

seRam 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA **24 MAYO**
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

Características radiológicas del carcinoma de células renales metastásico tratado con inhibidores de la tirosina quinasa

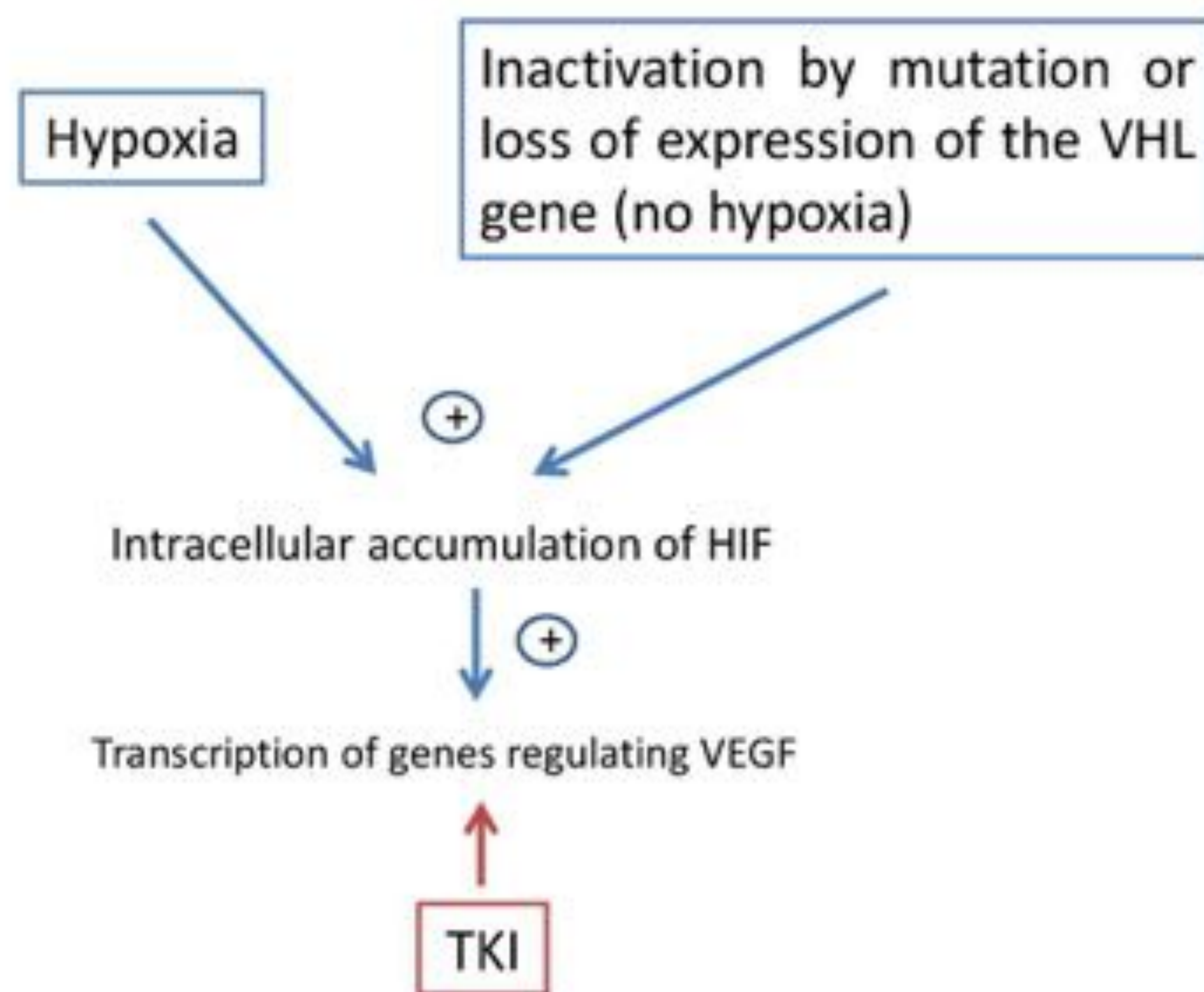
Laura Cerón Nasarre, Jorge Hernández García, Juan Carlos Aparicio López, Ana Narbona Díez, Xavier Pruna Comella, Victoria Garriga Farriol. Hospital General de Granollers, Barcelona.

Objetivos docentes

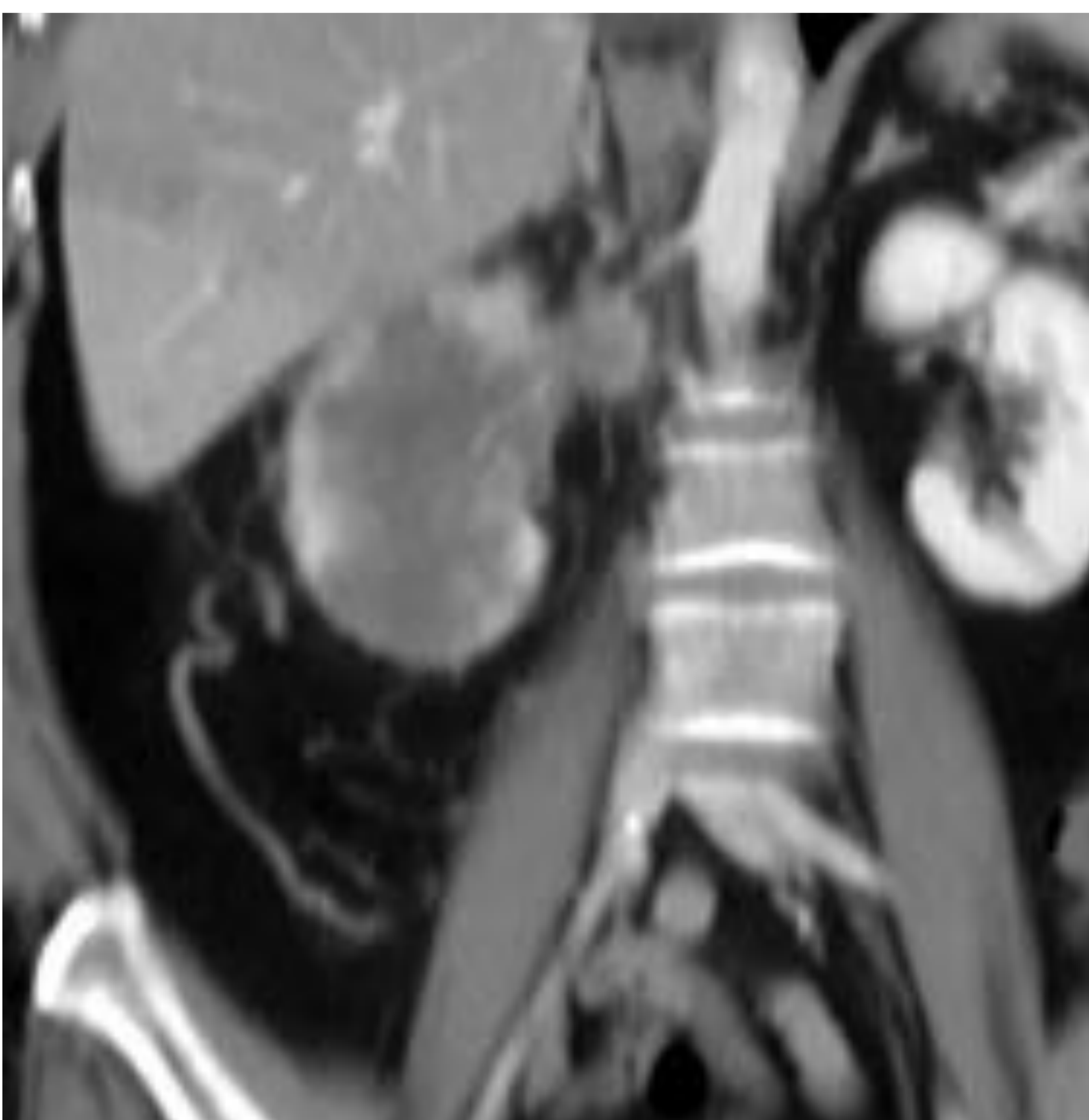
- Describir las localizaciones más frecuentes de las metástasis de carcinoma de células renales (RCC).
- Valorar la respuesta radiológica por TC de dichas lesiones antes y después del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI).
- Comparar las imágenes radiológicas según la localización de las metástasis en los diferentes órganos.

