

Original

Tratamiento quirúrgico de las metástasis del cáncer renal

José L. Ruiz-Cerdá, Fernando Jiménez Cruz

Servicio de Urología. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Resumen

La extirpación completa de lesiones metastásicas pueden contribuir a mejorar el pronóstico clínico del cáncer renal. Hoy en día, se acepta que la extirpación quirúrgica de las metástasis solitarias para los pacientes con cáncer renal es la única posibilidad de supervivencia a largo plazo. Siempre que las metástasis puedan ser técnica y funcionalmente reseca- das. Esta revisión se refiere a la evidencia actual sobre metástasis reseca- bles del cáncer renal a nivel de pulmón, hígado, hueso, riñón y otros órganos.

Los criterios para considerar a un paciente como candidato a la resección de metástasis son: control de tumor primario, extirpación quirúrgica de viabilidad y la falta de enfermedad sistémica. En pacientes con metástasis sincrónicas, la extirpación quirúrgica debe realizarse al mismo tiempo que la nefrectomía. El pronóstico clínico es peor cuando las metás- tasis son asíncronas. Tras la introducción de los nuevos agentes anti-angiogénicos, también se justifica la cirugía en pacientes con buena respuesta. Si bien, este enfoque sigue estando en el ámbito de la investigación.

Palabras clave: Cáncer renal. Metástasis. Tratamiento quirúrgico.

Surgical treatment for renal cancer metastases

Abstract

Complete removal of metastatic lesions can contribute to improve clinical prognosis of renal cancer. Nowadays, it is accepted that surgical extirpation of solitary metastases for patients with renal cancer is the only potential for long-term survival. Provided that the metastases could be technical and functionally resected. This review addresses the current evi- dence about resectable renal cancer metastases at lung, liver, bone, kidney and other organs.

The criteria to consider a patient as candidate for resection of metastases are: control of primary tumor, surgical extir- pation feasibility and lack of systemic disease. In patients with synchronous metastases, the surgical extirpation should be performed at the same time than nephrectomy. The clinical prognosis is worse when metastases are asynchronous. After the introduction of novel anti-angiogenic agents, surgery is also justified in patients with good responses. Although, this approach remains in the field of investigation.

Keywords: Renal cancer. Metastases. Surgical treatment.

El cáncer renal (CR) representa el 2% de todos los cánceres¹. En Europa, se diagnostican cada año 40.000 pacientes con CR de los cuales fallecen aproximadamente la mitad². Un tercio de los pacientes presentan un estadio localmente avanzado o diseminado en el momento del diagnóstico³. Además, un 25% de los pacientes portadores de enfermedad localizada intervenidos con intención curativa desarrollan progresión en forma de recidiva local o a distancia⁴.

Se considera que un paciente es portador de CR con diseminación limitada (CRDL) cuando, en el momento del diagnóstico (sincrónica) o durante el seguimiento (metacrónica), presenta un sólo foco metastático o varios en un mismo órgano, siempre y cuando sean técnica, funcional y oncológicamente

reseca- bles. Si bien, cada día se está siendo más agresivo quirúrgicamente. Incluso en casos de metástasis múltiples⁵. La incidencia de metástasis en un sólo órgano (uno o múltiples focos) oscila entre 2,5-3,2%⁶. En estudios autopsícos varía entre el 8-11%⁷. Aunque la evolución es muy variable, se estima que el 35-40 % de los pacientes consiguen sobrevivir 5 años⁸. En ocasiones, la metástasis se diagnostica antes que el CR originario tras el informe anatomopatológico de un tumor considerado inicialmente primitivo del órgano donde asienta. Lo más frecuente es que se descubra de forma sincrónica con el diagnóstico del tumor primitivo renal, o bien, durante el seguimiento post-nefrectomía. Esta circunstancia tiene importancia pronóstica porque, se ha demostrado que las tasas de supervivencia a

5 años son significativamente mayores en pacientes con desarrollo metacrónico de la metástasis y, dentro de ellos, los que tienen intervalos libres de enfermedad más prolongados⁸.

