



Papel actual del Radiólogo en el cáncer renal metastásico.

Rubén Bernardo Palomar, Carmen Díaz Del Rio, Dolores
García González, Carlos Hernández Rodríguez, Elena
Rodríguez Palalacin, Blanca Gener Laquidain

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada



OBJETIVO

Conocer las bases moleculares de carcinoma de celular renales ,los nuevos fármacos que han surgido en la última década y que han hecho que aparezcan nuevas toxicidades, criterios de respuesta y nuevas toxicidades en el curso de su tratamiento



REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCION

El carcinoma de células renales (CCR) es la neoplasia maligna renal más común y ha ido aumentando según ha ido aumentando también el número de procedimientos diagnósticos mediante la imagen.

De los ocho subtipos principales de CCR de inicio en adultos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, los CCR de células claras (ccRCC, 75%) y CCR papilares (pRCC, 15%) son los más comunes.

Nuestra comprensión de la base molecular y genética de CCR ha mejorado notablemente y ha allanado el camino para nuevos agentes que se dirigen a vías intracelulares específicas.

Las imágenes juegan un papel central en el manejo del CCR avanzado, y su rol ha evolucionado en paralelo con los avances en el manejo clínico.

El conocimiento sobre el manejo del CCR avanzado, el mecanismo, las toxicidades y las complicaciones es muy relevante para los radiólogos.



REVISIÓN DEL TEMA

- **Bases moleculares de CCR e implicaciones para el tratamiento**

La mayor parte del progreso en el manejo del CCR avanzado puede atribuirse a una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes del CCR.

El conocimiento de que las mutaciones que involucran ciertos genes activan vías moleculares intracelulares que conducen a un mayor riesgo de subtipos histológicos específicos de CCR nos ha ayudado a comprender mejor la patogénesis de CCR y las diferencias en el comportamiento de varios subtipos de CCR. Este conocimiento también ha permitido el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos dirigidos a vías intracelulares específicas.

Las alteraciones genéticas y moleculares asociadas con los subtipos específicos de cáncer ayudan a explicar por qué algunos agentes tienen buena eficacia para un subtipo específico de CCR.

Como radiólogo, el conocimiento del subtipo exacto de CCR y sus mecanismos subyacentes y las opciones de tratamiento pueden ayudar a interpretar los estudios de seguimiento al anticipar su comportamiento en términos de diseminación metastásica y potencialmente en la planificación de las estrategias de imágenes de seguimiento.

Por ejemplo, se puede esperar que el CCR con características sarcomatoides se comporte agresivamente y metastatice temprano, lo que justifica un intervalo relativamente más corto entre los estudios de seguimiento.



REVISIÓN DEL TEMA

TERAPIAS RELATIVAMENTE NUEVAS UTILIADAS

Los nuevos agentes anticancerígenos dirigidos se pueden dividir ampliamente en terapia molecular dirigida (que se puede dividir en agentes antiangiogénicos y no antiangiogénicos) e inhibidores del punto de control inmunitario.

La terapia dirigida utiliza fármacos y otras sustancias que pueden identificar y eliminar células cancerosas específicas sin dañar las células normales. Son los fármacos denominados **terapias diana**.

La terapia dirigida molecular, principalmente los agentes dirigidos al VEGF y los inhibidores de mTOR, han formado la base del tratamiento del CCR avanzado en la última década

- La **terapia antiangiogénica** es un tipo de terapia dirigida para el cáncer avanzado de células renales con resultados muy consolidados en los últimos años. Actúa sobre receptores críticos de los vasos sanguíneos desarrollados en el propio tumor. Con este tipo de terapia se impide la formación de nuevos vasos sanguíneos por parte del tumor que son imprescindibles para que éste se nutra y así seguir avanzando, el resultado es que el tumor deja de crecer o reduce su tamaño.

Entre los fármacos antiangiogénicos, los mejores resultados se han conseguido

con **Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib, Bevacizumab, Sorafenib, Axitinib** y recientemente **Cabozantinib**.

-Los denominados **inhibidores de la vía mTOR** que es una vía que tiene un papel fundamental en el metabolismo, crecimiento, y proliferación de la célula tumoral, han demostrado actividad en esta enfermedad en estudios aleatorizados y actualmente disponemos de dos fármacos: **Temsirolimus y Everolimus**.

