

# Modalidades de tratamiento y seguimiento del cáncer renal

Miguel Paniagua González<sup>1</sup>, Ana Fernández Tamayo<sup>1</sup>, Mateo González Estévez<sup>1</sup>, Carlos Segura Escribano<sup>1</sup>, Juan Miranda Bautista<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

## OBJETIVO DOCENTE

Describir las diferentes alternativas terapéuticas disponibles actualmente para el tratamiento del cáncer renal y explicar el papel del radiólogo en el seguimiento de estos pacientes mediante las pruebas de imagen.

## REVISIÓN DEL TEMA

Una vez diagnosticada una lesión tumoral renal sospechosa de naturaleza maligna, en función del estadio TNM asignado (en base al estudio de TC de extensión) podrá ser subsidiaria de diferentes modalidades de tratamiento:

- Estadios I y II (tumores confinados al riñón): Nefrectomía total vs parcial +/- linfadenectomía. En casos de tumores pequeños (menores de 4 cm) en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades se puede plantear la ablación percutánea guiada por TC/ecografía.
- Estadio III (tumores con invasión extrarrenal): Nefrectomía total + linfadenectomía locorregional.
- Estadio IV (tumores con diseminación a distancia): Nefrectomía total / citorréductiva +/- resección de metástasis + tratamiento sistémico (quimioterapia, antiangiogénicos, inhibidores mTOR, nueva inmunoterapia) +/- radioterapia paliativa.

Actualmente no existe un consenso acerca de cómo realizar el seguimiento de los pacientes operados o en tratamiento por carcinoma de células renales, y tampoco se dispone de suficiente evidencia para determinar si el diagnóstico precoz de recidivas mejora la supervivencia de los enfermos.

Las guías europeas recomiendan seguimiento estratificado en función del riesgo de cada paciente, determinado por factores pronósticos clínicos (caquexia u otra sintomatología asociada, función renal, anemia, trombocitopenia), anatómicos (TNM), histológicos (grado nuclear de Fuhrman, subtipo tumoral -células células claras, cromóforo o papilar-, características sarcomatoides, invasión microvascular o del sistema colector y grado de necrosis tumoral) y moleculares como el índice de proliferación tumoral (ki67), mutación p53 o PTEN, expresión de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), cadherina E o CD44 y el factor inducible por hipoxia (HIF).

En la siguiente tabla se muestran las recomendaciones actuales de las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología:

Riesgo	Vigilancia				
	6 meses	1 año	2 años	3 años	> 3 años
Bajo	Ecografía	TC	Ecografía	TC	TC cada 2 años
Intermedio-Alto	TC	TC	TC	TC	TC cada 2 años

**Tabla 1.** EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.

No obstante, en la práctica existe mucha variabilidad en función de la disponibilidad de cada centro, de forma que se suelen realizar controles de TC cada 3-6 meses durante los 2 primeros años tras la intervención en pacientes de riesgo intermedio-elevado o con metástasis (pasando posteriormente al control anual en caso de ausencia de enfermedad tumoral y considerando el alta a partir de los 5 años sin recidiva), y anualmente en los de bajo riesgo (en los que posteriormente se puede optar por realizar controles con ecografía abdominal y radiografía de tórax).