Revisión del tema

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de los tumores malignos adultos y constituye el 90% de los tumores malignos que afectan al riñón. Un tercio de los pacientes presentará un tumor localmente avanzado o metástasis, asociándose a un mal pronóstico. Además, otro tercio de los pacientes puede desarrollar enfermedad metastásica después de iniciar el tratamiento. Tradicionalmente, el CCR ha sido notablemente **resistente a la quimioterapia y la radioterapia convencionales**, lo que también justifica un peor pronóstico.



El CCR es un tumor **hipervascular** debido a la mayor transcripción de los genes reguladores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que se produce en sus células. Si bien el HIF es principalmente activo en condiciones hipóxicas, el RCC con VHL defectuoso muestra una activación de HIF incluso en situaciones con una concentración de oxígeno normal, lo que induce la expresión de varios factores relacionados con angiogénesis.



Estudio TC con contraste endovenoso. Se identifica aumento de vascularización en la grasa perirrenal derecha a expensas de angiogénesis con origen de vasos ilíacos.

Los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), que se dirigen al dominio de la quinasa intracelular del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, se han establecido como el fármaco más exitoso en el carcinoma de células renales metastásico, disminuyendo la angiogenesis del tumor e induciendo necrosis.

Se han descrito cuatro subtipos histológicos principales de CCR:

- Células claras (75%)
- Papilares (15%)
- Cromófobos (5%)
- Oncocitomas (5%)

Estos subtipos también tienen implicaciones en el pronóstico y la respuesta al tratamiento. El CCR de células claras muestra un peor pronóstico que los tumores papilares o cromófobos y responde muy bien a los agentes antiangiogénicos, mientras que la respuesta del CCR papilar a estos agentes es limitada.

La respuesta radiológica de las metástasis de RCC a estos fármacos es heterogénea según el órgano afectado. Esto podría deberse a diferencias en la vascularización entre los órganos y la heterogeneidad molecular intratumoral que en este tipo de tumores se considera hasta de un 56%.

Los agentes antiangiogénicos generan una disminución de la vascularización y frecuentemente una necrosis tumoral, lo que conlleva una reducción en la atenuación y la captación de contraste medida por TC.

Las técnicas de imagen funcional parecen ser métodos sensibles para detectar modificaciones clínicamente relevantes inducidas por estos fármacos en el CCR metastásico. Entre ellos, los estudios dinámicos con contraste (DCE) como la tomografía computarizada de perfusión, la resonancia magnética DCE (**DCE-MRI**) y la ecografía DCE (**DCE-US**) parece razonable pensar que podrían ser las técnicas más apropiadas para evaluar correctamente la respuesta a TKI en estos pacientes. La **TC de perfusión** es una buena técnica para evaluar los parámetros de perfusión tisular en pacientes con CCR metastásico, que se correlaciona directamente con la densidad microvascular y puede reflejar la angiogénesis del tumor.

Las secuencias difusión de la resonancia magnética puede mostrar cambios aparentes en el coeficiente de difusión (CDA). Se ha descrito un aumento de los valores de CDA con terapias antiangiogénicas si existe una necrosis tumoral significativa.

Con el tratamiento con TKI la estabilización clínica de la enfermedad debe considerarse como un beneficio del tratamiento. Los expertos coinciden en que las mejoras en la calidad de vida y la supervivencia libre de progresión son los principales objetivos de la administración de este tratamiento en los pacientes con CCR metastásico, incluso cuando no se demuestra respuesta según estudios meramente morfológicos como RECIST.

Para evitar posibles sesgos al evaluar la respuesta radiológica, puede ser conveniente establecer algunos parámetros tales como la **fase de adquisición de las imágenes** según la administración del contraste endovenoso (arterial o portal) evaluada mediante la tomografía computarizada, el **volumen y flujo del contraste inyectado** al paciente y la **selección adecuada de las lesiones diana**.

La ausencia de estandarización de ciertos parámetros puede conducir a una incorrecta evaluación de la respuesta radiológica a los TKI, dando lugar a sesgos y resultados imprecisos.