-Más recientemente, los conocimientos sobre las vías reguladoras inmunitarias han llevado al desarrollo de inhibidores del punto de control inmunitario, que aprovechan el poder del sistema inmunitario contra las células cancerosas. El nivolumab, Ipilimumab, embrolizumab, avelumab son fármacos utilizados en distintas líneas de tratamiento



REVISIÓN DEL TEMA

- **Evaluación de imagen de la respuesta a la terapia**

Los radiólogos deben, siempre que sea posible, utilizar los principios de los criterios de respuesta tumoral morfológicos y basados en el tamaño, así como toda la información clínica disponible para hacer una evaluación general de la respuesta

Tradicionalmente, la evaluación de respuesta en pacientes con cáncer se ha basado en criterios de respuesta tumoral basados en el tamaño. Los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.0 y el RECIST revisado (RECIST 1.1) son los métodos de evaluación de respuesta más utilizados para el CCR metastásico. Si bien los criterios RECIST utilizan una disminución del 30% y un aumento del 20% en la suma del diámetro del eje largo de las lesiones objetivo para definir la respuesta parcial y la enfermedad progresiva, estos umbrales a menudo no se siguen con precisión en la atención clínica de rutina.

Si bien RECIST representa un lenguaje común para describir cambios objetivos en el tamaño del tumor, las limitaciones y las dificultades de su uso en el tratamiento moderno de CCR son bien conocidas, incluida la falta de incorporación de indicadores tempranos de respuesta, la naturaleza arbitraria del valor umbral para la respuesta parcial y enfermedad progresiva, falta de validación para su uso en la evaluación de la respuesta de nuevos agentes dirigidos y exclusión de información de técnicas de imagen avanzada.



REVISIÓN DEL TEMA

- **Evaluación de imagen de la respuesta a la terapia**

Debido a que en ocasiones los criterios RCIST se han quedado cortos en la evaluación en a respuesta a tratamiento han surgido nuevos criterios que nos pueden ayudar a tomar decisiones mas correctas en el manejo de paciente .

Así destacaremos los criterios MASS basados los cambios que causa el tratamiento en el tumor

Estos criterios fueron creados como actualización de los antiguos criterios SACT (Size and Attenuation CT) para la valoración de las terapias antiangiogénicas dirigidas al tratamiento de los tumores renales con metástasis .

Si
Se aplican en estudio de TC con contraste intravenoso en fase venosa y se basa en la evaluación de la morfología, la atenuación y la estructura de las lesiones diana. La presencia de una necrosis central intensa (mayor del 50%), una disminución en la densidad mayor de 40 HU y una disminución en el tamaño de las lesiones diana mayor del 20% (medido como en los criterios RECIST como la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana) tras el primer ciclo de tratamiento indican buena supervivencia.



REVISIÓN DEL TEMA

- Evaluación de imagen de la respuesta a la terapia

Criterios MASS

RESPUESTA	RESPUESTA DEFINICION RECIST 1.1
Respuesta favorable	No lesiones nuevas y cualquiera de los siguientes: -Disminución de al menos 20% en el tamaño tumoral -Una o mas lesiones solidas realizadas con marcadas necrosis central
Respuesta desfavorable	Alguno de los siguientes: -Aumento de al menos el 20% en el tamaño ausencia tumoral e necrosis central ni disminución de la atenuación. -Nuevas metástasis con relleno central o realce en masas previamente hipodensas homogéneas y sin realce
Respuesta indeterminada	No cumple ninguno de los criterios anteriores

REVISIÓN DEL TEMA

- Evaluación de imagen de la respuesta a la terapia

A



Paciente de 70 años en tratamiento con antiangiogénicos en el que si comparamos el TAC A, antes del tratamiento con el TAC B después del tratamiento se observa reducción del tamaño así como de la densidad de la adenopatía para traqueal derecha en relación con respuesta parcial

B





REVISIÓN DEL TEMA

Nuevos patrones de respuesta radiológica, los criterios i-RECIST

- La evaluación radiológica de la respuesta tumoral con terapias convencionales principalmente se basa en la valoración del tamaño tumoral y en la ausencia de nuevas lesiones de acuerdo a los criterios RECIST 1.1 validados en el año 2009.
- Sin embargo, con el empleo de los nuevos fármacos inmunoterápicos se vieron nuevos patrones de respuesta tumoral.
- En concreto, apareció el fenómeno de la **pseudoprogresión** que consiste en una respuesta tumoral tras un incremento inicial en el tamaño de las lesiones o una respuesta tras la aparición de nuevas lesiones. Este fenómeno se explicaría por la infiltración de las células T en el tumor debido a la activación del sistema inmune.