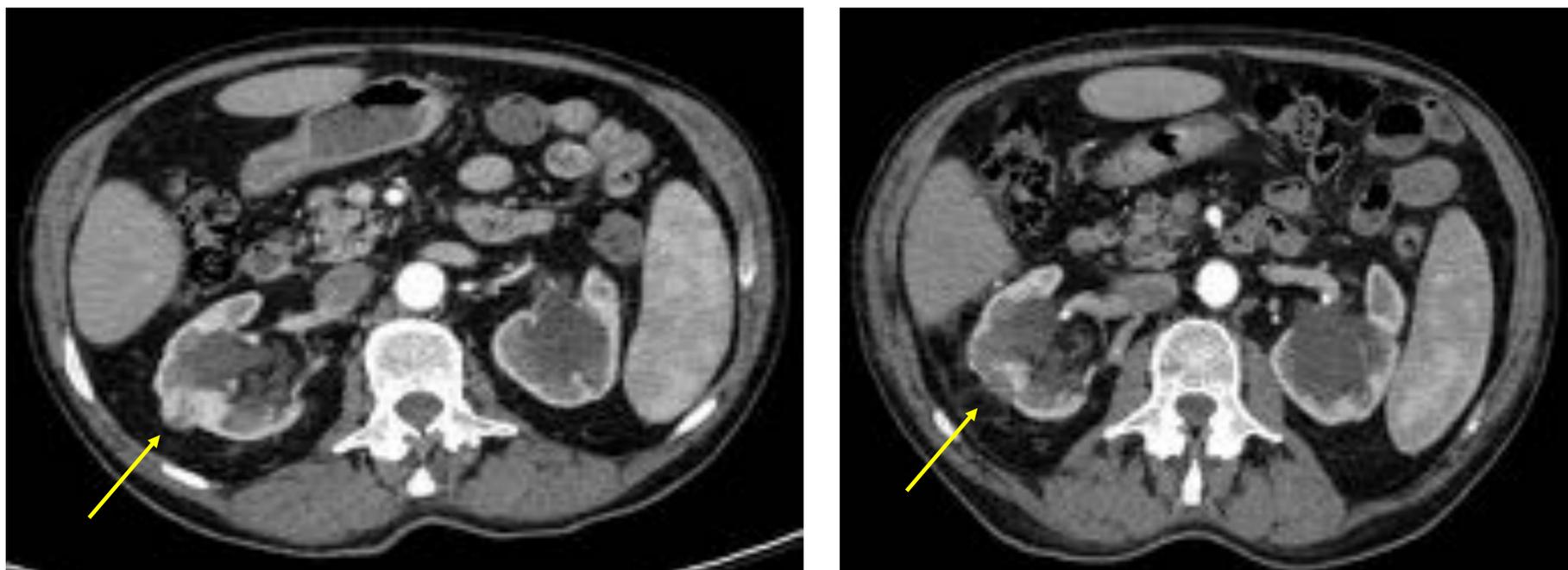
### NEFRECTOMÍA PARCIAL

La nefrectomía parcial se considera el tratamiento de elección en tumores localizados, cuando es factible dejar adecuados márgenes de resección libres de tumor.

Es importante localizar el lecho quirúrgico para buscar posible persistencia tumoral en el estudio postquirúrgico o recidiva en los siguientes controles.

Esto puede ser difícil en algunos casos mediante ecografía, donde la zona operada puede no ser claramente visible si la resección ha sido pequeña y la arquitectura renal no se ve muy alterada. Además, recidivas tumorales incipientes pueden pasar desapercibidas en esta técnica de imagen, por lo que se recomienda el TC al menos en el primer control postquirúrgico.

En el TC el lecho de nefrectomía es fácil de distinguir gracias a las reconstrucciones multiplanares y/o presencia de grapas quirúrgicas ([FIG 1](#)).



**FIG 1** Tumorción exofítica en el tercio medio del riñón derecho tratada mediante nefrectomía parcial.

### NEFRECTOMÍA TOTAL

La nefrectomía total se realiza en aquellas neoplasias que presentan extensión extrarrenal (estadios III-IV) con intención curativa o para reducir la carga tumoral del paciente y poder así ofrecer mejores probabilidades de respuesta al tratamiento sistémico.

Tratándose de tumores avanzados, el seguimiento debe hacerse mediante TC, en el cual veremos la ausencia del riñón extirpado, con un muñón de la arteria y venas renales y ocupación de la fosa renal por las vísceras adyacentes correspondientes. Suele acompañarse de suprarrenalectomía ipsilateral, aunque no en todos los casos ([FIG 2](#)).