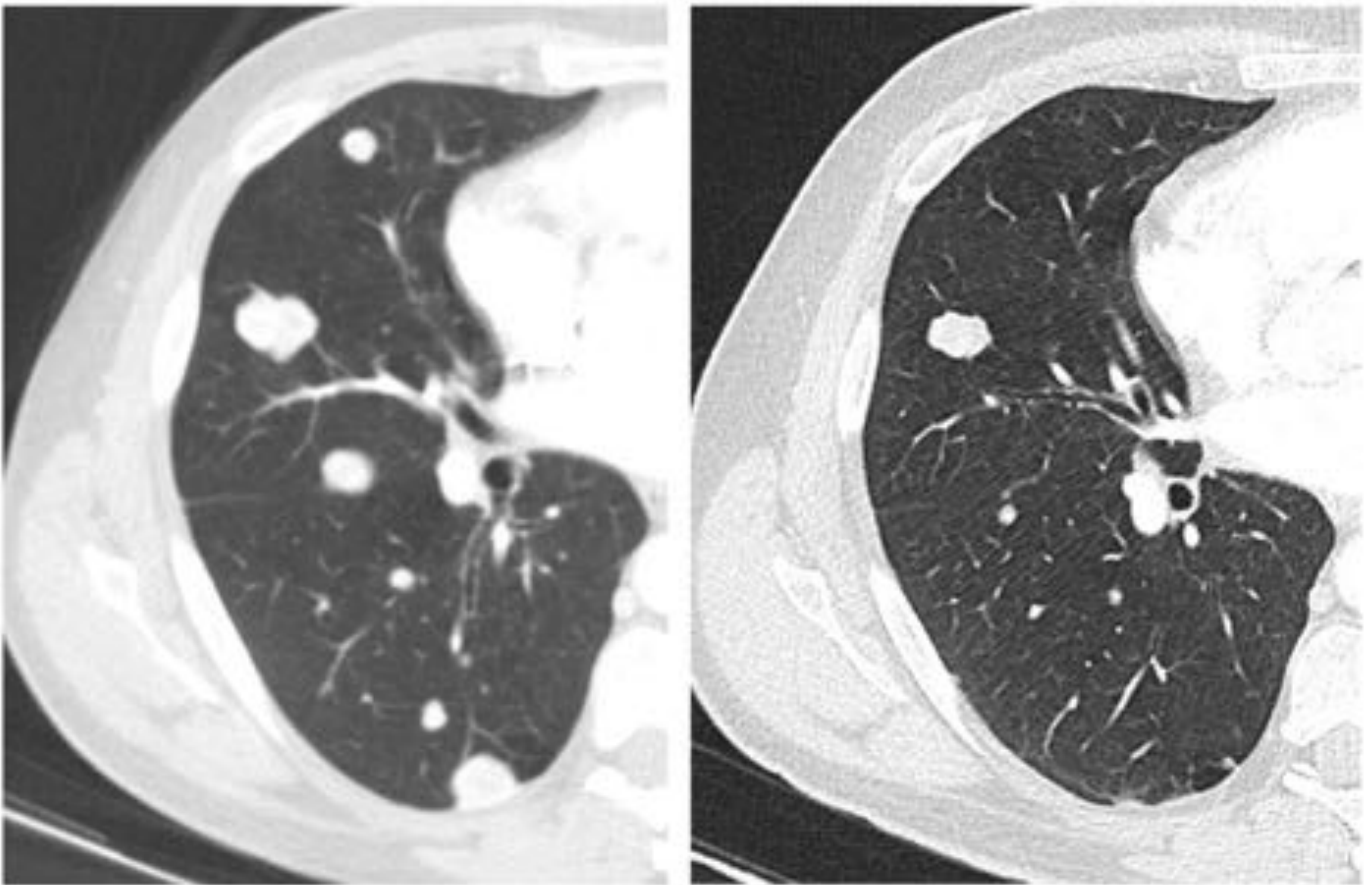
El CCR puede alcanzar un tamaño considerablemente grande antes de que aparezcan manifestaciones clínicas debido a su ubicación retroperitoneal y a la elevada vascularización que lo caracteriza.

El RCC metastatiza a través de dos vías principalmente: **diseminación hematógena** y **linfática**. El CCR normalmente hace metástasis al pulmón, huesos, ganglios linfáticos, hígado, glándulas suprarrenales y cerebro, aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. Los ganglios linfáticos regionales en el CCR son los ganglios hiliares renales y retroperitoneales (paraaórticos y paracavos).

El 61% de los pacientes con CCR tienen enfermedad metastásica en una única localización y el 39% tiene metástasis en múltiples órganos. Los pacientes que **únicamente** presentan **metástasis en el pulmón** parecen presentar una **mejor supervivencia** que los pacientes con metástasis en otras localizaciones, mientras que las metástasis hepáticas y óseas son las que se asocian con un peor pronóstico

Metástasis pulmonar:

Representa el 45% de todas las metástasis del carcinoma de células renales, siendo la localización más frecuente del CCR diseminado. Son generalmente asintomáticas (90%). En las imágenes de TC, se manifiestan como nódulos múltiples (75%) o solitarios (25%), bien delimitados y de ubicación subpleural.



a.

b.

Metástasis pulmonares de RCC. (a) La imagen de CT axial del pulmón muestra múltiples nódulos sólidos localizados en los lóbulos superior e inferior derecho, el más grande de 2,6 cm. (b) La imagen de CT axial muestra una disminución del tamaño de todas las lesiones pulmonares.

Metástasis ósea:

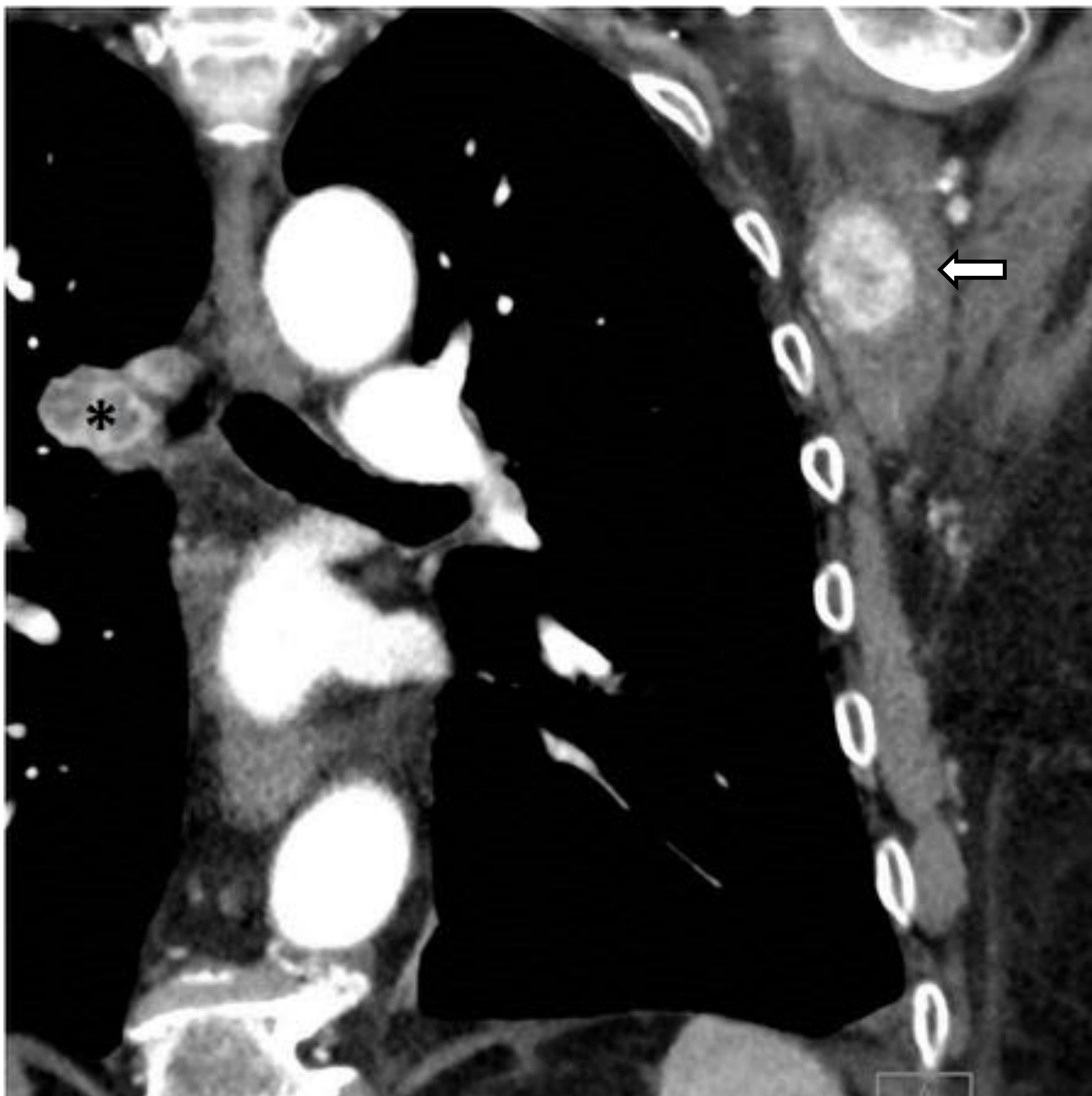
Aparecen en el 30% de todos los pacientes con CCR metastásico, lo que representa el segundo órgano más comúnmente afectado cuando existe enfermedad a distancia. Con frecuencia se asocian a dolor y fracturas patológicas, con posterior deterioro funcional. Las metástasis óseas en el CCR son principalmente osteolíticas (hipovasculares), relacionadas con una activación excesiva de los osteoclastos, y en ocasiones pueden estar asociadas a un componente de partes blandas.