RECIST 1.1	IRECIST
Definición de enfermedad medible y no medible	Igual
Definición de lesiones diana y no diana	Igual
Medición y manejo de adenopatías	Igual
Calculo del sumatorio total	Igual
Definiciones de respuestas completa, parcial y de enfermedad estable	Igual
Manejo de las nuevas lesiones	Cambios
Nueva revisión tras la progresión	Cambios
Necesidad de confirmar la progresión	Cambios
Inclusión y registro del estado clínico	Cambios



REVISIÓN DEL TEMA

Nuevos patrones de respuesta radiológica, los criterios i-RECIST

- Estas variaciones en los patrones de respuesta clásicos conllevaron el desarrollo de nuevos criterios de respuesta. Inicialmente en el año 2009 se realizaron modificaciones de los criterios RECIST clásicos a los irRC aunque con ciertas limitaciones. Posteriormente en el año 2013 se elaboraron los criterios irRecist y finalmente en el año 2017 los i-RECIST. Estos criterios no pretenden definir la práctica clínica diaria o las decisiones del tratamiento, únicamente pretenden proporcionar un consenso en la evaluación de ensayos clínicos en pacientes tratados con inmunoterapia

Criterios	Respuesta parcial	Enfermedad en progresión	Confirmación de la progresión	Nuevas lesiones
RECIST 1.1	<30%	>20% Y >5mm nuevas lesiones o progresión de las lesiones no diana	No es necesaria	Definen enfermedad en progresión
I-RECIST	<30%	>20% y >5 mm, nuevas lesiones o progresión de las lesiones no diana	Es necesaria, próxima evolución a las 4 semanas	Definen enfermedad e progresión no confirmada



REVISIÓN DEL TEMA

Nuevos patrones de respuesta radiológica, los criterios i-RECIST

Manejo de las nuevas lesiones en i-RECIST.