**FIG 2** Ausencia de riñón derecho tras nefrectomía total.

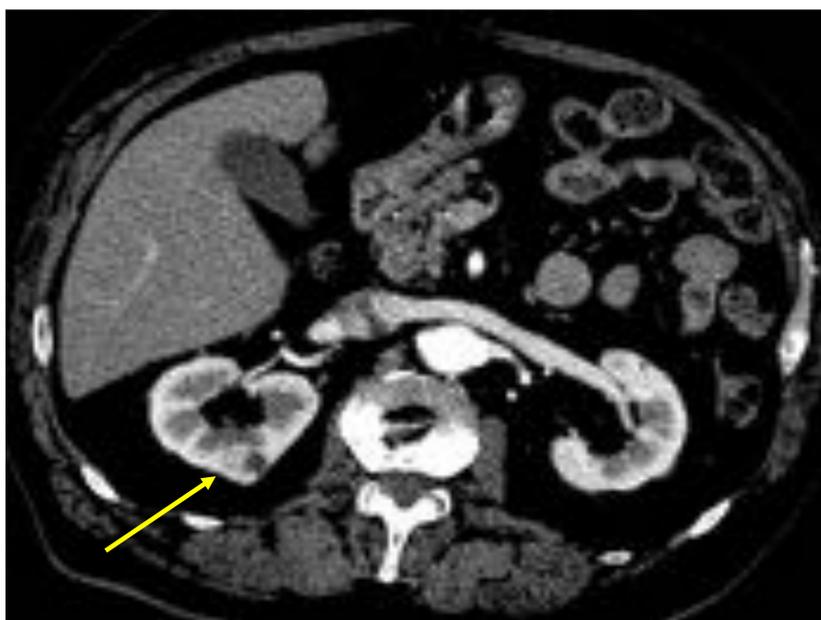
## ABLACIÓN PERCUTÁNEA

Es una técnica realizada por el radiólogo, generalmente por vía percutánea valiéndose del TC, aunque en algunos casos también puede realizarse guiada por ecografía o intraoperatoria-laparoscópica, con el objetivo de llevar a cabo un abordaje mínimamente invasivo.

Se considera como alternativa a la cirugía en pacientes ancianos y con importante comorbilidad en los que la intervención quirúrgica puede suponer un riesgo elevado, así como en pacientes monorrenos o con síndromes que implican una predisposición genética a desarrollar tumores múltiples o bilaterales (Von Hippel-Lindau, Esclerosis Tuberosa, Birt-Hogg-Dubbé...), en los que se pretende postergar lo máximo posible la resección de parénquima renal.