Metástasis óseas de RCC. La imagen axial de TC abdominal obtenida sin administración de contraste muestra una gran lesión ósea osteolítica con un componente asociado de tejido de partes blandas que afecta al cuerpo vertebral T3.

Metástasis en ganglios linfáticos:

Son el tercer grupo más común de lesiones metastásicas de CCR, localizándose más frecuentemente en los hilos renales y en el retroperitoneo (paraaórticos y paracavos). El diagnóstico se basa en criterios morfológicos, especialmente el aumento de tamaño (eje corto > 10 mm) y el patrón de realce de contraste heterogéneo con pequeñas áreas de necrosis central, en algunas ocasiones



[Metástasis de RCC en músculo subescapular y ganglios linfáticos](#) . La Tc coronal en fase arterial muestra una lesión redonda hipervascular bien definida localizada en el músculo subescapular izquierdo (flecha), así como múltiples ganglios linfáticos aumentados de tamaño con realce heterogéneo y pequeñas áreas de necrosis central (*).

Metástasis hepáticas:

El 20% de los pacientes con CCR desarrollan metástasis hepáticas. Suelen aparecer tanto como lesiones mal definidas de baja atenuación que pueden mostrar un realce periférico o aparecer como masas hipervasculares con o sin necrosis central.



a.