La resección quirúrgica completa es la única posibilidad real de curación para éste grupo de pacientes. El tratamiento es multidisciplinario y en ocasiones multimodal pero, progresivamente, se han ido estableciendo las indicaciones y limitaciones precisas. En la actualidad, se acepta que la resección de metástasis en pacientes con CR está justificada y mejora el pronóstico clínico (nivel de evidencia 3)⁹. En pacientes con metástasis sincrónicas, la resección se debe realizar al mismo tiempo siempre que sea resecable y el paciente mantenga buen estado. Puesto que, se han observado diferencias significativas en las tasas de supervivencia entre pacientes con o sin resección simultánea de metástasis¹⁰. El control del tumor primario, la resecabilidad de las metástasis y la ausencia de enfermedad tumoral extra renal son los criterios para considerar a un paciente potencialmente curable. En los casos con desarrollo de metástasis metacrónica, el pronóstico es peor. También estaría justificada en pacientes con buena respuesta a inmunoterapia o los nuevos fármacos inhibidores de la angiogénesis con lesiones residuales y metástasis resecables únicas^{9,11}.

Aunque radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia han conseguido estabilizar lesiones o retrasar la aparición de metástasis en un bajo porcentaje de casos, no son alternativas válidas de tratamiento con intención curativa. Si bien, los nuevos agentes inhibidores de la angiogénesis abren una nueva etapa para el carcinoma de células renales diseminado (CRD^{12,13}).

CARACTERÍSTICAS METASTÁTICAS DEL CÁNCER RENAL

La capacidad de producir metástasis a distancia del CR se pone de manifiesto por el elevado porcentaje de pacientes con metástasis clínicas en el momento del diagnóstico. Además, existe la certeza de que se infravalora la frecuencia de metástasis subclínicas. El mecanismo por el que el CR metastatiza a distancia es doble. Por un lado, existe una diseminación linfática retroperitoneal, siendo los pulmones, el hígado, las cadenas linfáticas y el hueso las localizaciones más frecuentes. Por otro, el CR tiene la característica peculiar de su crecimiento endovenoso a través de la vena renal hacia cava alcanzando la región retrohepática y aurícula derecha.

El CR produce metástasis prácticamente en todos los órganos del cuerpo. Como ya se ha comentado, las localizaciones más frecuentes son los pulmones, ganglios linfáticos, huesos y el hígado. Si bien, se han descrito focos tan diversos como la pituitaria, nasofaringe, encías, traquea, tiroides, colédoco, vagina, cuerpo cavernoso, vesícula, íleon y músculo estriado⁷. Por otra parte, existe una correlación entre determinadas localizaciones y el número de focos. La frecuencia de metástasis en corazón, páncreas e intestino aumenta con el número de órganos afectados. Por el contrario, las metástasis cerebrales permanecen indiferentes a la afectación multiorgánica⁷. Otra de las características del CR es su tendencia a servir de tumor receptor de metástasis procedentes de tumores primarios originados en otros órganos a distancia y simultáneos¹⁴.

Por otra parte, la historia natural del CR se caracteriza por su extraordinaria variabilidad de comportamiento. Junto al melanoma maligno son los tumores con mayores probabilidades de presentar regresión espontánea de metástasis. Aunque en la actualidad, este comportamiento biológico está cuestionado porque, en los ensayos prospectivos con inmunoterapia, los porcentajes observados de regresión parcial o completa en el grupo de control tratados con placebo son incluso mayores a los del grupo de tratamiento¹⁵. Otra de las peculiaridades del comportamiento biológico del CR es la estabilización del crecimiento tumoral primario y de sus metástasis. Estas pueden manifestarse tardíamente tras períodos prolongados libres de enfermedad^{16,17}.