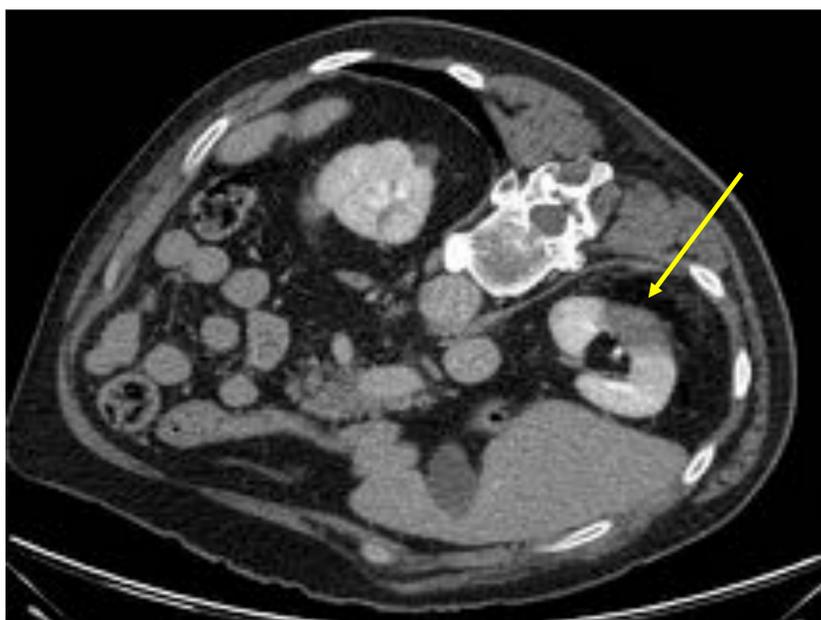
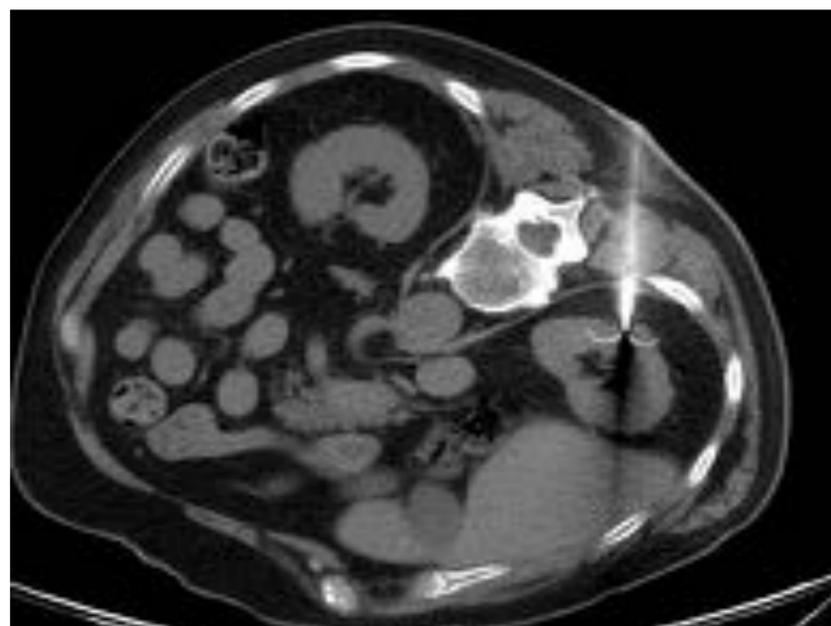
Sólo es factible en tumores pequeños confinados al riñón (estadio T1a, menores de 4 cm), y en una localización que permita su abordaje percutáneo guiado por TC / ecografía (preferiblemente exofíticos, ya que cuanto más profundos en el riñón mayor es el riesgo de dañar la vía urinaria y provocar fístulas).

La ablación percutánea puede realizarse con diferentes tipos de energía (radiofrecuencia, crioablación, microondas, láser o ultrasonidos focalizados de alta intensidad –HIFU-)([FIG 3](#)).



**FIG 3a** Tumoración sólida de pequeño tamaño en el tercio medio del riñón derecho en paciente de edad avanzada, accesible a tratamiento percutáneo.

**FIG 3b** En posición de decúbito prono se realiza ablación percutánea mediante radiofrecuencia.



**FIG 3c** Tras el procedimiento se observa un área de infarto en la zona de la tumoración.

## Recidiva tumoral

Cuando existe recidiva tumoral, veremos tejido de densidad de partes blandas de morfología nodular o irregular que crece sobre la zona tratada, que previamente se encontraba rodeado por grasa.

No obstante, la necrosis grasa o el hematoma residual que existe a veces adyacente a los márgenes de resección o en lecho de ablación puede confundirse con recidiva tumoral, por lo que además de un estudio con fases arterial y venosa es muy útil contar con una fase simple para poder comparar las unidades Hounsfield antes y después de la administración de contraste, para poder demostrar así el realce del tejido tumoral (**FIG 4**).



**FIG 4** Recidiva tumoral en el margen medial de un lecho de ablación en riñón izquierdo único, donde existía un hematoma residual. Se identifica un nódulo milimétrico que muestra una densidad de 38 UH en la fase simple de la exploración, pasando a 90 UH en la arterial, lo que demuestra realce significativo.

En pacientes con nefrectomía total la detección de recidiva tumoral a medio-largo plazo es más fácil que en las nefrectomías parciales o en las ablaciones, ya que cualquier lesión de partes blandas que aparezca en el lecho quirúrgico en el que previamente sólo había grasa es sospechosa de malignidad. Por ello, no se hace necesaria la inclusión de una fase simple en la exploración, siendo suficiente con la fase arterial del abdomen superior +/- tórax y fase venosa de la región abdominal completa; por ello, es necesario conocer el tipo de intervención realizada (ablación / nefrectomía parcial vs total) antes de la realización del TC, para indicar un protocolo de adquisición que incluya o no la fase simple (**FIG 5**).