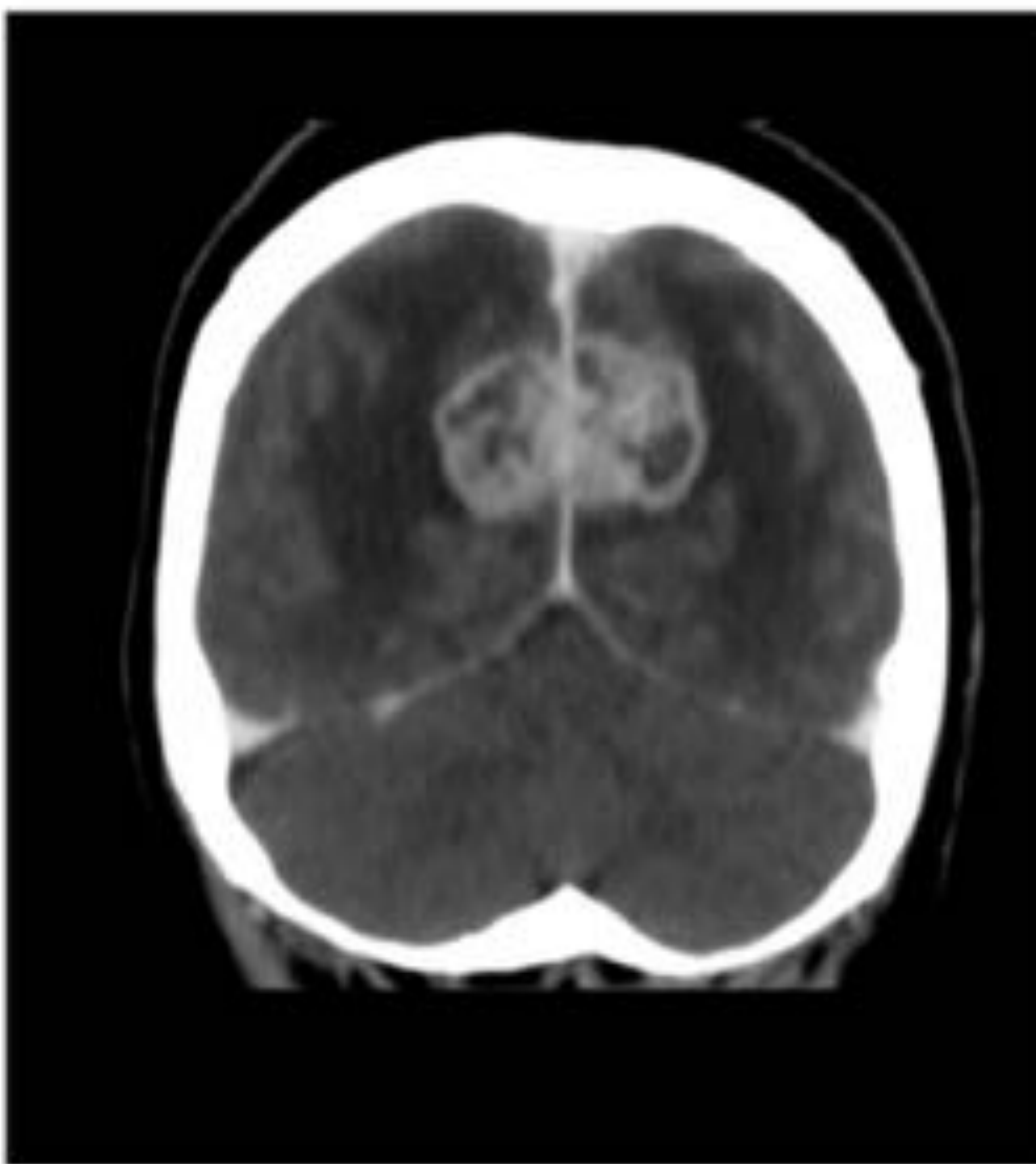
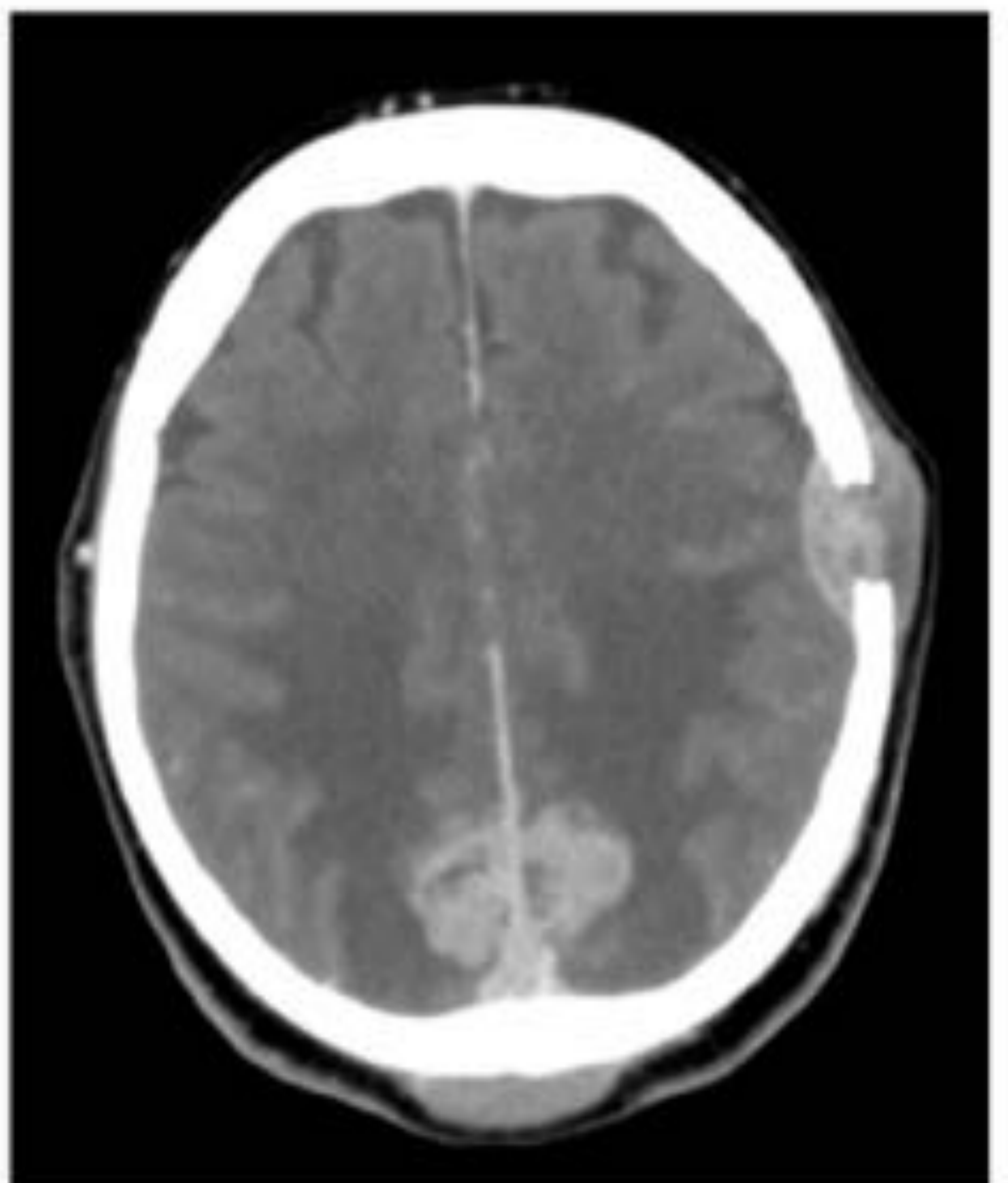


b.

Metástasis hepáticas de RCC. (a) El corte axial de la TC en fase arterial muestra una lesión hipervascular (flecha) compatible con la enfermedad M1. (b) La imagen axial de TC en fase portal muestra dos lesiones hipovasculares también compatibles con enfermedad metastásica.

Metástasis cerebrales:

