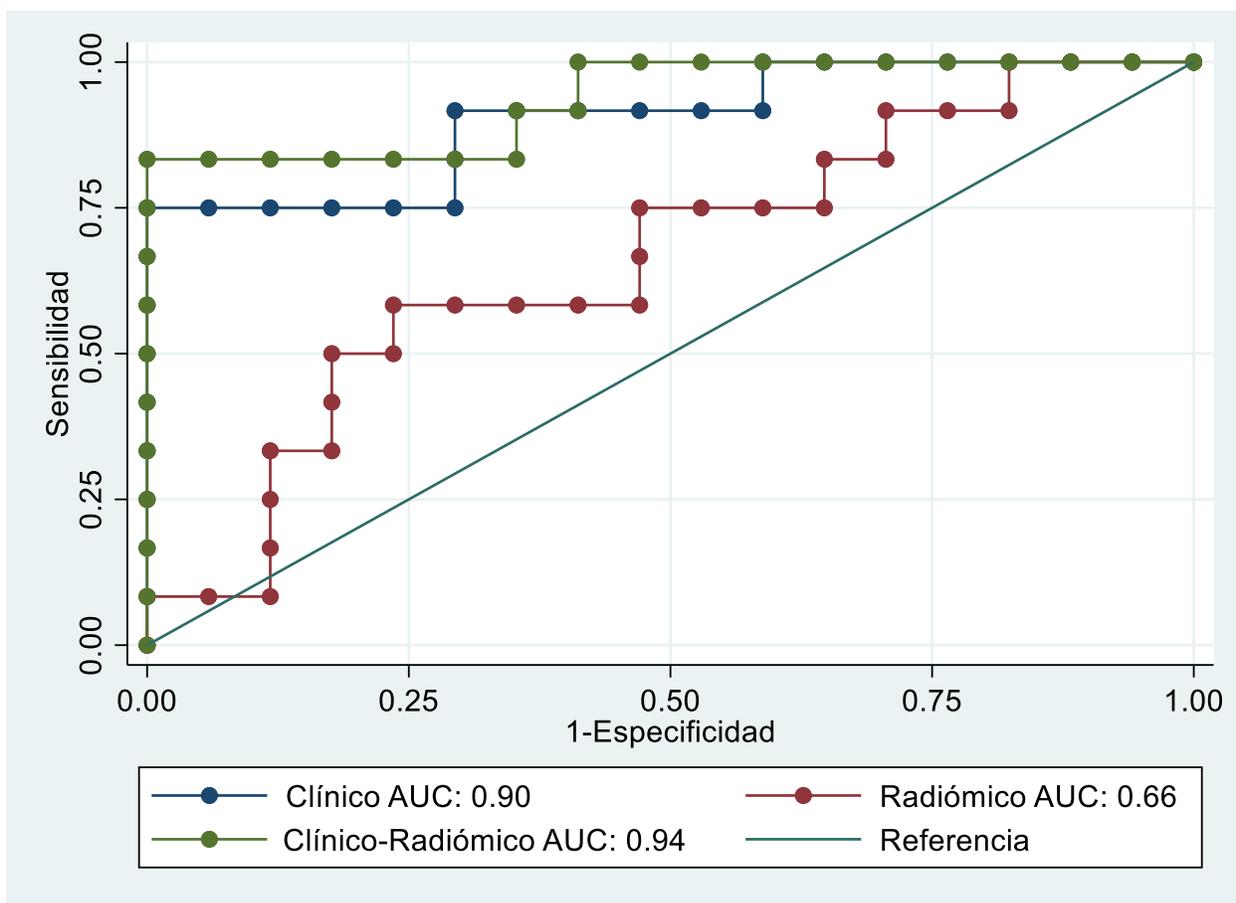


Figura 3. Comparación del desempeño de los modelos. Análisis de la curva de características operativas del receptor de los tres modelos para predecir respuesta al tratamiento con ITQ. AUC, área bajo la curva.

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio.

Variables	Participantes (n=62)
Edad, media (DE)	57.5 (12.2)
Sexo, n (%)	
Hombre	44 (71%)
Mujer	18 (29%)
Riesgo IMDC, n (%)	
Favorable	7 (11%)
Intermedio	35 (56%)
Pobre	20 (32%)
ECOG puntaje, n (%)	
0	22 (35%)
1	24 (39%)
2	9 (15%)
3	7 (11%)
Tratamiento, n (%)	
Pazopanib	36 (58%)
Sunitinib	26 (42%)
Respuesta al tratamiento, n (%)	
No	38 (61%)
Si	24 (39%)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ED, desviación estándar. IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Tabla 2. Características de los tumores renales.