**FIG 5** Recidiva tumoral en un lecho de nefrectomía total izquierda, a expensas de la aparición de una formación sólida pseudonodular no visible en el primer control tras la intervención.

## VIGILANCIA ACTIVA

Se reserva para los mismos escenarios descritos en la ablación, pero en los casos en los que no existe adecuado acceso percutáneo.

Consiste en realizar un seguimiento del tumor generalmente mediante TC (aunque también se puede considerar la ecografía o la RM, especialmente en pacientes jóvenes con los síndromes mencionados), reservando la cirugía para el momento en el que exista clara progresión tumoral.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER RENAL

- **Quimioterapia**: el carcinoma de células renales es muy resistente a la mayoría de quimioterapias convencionales, debido a que expresa la glicoproteína-P (un transportador de la membrana celular implicado en su permeabilidad, que dificulta la entrada del fármaco). Por ello, no está indicado su uso salvo en casos muy concretos (carcinoma medular y carcinoma de los túbulos colectores de Bellini).
- **Inmunoterapia clásica (interferón-alfa, interleukina-2)**: aunque de eficacia clínica demostrada, su uso ha quedado desplazado tras la aparición de las nuevas terapias dirigidas (pudiendo combinarse con ellas, especialmente IFN-alfa + bevacizumab), ya que muestran mejores tasas de respuesta tumoral y menor toxicidad farmacológica.
- **Inmunoterapia dirigida**:
  - **Inhibidores de la angiogénesis (sorafenib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib, axitinib, cavoantinib, tivozanib)**:  
Son fármacos que actúan sobre los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y/o del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ambos implicados en la neoangiogénesis y cuya hiperexpresión por parte de las células tumorales es la responsable del carácter hipervasculoso del carcinoma de células renales (especialmente el subtipo de células claras, el más frecuente).
  - **Inhibidores mTOR (temsirolimus, everolimus)**: bloquean la vía metabólica mTOR, implicada en la proliferación celular tumoral.
  - **Nueva Inmunoterapia (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, avelumab)**: aunque actúan sobre diferentes mecanismos, globalmente se puede decir que son fármacos que facilitan la acción del sistema inmunitario del propio paciente sobre las células tumorales.

## CRITERIOS DE RESPUESTA RADIOLÓGICA AL TRATAMIENTO

La mayoría de fármacos implicados en el tratamiento del carcinoma de células renales (especialmente los antiangiogénicos) presentan un efecto más citostático que citotóxico, en el sentido de no “atacan” directamente a las células tumorales, si no que impiden que proliferen y que se nutran al no poder desarrollar la neoangiogénesis.

Este mecanismo de acción se traduce en que las metástasis sufren una menor vascularización, y por tanto una menor densidad en el TC, más que una reducción significativa de su tamaño (aunque también puede asociarse).

En este escenario, los habituales **criterios RECIST 1.1** (al estar basados únicamente en la evolución del tamaño de las lesiones) resultan insuficientes para el seguimiento de estos pacientes, ya que infraestiman la respuesta al tratamiento.

Por ello se han desarrollado otros criterios de respuesta radiológica que tienen en cuenta tanto el tamaño como la atenuación en fase arterial de las lesiones diana, tales como los **criterios Choi modificados** (los que tuvieron mejor acogida) y los **criterios SACT (Size, Attenuation, CT)**, cuyo uso no se extendió debido a que implicaban medir la densidad de las lesiones mediante evaluación volumétrica tridimensional, siendo poco prácticos y poco reproducibles.