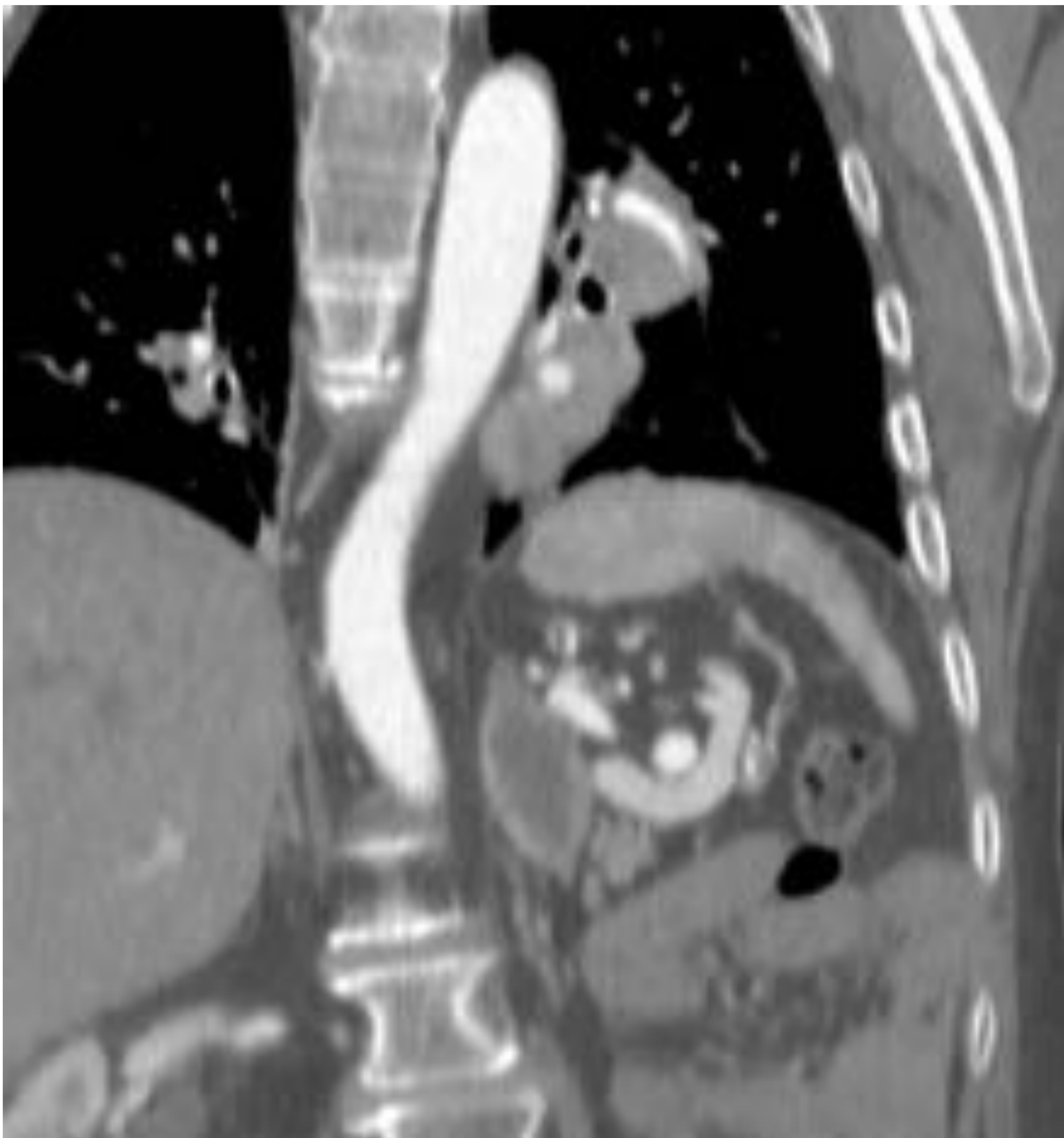
Aparecen en el 8% de los pacientes con CCR diseminado, y en muchas ocasiones son asintomáticas (90% de los casos). Las metástasis cerebrales suelen aparecer como una lesión única de localización hemisférica, con captación de contraste en anillo y edema vasogénico asociado.

**a.****b.**

Metástasis cerebrales de RCC. (a) Corte coronal de TC con administración de contraste en el que se observa una lesión dural en la vertiente posterior de la hoz del cerebro que crece hacia ambos lóbulos parietales, con realce periférico e importante edema vasogénico perilesional. (b) Corte axial de TC con administración de contraste endovenoso del mismo paciente, muestra además de la lesión anterior, dos lesiones osteolíticas bien definidas con masa de partes blandas, una en línea media parieto-occipital y otra fronto-parietal izquierda.

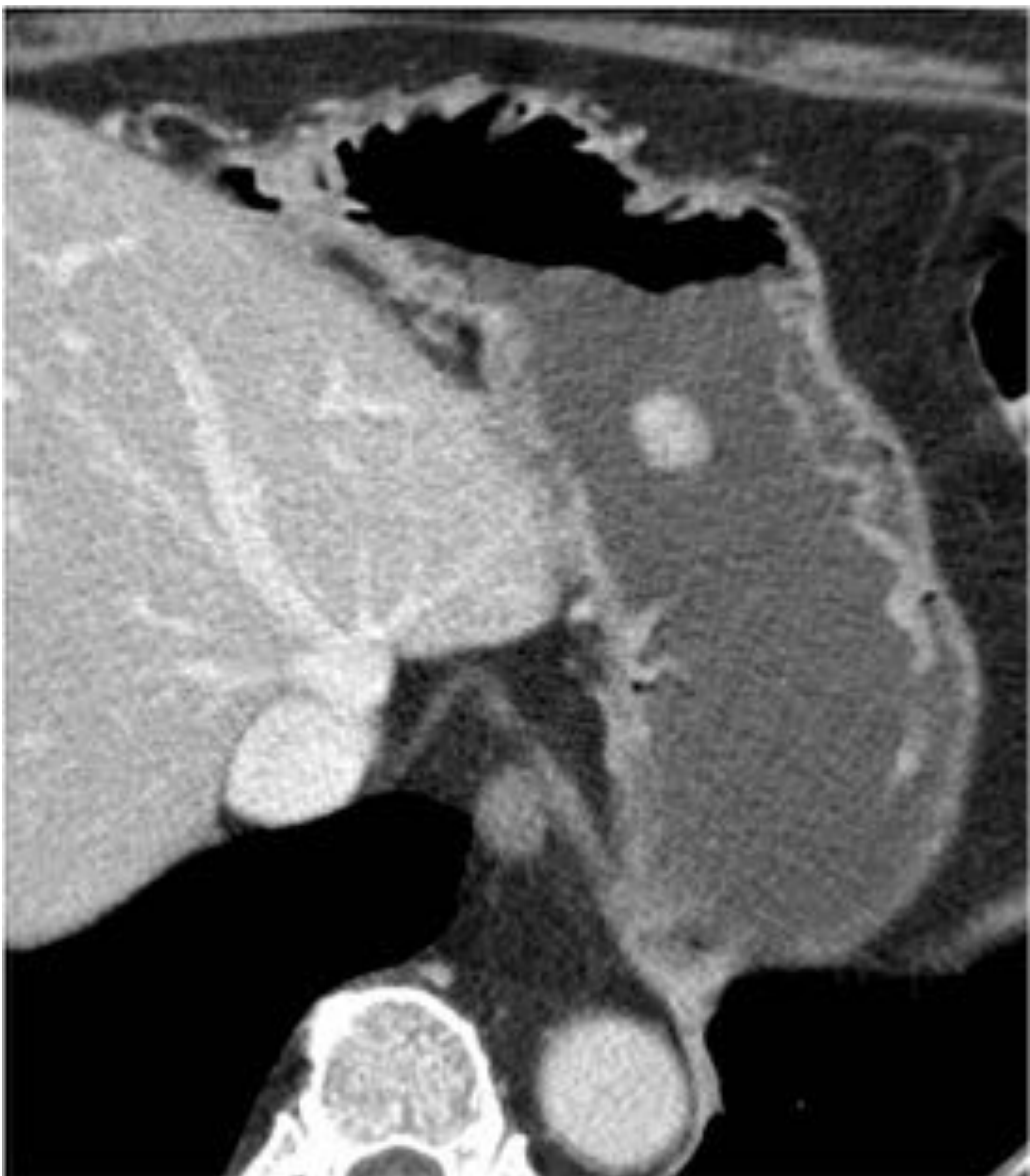
Localización infrecuente de metástasis de RCC:

- **Metástasis suprarrenal:** es una localización rara de las metástasis de CCR (9% de los pacientes) y, por lo general, son asintomáticas. Se manifiestan como lesiones hipervasculares.