VARIABLES	Participantes (n=62)
Tamaño en mm, media (DE)	101.0 (32.2)
Tipo histológico, n (%)	
Cáncer de células claras	62 (100%)
Localización, n (%)	
Riñón derecho	36 (58%)
Riñón izquierdo	26 (42%)
Lugar de metástasis, n (%)	
Ganglios linfáticos	44 (71%)
Pulmón	42 (68%)
Glándulas suprarrenales	20 (32%)
Cerebro	18 (29%)
Hígado	14 (23%)
Tejidos blandos	14 (23%)
Hueso	10 (16%)

DE, desviación estándar.

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. IARC-WHO: Cancer Today: GLOBOCAN 2020. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie> (accessed on 5 Jan 2022)
2. NCI-SEER: Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> (accessed on 5 Jan 2022).
3. Pal S, Gong J, Mhatre SK, Lin S, Surinach A, Ogale S, Vohra R, Wallen H, and George D: Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. *BMC Cancer* 19: 548, 2019.
4. Choueiri TK and Motzer RJ: Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 376: 354-366, 2017.
5. NCCN: Kidney Cancer version 4.2022., 2021. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed on 6 Jan 2022).
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, and Horwich A: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30: 706-720, 2019.
7. Morais C: Sunitinib resistance in renal cell carcinoma. *J Kidney Cancer VHL* 1: 1-11, 2014.
8. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69: 7-34, 2019.

9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim S, *et al.*: Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 356: 115-124, 2007.
10. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, *et al.*: Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 28: 1061-1068, 2010.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, *et al.*: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 369: 722-731, 2013.
12. Haralick RM, Shanmugam K and Dinstein I: Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern SMC-3*: 610-621, 1973.
13. Ganeshan B, Miles KA, Young RCD and Chatwin CR: In Search of Biologic Correlates for Liver Texture on Portal-Phase CT. *Acad Radiol* 14: 1058-1068, 2007.
14. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA and Goh V: Assessment of Primary Colorectal Cancer Heterogeneity by Using Whole-Tumor Texture Analysis: Contrast-enhanced CT Texture as a Biomarker of 5-year Survival. *Radiology* 266: 177-184, 2013.
15. Negreros-Osuna AA, Parakh A, Corcoran RB, Pourvaziri A, Kambadakone A, Ryan DP and Sahani DV: Radiomics Texture Features in Advanced Colorectal Cancer: Correlation with *BRAF* Mutation and 5-year Overall Survival. *Radiol Imaging Cancer* 2: e190084, 2020.

16. Yip C, Landau D, Kozarski R, Ganeshan B, Thomas R, Michaelidou A and Goh V: Primary Esophageal Cancer: Heterogeneity as Potential Prognostic Biomarker in Patients Treated with Definitive Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology* 270: 141-148, 2014.
17. Ganeshan B, Abaleke S, Young RCD, Chatwin CR and Miles KA: Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging* 10: 137-143, 2010.
18. Smith AD, Gray MR, del Campo SM, Shlapak D, Ganeshan B, Zhang X and Carson WE: Predicting Overall Survival in Patients With Metastatic Melanoma on Antiangiogenic Therapy and RECIST Stable Disease on Initial Posttherapy Images Using CT Texture Analysis. *Am J Roentgenol* 205: W283-W293, 2015.
19. Deng Y, Soule E, Samuel A, Shah S, Cui E, Asare-Sawiri M, Sundaram C, Lall C, and Sandrasegaran K: CT texture analysis in the differentiation of major renal cell carcinoma subtypes and correlation with Fuhrman grade. *Eur Radiol* 29: 6922-6929, 2019.
20. Haider MA, Vosough A, Khalvati F, Kiss A, Ganeshan B and Bjarnason GA: CT texture analysis: a potential tool for prediction of survival in patients with metastatic clear cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer Imaging* 17: 4, 2017.
21. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Pellot-Barakat C, Soussan M, Frouin F, and Buvat I: LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature

- Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res* 78: 4786-4789, 2018.
22. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC and McCulloch CE: Predictor Selection. In: *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*, 1st ed. Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Samet J and Tsatis A (eds.) Springer, New York, pp133-156, 2005.
 23. Harada K, Nozawa M, Uemura M, Tatsugami K, Osawa T, Yamana K, Kimura G, Fujisawa M, Nonomura N, Eto M, *et al.*: Treatment patterns and outcomes in patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma in Japan. *Int J Urol* 26: 202-210, 2019.
 24. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A and Miles KA: Assessment of Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Cancer: CT Texture as a Predictive Biomarker. *Radiology* 261: 165-171, 2011.
 25. Hutson TE, Liu FX, Dieyi C, Kim R, Krulewicz S, Kasturi V and Bhanegaonkar A: Effects of early vs delayed progression on clinical and economic outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy: results from the IMPACT RCC claims data analysis. *J Manag Care Spec Ph* 27: 1171-1181, 2021.
 26. Ji Z, Cui Y, Peng Z, Gong J, Zhu H, Zhang X, Li J, Lu M, Lu Z, Shen L, *et al.*: Use of Radiomics to Predict Response to Immunotherapy of Malignant Tumors of the Digestive System. *Med Sci Monit* 26, 2020.
 27. Yang B, Zhou L, Zhong J, Lv T, Li A, Ma L, Zhong J, Yin S, Huang L, Zhou C, *et al.*: Combination of computed tomography imaging-based radiomics and

clinicopathological characteristics for predicting the clinical benefits of immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Respir Res* 22: 189, 2021.

28. Park KJ, Lee J, Yoon S, Heo C, Park BW and Kim JK: Radiomics-based prediction model for outcomes of PD-1/PD-L1 immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *Eur Radiol* 30: 5392-5403, 2020.
29. Zhang H, Yin F, Chen M, Qi A, Lai Z, Yang L and Wen G: A Reliable Prediction Model for Renal Cell Carcinoma Subtype Based on Radiomic Features from 3D Multiphase Enhanced CT Images. *J Oncol* 2021: 6595212, 2021.
30. Nazari M, Shiri I and Zaidi H: Radiomics-based machine learning model to predict risk of death within 5-years in clear cell renal cell carcinoma patients. *Comput Biol Med* 129: 104135, 2021.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.

Soy originario de Mazatlán, Sinaloa, México, nacido el 24 de junio de 1986, Hijo del Dr. Adrián C. Negreros Castillo (Anestesiólogo) y de la Dra. María Catalina Osuna Osuna (Ginecóloga).

Soy un médico especializado en Radiología e Imagen. Realicé los estudios de mi especialidad en el Hospital Universitario “José Eleuterio González” en Monterrey del 2014 al 2018.

Posterior a esto realicé un fellow de investigación en imagen abdominal en el Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School de mayo del 2018 a mayo del 2019.

Al regresar de mis estudios en el extranjero trabajé como profesor de Radiología e imagen en el Departamento de Radiología del Hospital Universitario de mayo del 2019 a julio del 2022. Donde realicé la interpretación de más de 30 mil estudios de imagen, participé de manera activa en los comités oncológicos del sistema genitourinario, musculoesquelético, tórax y gastrointestinal. Colaboré de manera activa en la formación de los residentes de radiología y demás especialidades afines. Fui director de tesis de múltiples residentes y publiqué 12 artículos científicos durante mi estancia. Fundé el laboratorio de impresión 3D del departamento de Radiología en el 2017 donde realizamos el planeamiento quirúrgico para más de 50 pacientes, que incluyen cirugía de reconstrucción maxilofacial, traumatología, pediatría y cirugía general. Asimismo, colaboré en la fundación del área de innovación y desarrollo tecnológico de la

subdirección de investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y fui el coordinador desde diciembre del 2020 hasta julio del 2022.

He llevado a cabo investigaciones clínicas sobre técnicas de segmentación de tomografía axial computarizada, imagen de abdomen e impresión 3D en medicina, con colaboraciones, presentaciones y publicaciones en revistas locales e internacionales.

Desde mi nombramiento como médico en la Universidad Autónoma de Nuevo León y en el hospital Universitario, me esforcé por brindar atención clínica de alta calidad, compartiendo mi conocimiento con otros estudiantes y colegas y realizando investigación clínica.