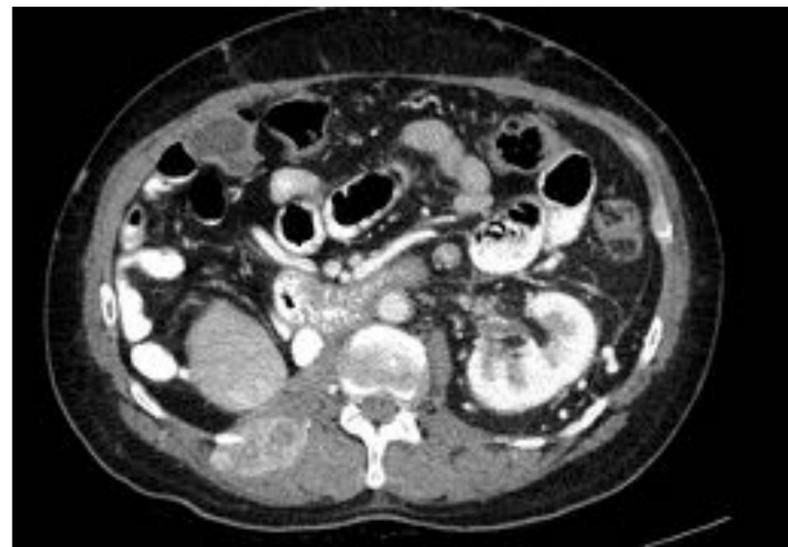
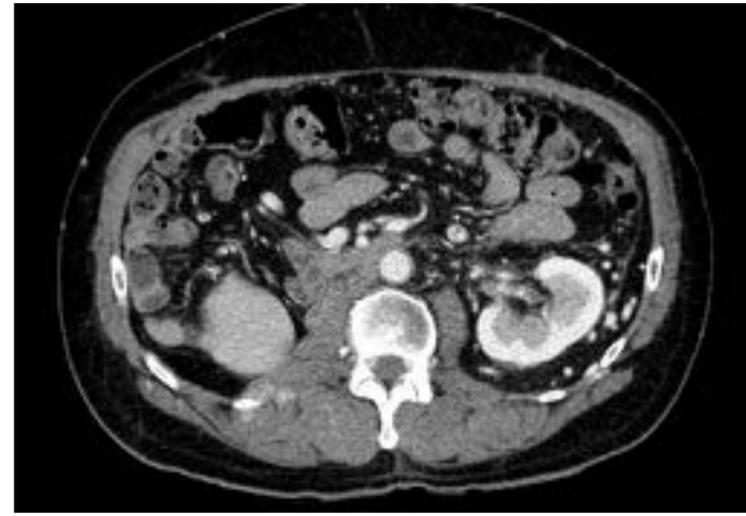
- Las nuevas lesiones (NL) se evalúan utilizando los principios RECIST 1.1:
 - - Clasificándolas como lesiones medibles o no medibles.
 - - Hasta un máximo de 5 lesiones (2 por órgano) medidas (pero no incluidas en el sumatorio máximo de las lesiones diana identificadas en el TC basal) y registradas como nuevas lesiones con una suma de mediciones (iSOM).
 - - Otras nuevas lesiones (medibles / no medibles) se registran como nuevas lesiones no diana.
- Manejo de la progresión
- i-RECIST define la enfermedad en progresión no confirmada (iUPD) basándose en los criterios RECIST 1.1; sin embargo, hay que confirmar siempre la progresión. La iUPD debe confirmarse en la próxima evaluación (4-8 semanas), si se confirma, se denomina iCPD (enfermedad en progresión confirmada).
- ¿Cuándo hablamos de enfermedad en progresión confirmada en el tercer estudio?
 - - Si aumentan >5 mm en el sumatorio total las lesiones diana.
 - - Cualquier aumento de las lesiones no diana.
 - - Si aumentan >5 mm las nuevas lesiones diana o cualquier aumento de las nuevas lesiones no diana.
 - - Si aparecen nuevas lesiones.
 - - Si >20 % el sumatorio total respecto al NADIR.
 - - Si hay una progresión inequívoca de las lesiones no diana



REVISIÓN DEL TEMA

Nuevos patrones de respuesta radiológica, los criterios i-RECIST

Paciente de 78 años con CCR en el riñón derecho con tratamiento actual con nivolumab que presenta entre otras una lesión en la musculatura lumbar que aplicando los criterios Ircist presenta crecimiento del 40 % en el primer control en relación con profesión no confirmada y que en el control a los 8 semanas se confirma la progresión



- ¿Qué otros escenarios podemos encontrarnos en el tercer estudio?
- En i-RECIST puede haber iSD (enfermedad estable), iPR (respuesta parcial) o iCR (respuesta completa) después de RECIST 1.1 PD, que se comparan con respecto al TC basal.
 - - Si disminuyen >30 % del tamaño tumoral comparado con el TC basal : Respuesta Parcial (iPR).
 - - Si desaparecen todas las lesiones y/o las adenopatías >10 mm de eje corto: Respuesta Completa (iRC).
 - - Si no hay cambios sigue siendo una iUPD (enfermedad en progresión no confirmada).