Metástasis suprarrenales de RCC. La imagen axial de TC en fase venosa muestra una lesión en glándula suprarrenal izquierda, que después de la administración de contraste intravenoso, presenta una captación heterogénea sugestiva de malignidad.

- **Metástasis del tracto gastrointestinal**: es una localización muy rara de CCR diseminado, pero en nuestro hospital hemos tenido un caso con metástasis gástrica.



[Metástasis del CCR en el tracto gastrointestinal](#). El corte axial de TC en fase venosa muestra una lesión hipervascular de 1,7 cm en el cuerpo del estómago.

- **Metástasis musculares**: no hay muchos casos reportados de RCC metastásico con lesiones musculares; sin embargo, entre nuestros pacientes hemos podido observar varios casos, tanto a nivel locorregional, siendo el músculo psoas el más común, como a distancia, en el músculo subescapular. Además, también hemos observado una en el diafragma. Estas lesiones se comportan como lesiones hipercaptantes redondeadas con realce de contraste periférico.

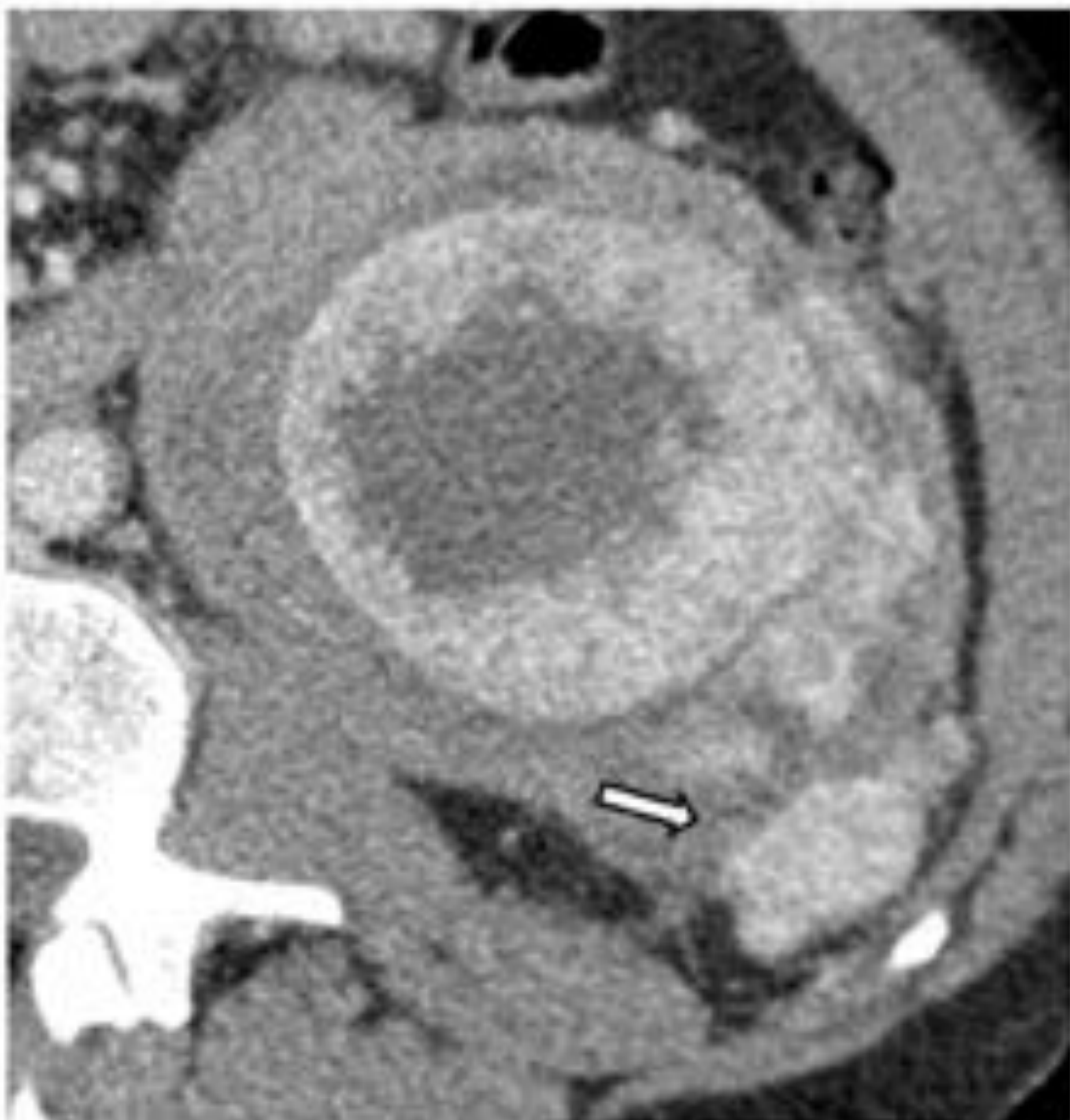


Metástasis en músculo psoas izquierdo de RCC. El corte axial de TC en fase venosa muestra una lesión de 2,8 cm infiltrando el músculo psoas izquierdo con realce periférico después de la administración de contraste endovenoso.