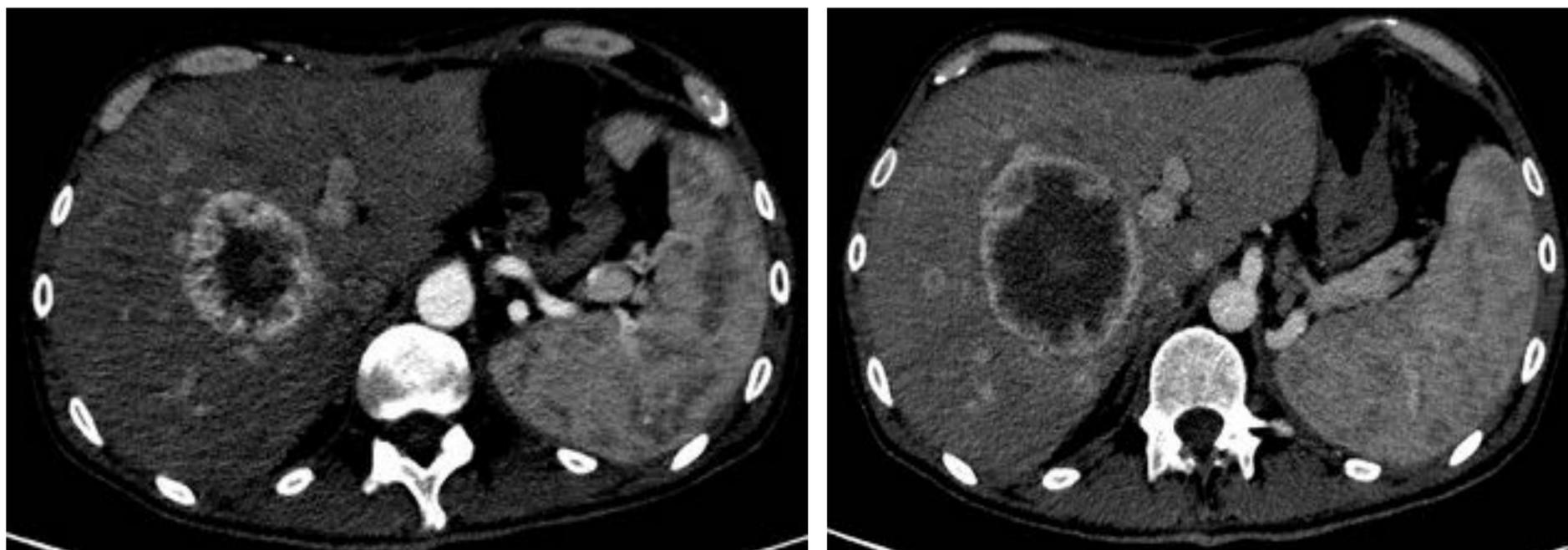
Más recientemente se han propuesto los **criterios MASS (Morphology, Attenuation, Size and Structure)**, que eliminan la necesidad de la evaluación. ([FIG 6 y 7](#)).

LESIONES DIANA	EVOLUCIÓN	HALLAZGOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 15</math> mm</li> <li>• Máx 10 lesiones (máx 5 por órgano)</li> <li>• Medir en la fase arterial del TC</li> </ul>	<b>Respuesta completa</b>	Desaparición de todas las lesiones Y No lesiones nuevas
	<b>Respuesta parcial</b>	No lesiones nuevas Y No progresión inequívoca de lesiones no diana Y $\geq 10\%$ reducción tamaño Y reducción de la atenuación tumoral $\geq 15\%$
	<b>Enfermedad Estable</b>	No cumple criterios de respuesta ni de progresión tumoral
	<b>Progresión tumoral</b>	Nuevas lesiones O Nuevos nódulos intratumorales o crecimiento de los ya existentes previamente $\geq 10\%$ aumento de tamaño SIN reducción de la atenuación con criterios de respues parcial