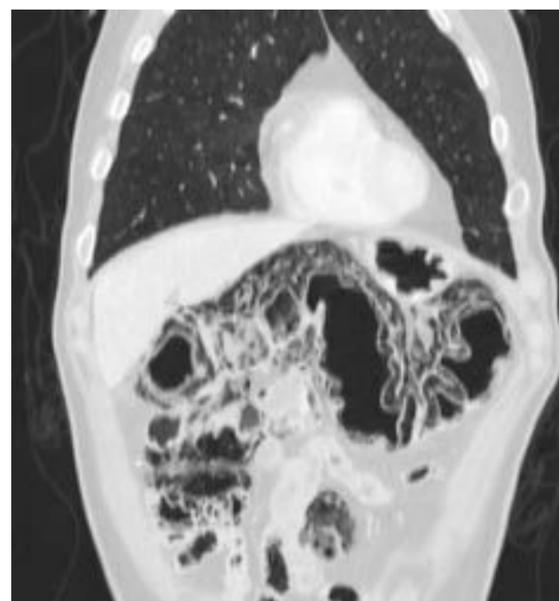
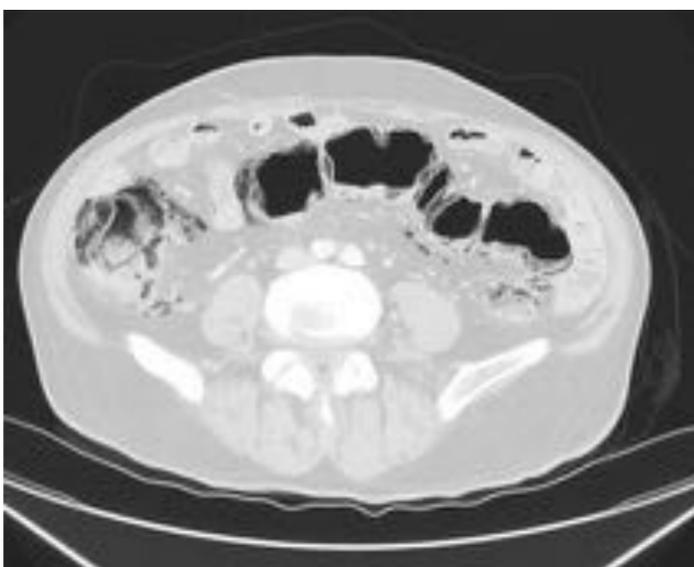
REVISIÓN DEL TEMA

Toxicidades asociadas con agentes moleculares específicos

Las terapias antiangiogénicas o dirigidas al VEGF se asocian con una serie de complicaciones de tratamiento que incluyen perforación intestinal, fístula tumoral-intestinal, hipertensión, hemorragia y trombosis arterial

Se han asociado una variedad de complicaciones intestinales y otras complicaciones abdominales con bevacizumab y los inhibidores de tirosina quinasa dirigidos a VEGF, posiblemente como resultado de la integridad comprometida de la pared intestinal debido al tratamiento antiangiogénico, la necrosis de los implantes de tumores serosos y la cicatrización deteriorada que conduce a microperforaciones.

Los pacientes tratados con estos agentes tienen un mayor riesgo de neumatosis, perforación intestinal y fístula tumoral intestinal. Los pacientes que desarrollan neumatosis en este contexto a menudo son asintomáticos; El reconocimiento inmediato y la interrupción del fármaco comúnmente dan como resultado la resolución, sin embargo, el tratamiento continuo o el reexamen con el mismo fármaco pueden causar empeoramiento o recurrencia de la neumatosis y / o perforación



Extensa neumatosis en maro cólico en paciente en tratamiento con anti antigénicos que se encuentra asintomático en el momento de la prueba.



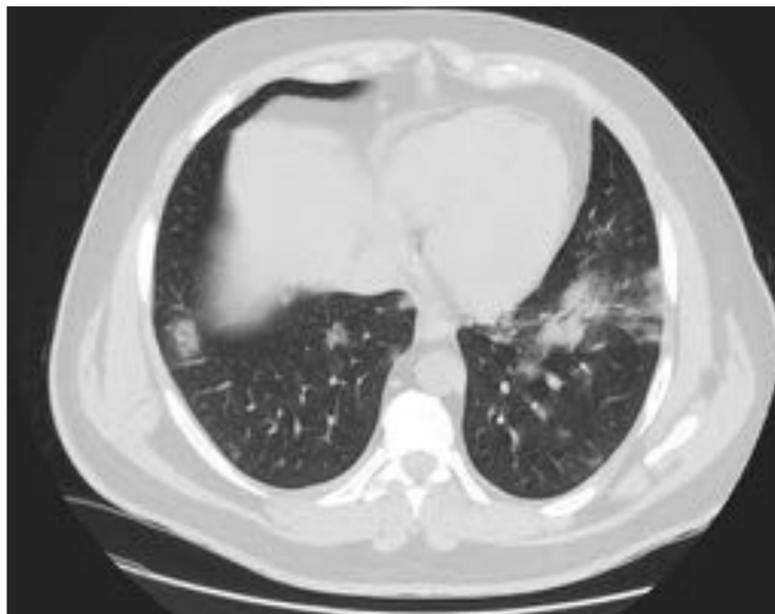
REVISIÓN DEL TEMA

Toxicidades asociadas con agentes moleculares específicos

Neumonitis es una toxicidad específica de los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus) en pacientes con CCR