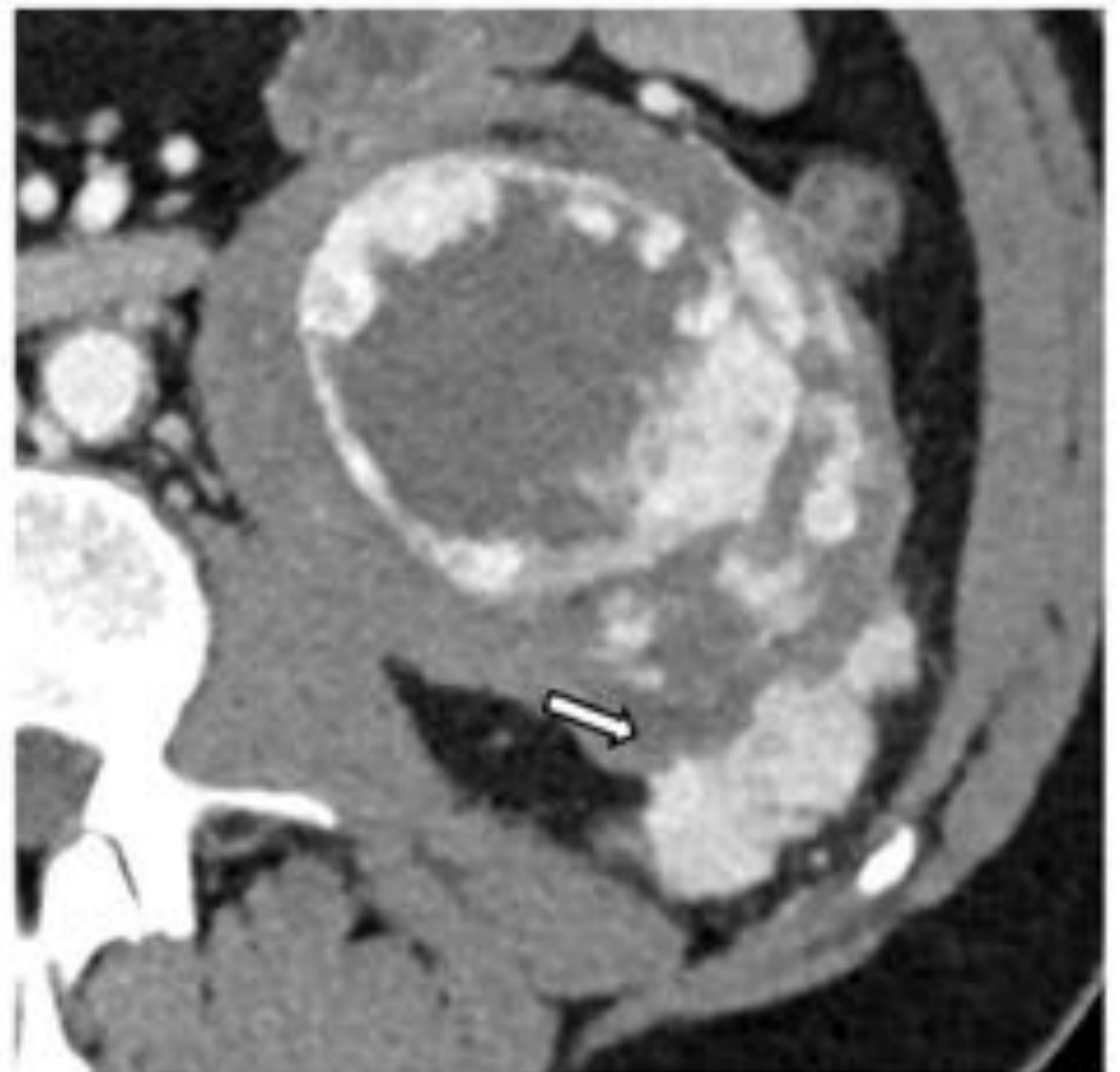
Metástasis en diafragma de RCC. La imagen axial de TC en fase venosa muestra una lesión de 3,5 cm ubicada en el diafragma izquierdo con un ligero realce de contraste.



- **Implantes peritoneales**: aparecen como lesiones nodulares en las membranas peritoneales y en la mayoría de los casos son múltiples y pueden converger. Tienen un comportamiento hipervascular con la administración de contraste y su ubicación más frecuente es la fascia perirrenal, considerada como una infiltración locorregional.



a.



b.

Metástasis retroperitoneales de RCC. (a) La imagen axial de la TC en la fase portal muestra un nódulo sólido hiperdenso en el peritoneo (4,1 cm; 145,5 UH) antes del inicio del tratamiento. (b) La imagen axial de la TC en fase portal del mismo paciente después de cuatro meses de tratamiento muestra un aumento en el tamaño y en la captación de contraste (5,1 cm; 158 UH).

Los **inhibidores de la tirosina quinasa** inducen una **necrosis precoz y extensa** sin una disminución significativa del tamaño tumoral. Estas consideraciones sugieren que los criterios de evaluación estándar basados únicamente en el tamaño del tumor, como el RECIST, pueden no ser los más adecuados para evaluar la eficacia de los fármacos antiangiogénicos en pacientes con CCR metastásico, ya que pueden mostrar una respuesta aparentemente baja y por tanto evaluar de un modo erróneo el control de la enfermedad y, en consecuencia, el beneficio en términos de tiempo hasta la progresión.

Se han propuesto otros criterios para evaluar la respuesta a estos fármacos antiangiogénicos como cambios en el tamaño de la lesión, la atenuación y la estructura interna. De hecho, la importancia de la **marcada disminución de la atenuación** (una disminución en la atenuación de 40 UH o más en una o más lesiones, evaluadas en fase venosa portal) y el **aumento de la necrosis central** (> 50%) y los cambios de tamaño (inicialmente generando un aumento de éste) muestran una **respuesta tumoral precoz**. Por el contrario, la aparición de **metástasis nuevas** y una **nueva captación central en una lesión que previamente no presentaba realce de contraste**, muestran una **progresión tumoral**.

Conclusiones

El carcinoma de células renales diseminado es un tumor con una respuesta muy heterogénea de sus metástasis al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, dependiendo según la localización de las lesiones. Esto podría deberse a la **heterogeneidad molecular intratumoral** y, probablemente, a **las diferencias en el grado de vascularización de los diferentes órganos** afectados. Es necesario que los radiólogos tengan presente que **el CCR metastásico**, debido a su heterogeneidad, **puede producir metástasis en cualquier órgano**, incluso en lugares muy poco frecuentes, **y con comportamientos atípicos**, incluso después de varios ciclos de tratamiento.

Debido a que estos fármacos inducen una necrosis precoz y extensa sin una disminución significativa en el tamaño del tumor, es posible pensar que otras pruebas radiológicas, más allá de aquellas que son meramente morfológicas como RECIST, pueden ser necesarias en estos pacientes para evaluar correctamente la respuesta radiológica de los TKI.



seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

**PAMPLONA 24 MAYO
27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

Nuevas técnicas de **imagen funcional y molecular** pueden ser herramientas útiles en la evaluación de pacientes con RCC metastásico así como técnicas de imagen mejoradas con contraste dinámico.

Uno de los principales aspectos negativos asociados con estas técnicas es la falta de estandarización de criterios tanto para poder realizar un control adecuado de la respuesta a los TKI. Debido a esto, hoy en día no hay evidencia científica suficiente para abandonar los criterios de evaluación estándar basados únicamente en el tamaño del tumor, como RECIST.

Bibliografía

Santoni M, Santini D, Massari F, Conti A, Iacovelli R, Burattini L, Tortora G, Falconi M, Montironi R, Cascinu S. Heterogeneous drug target expression as possible basis for different clinical and radiological response to the treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma: suggestions from bench to bedside. *Cancer Metastasis Rev.* 2013.

Paño Brufau B, Sebastià Cerqueda C, Buñesch Villalba L, Salvador Izquierdo R, Mellado González B, Nicolau Molina C. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT. *Renal neoplasms.* 2013.

León L, García-Figueras R, Suárez C, Arjonilla A, Puente J, Vargas B, Méndez Vidal MJ, Sebastián C. Recommendations for the clinical and radiological evaluation of response to treatment in metastatic renal cell cancer. *Targ Oncol* (2014) 9:9–24