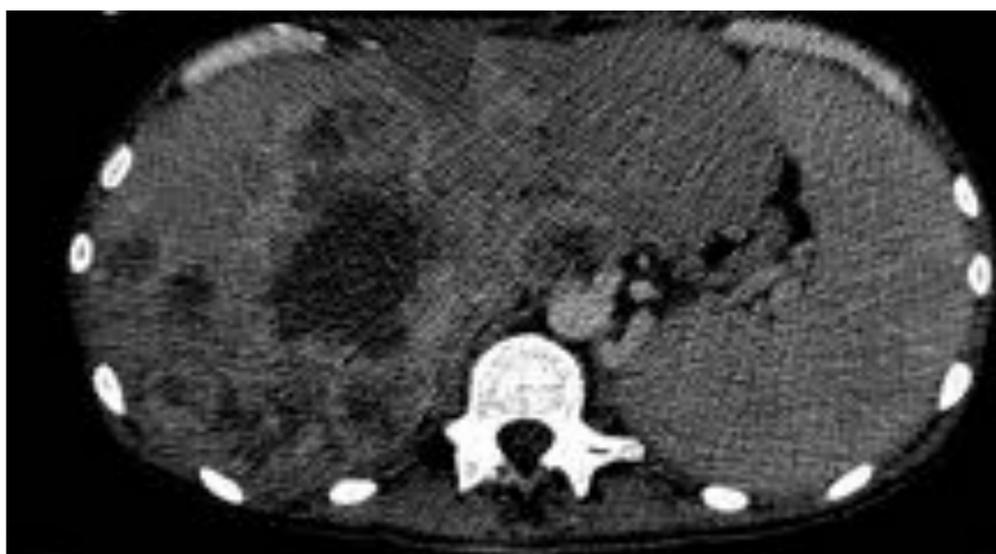
Criterios Choi modificados.

LESIONES DIANA	EVOLUCIÓN	HALLAZGOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 10</math> mm</li> <li>• Máx 10 lesiones (máx 5 por órgano)</li> <li>• Medir en la fase portal del TC</li> </ul>	<b>Respuesta favorable</b>	No lesiones nuevas Y $\geq 20\%$ reducción tamaño O $\geq 10\%$ reducción tamaño y $\geq 20$ reducción de densidad (UH) en la mitad de las lesiones no pulmonares O $\geq 40$ UH de reducción de la atenuación media en $\geq 1$ lesiones diana no pulmonares
	<b>Respuesta indeterminada</b>	No cumple criterios de respuesta favorable ni de desfavorable
	<b>Respuesta desfavorable</b>	Nuevas lesiones O $\geq 20\%$ aumento de tamaño O marcado relleno central de lesión diana O nueva área de realce en una lesión previamente hipodensa no realzante

Criterios MASS.



**FIG 6** Respuesta paradójica a tratamiento antiangiogénico en una metástasis hepática de carcinoma de células claras, que aunque globalmente aumenta de tamaño lo hace a expensas de mayor componente necrótico central, siendo evidente la reducción de la densidad y del grosor del componente tumoral periférico.



**FIG 7** Mismo paciente de la FIG 6, en el que transcurridos varios controles se objetivó progresión tumoral a expensas de crecimiento del tejido tumoral con realce en la periferia de la lesión, así como aparición de nuevas metástasis en el resto del parénquima hepático.

## **RADIOTERAPIA**

En el contexto de cáncer renal, el papel de la radioterapia queda reservado prácticamente solo para manejo paliativo, especialmente para reducir la sintomatología derivada de las metástasis óseas.

En estos casos, la adecuada respuesta al tratamiento viene dada por una disminución del componente de partes blandas que infiltra los tejidos adyacentes y/o canal vertebral, con incremento de la esclerosis del tejido tumoral intraóseo.

## **CONCLUSIONES**

Los radiólogos jugamos un importante papel en el seguimiento de los pacientes operados o en tratamiento farmacológico por cáncer renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shinagare A.B. *Et al.* Advanced Renal Cell Carcinoma: Role of the Radiologist in the Era of Precision Medicine. *Radiology*. 2017 Aug;284(2):333-351.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
- Baleato-González S. y García-Figueiras R. Criterios específicos de respuesta tumoral. *Radiología* 2018 May; 60 Suppl 1:64-81.
- Paño Brufao B. *et al.* Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT. *RadioGraphics* 2013; 33:1691–1716.
- Bazán F. y Busto M. Radiología del carcinoma renal. *Radiología* Jan-Feb 2014;56(1):61-75.