La neumonitis ocurre comúnmente durante los primeros 6 meses de tratamiento como opacidades bibasales, periféricas, reticulares y de vidrio deslustrado, con menos frecuencia como consolidación, en un patrón de neumonía organizada, un patrón de neumonía intersticial inespecífica o una combinación de ambos.

La enteritis asociada a mTOR es una toxicidad menos frecuente caracterizada por dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y hallazgos de TC de engrosamiento de la pared del intestino delgado y ascitis de pequeño volumen



Imágenes de TC en un hombre de 68 años con antecedentes de ccRCC metastásico en el hígado, en tratamiento con el inhibidor de mTor temsirolimus. La imagen axial obtenida simultáneamente en la ventana del pulmón muestra nuevas opacidades parcheadas bibasal compatibles con neumonitis.

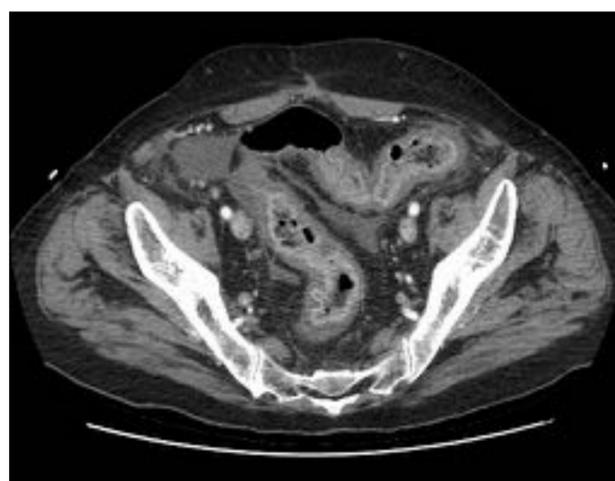
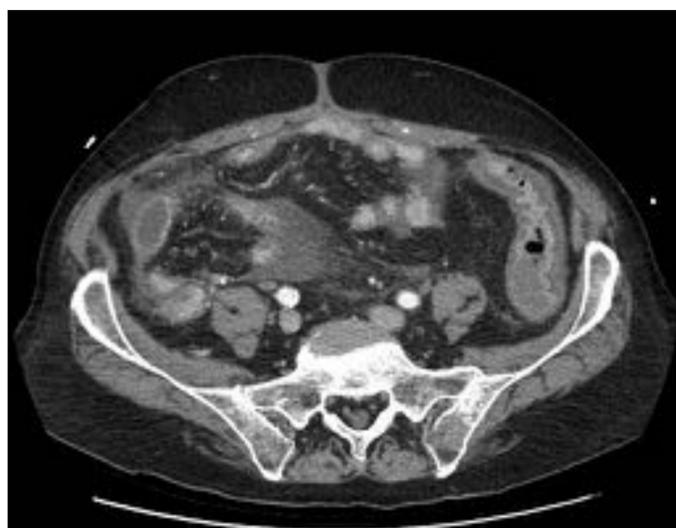


REVISIÓN DEL TEMA

Toxicidades asociadas con inhibidores del punto de control inmunitario

Una de las toxicidades más comúnmente citadas en este entorno de tratamiento es la colitis, que se manifiesta como colitis segmentaria con engrosamiento moderado de la pared y hebras de grasa en un área de diverticulosis preexistente, o colitis difusa con colon lleno de líquido y solo un engrosamiento leve de la pared intestinal

La reacción de tipo sarcoidea y la neumonitis también ocurren, aunque con menos frecuencia, en este contexto



Signos de colitis izquierda en sigma en paciente con tratamiento con nivolumab.



REVISIÓN DEL TEMA

Conclusión

Como consecuencia de la aparición de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer renal avanzado han surgido nuevos criterios de respuesta y toxicidades que el radiólogo debe conocer.