METÁSTASIS PULMONARES

Los pulmones son los órganos más frecuentemente afectados por metástasis únicas (30,4%) y múltiples (75,6%) de CR⁷. Globalmente, en estudios autópsicos, están presentes en el 50-60% de los casos⁷. La mayoría de las metástasis son de localización subpleural y unilaterales. Producen tos, hemoptisis y dolor torácico. Aunque en el 90% de los casos son asintomáticas y se descubren en la radiografía simple de tórax inicial o de control¹⁸.

La indicación precisa de cirugía se establece en base a la función respiratoria del paciente, extensión de la lesión pulmonar y el control del tumor primario. Por lo tanto, la evaluación preoperatoria exige la realización de pruebas funcionales respiratorias, gasometría y TAC toraco-abdominal. La TAC torácica define la extensión de la enfermedad pulmo-

nar a nivel local y regional. Si existe afectación linfática mediastínica o grandes masas pleuroparietales la intervención queda descartada. En ocasiones es difícil distinguir entre un nódulo metastático y un tumor primario pulmonar. La presencia de adenopatías mediastínicas sugiere ésta última posibilidad. La extensión de la enfermedad puede ser metástasis única, múltiple unilateral, bilateral y asociada a otras metástasis extrapulmonares. Si no es posible la diferenciación es preferible tratarlo como tumor primario pulmonar con lobectomía más linfadenectomía mediastínica. En cuanto al tumor primario renal debe estar controlado o ser controlable.

La resección de la lesión pulmonar ha de cumplir criterios de radicabilidad pero respetando la capacidad respiratoria del paciente. No tiene sentido curar la enfermedad neoplásica y que éste muera de insuficiencia respiratoria. Si no existen otros focos metastáticos y el riesgo quirúrgico es aceptable el nódulo pulmonar resecable. La neoplasia es abordable aunque exista más de un nódulo, siempre que la resección sea completa. En lesiones unilaterales la toracotomía lateral es la vía estándar de abordaje. Cuando el foco es bilateral la esternotomía media es una vía de abordaje alternativa. Aunque, es preferible una segunda toracotomía diferida, sobre todo, en focos localizados en segmentos posteriores de los lóbulos inferiores. La resección en cuña única o múltiple es la intervención más utilizada y recomendada. Si bien, la segmentectomía, lobectomía e incluso neumonectomía son posibles. Siempre que sea tolerable funcionalmente¹⁸.

La mortalidad operatoria es nula en dos amplias series publicadas recientemente y la morbilidad asumible¹⁹⁻²¹. Este hecho es importante porque permite la realización, incluso, de varias toracotomías en la evolución del paciente sin aumento de la mortalidad.

Los factores pronósticos más importantes antes de la cirugía son el momento evolutivo en que se presenta el foco metastático (sincrónico versus metacrónico) y el número de metástasis (único versus múltiple). El periodo libre de enfermedad es determinante en la supervivencia a 5 años ya que cuando es superior a 23 meses alcanza al 47%. Cuando la metástasis es única, la supervivencia a 5 años alcanza el 49% en comparación a cuando es múltiple que es del 23%^{19,22}. Por otra parte, aunque la supervivencia de aquellos con metástasis múltiples resecaadas es significativamente inferior a la de los resecaados por metástasis única (27% vs 45% de

supervivencia a los 5 años), continua siendo superior a la observada en los no intervenidos. Tras la cirugía, la supervivencia a 5 años varia dependiendo de si se logra una resección completa o no (41,5% versus 22,1%) y de la presencia de ganglios positivos mediastínicos (No=42% vs N1-2= 24%)¹⁹. Se puede concluir que la resección pulmonar de metástasis de CR es segura y ofrece beneficios en la supervivencia de los enfermos. En la actualidad, disponemos de factores pronósticos para poder seleccionar adecuadamente a los pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía.

METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas se observan en el 14% de los pacientes con CRD. Son más frecuentes en aquellos pacientes con mayor afectación de su estado general²³. Únicamente son superadas en frecuencia por las de pulmón y el 80% aparecen en los primeros tres años de seguimiento. En general, los focos únicos son inusuales, pero en el CR puede alcanzar el 26% de los casos²⁴. Se localizan preferentemente en el esqueleto axial y afectan más al cuerpo vertebral que a los pedículos. El 80% de los focos se reparten entre la columna dorso-lumbar y la pelvis. Cuando los huesos largos son los afectados, característicamente lo están a nivel de las regiones epifisarias proximales. Entre el humero y el fémur se distribuyen el 80% de los focos. Más raramente, se localizan en huesos pequeños²⁵.

El dolor nocturno es el síntoma más frecuente y aumenta con la inmovilización. La mayoría de las lesiones son líticas pero en ocasiones tienen componente osteoblástico. El CR es el responsable de un 10% de todas las fracturas patológicas metastáticas. Esta forma de presentación ocurre hasta en el 36% de los casos y no existe correlación alguna con la edad del enfermo²⁶. Si un paciente con CR aqueja dolor óseo, se debe realizar una valoración radiográfica y, si es positiva, consultar con el ortopeda para prevenir una potencial fractura patológica. Los criterios radiográficos considerados como de fractura patológica inminente son: afectación de la cortical ósea superior a 2,5 cm, destrucción del 50% de la sección del hueso y dolor persistente, incluso a pesar de radioterapia. Por lo tanto, es necesario tomar medidas de fijación profiláctica.

Es prioritario descartar otros posibles focos metastáticos mediante la realización de una gammagrafía ósea. En los casos con sospecha de metás-

tasis y ausencia de signos radiográficos, está justificada la realización de TAC o RNM. Estas exploraciones detectan con mayor sensibilidad la presencia de lesiones osteolíticas no apreciadas en el estudio radiográfico convencional. En pacientes con dolor crónico dorsolumbar que sufren una intensificación brusca, se ha de practicar una RNM para determinar el nivel de una posible compresión vertebral.

El tratamiento de las metástasis óseas es paliativo y su principal objetivo es aumentar la calidad de vida del paciente. Se opta por medidas que disminuyan el dolor, aumenten la movilidad y funcionalidad articular, prevengan las fracturas patológicas y, si es posible, prolonguen la supervivencia. En los focos metastáticos proximales de fémur y húmero, en ocasiones, es suficiente con una escisión, curetaje, llenado de la cavidad con cemento acrílico y fijación interna. Sin embargo, lo más habitual es la resección completa con sustitución protésica de la articulación correspondiente, rellenando de cemento acrílico los espacios muertos²⁷. Cuando el foco es diafisario se realiza escisión y estabilización intramedular con clavos de Kuntscher. En grandes lesiones osteolíticas o aplastamientos vertebrales con compresión neurológica, es posible realizar laminectomías o incluso vertebrectomías con fijación anterior a base de injertos de hueso iliaco y fijación posterior con placas metálicas. Se han llegado a realizar intervenciones mucho más radicales y complejas como hemipelvectomías en focos metastáticos iliacos²⁸.

Las metástasis de CR están muy vascularizadas y las intervenciones son complicadas y sangrantes. Una buena medida preoperatoria es la embolización, mediante cateterismo arterial percutáneo, de los vasos principales que nutren al tejido metastático²⁹.

Las condiciones para el abordaje quirúrgico de una fractura patológica son: paciente con supervivencia estimada superior a seis meses sin otras alternativas terapéuticas más beneficiosas. Con el tratamiento se intenta conseguir una estabilización interna de la articulación afecta, que permita al paciente mejorar su estado general con una rehabilitación y movilización tempranas.

La tasa de supervivencia al año y 5 años es del 47% y 11%³⁰. Por lo tanto, conseguir supervivencias superiores a un año es posible. Los factores de buen pronóstico son la presencia de metástasis ósea única, el tipo de CR de células claras y enfermedad metastática limitada al hueso. Desde el punto de vista del paciente, el control local de la enfermedad

metastática y la estabilidad son los aspectos más importantes si consiguen largos periodos de supervivencia³⁰.

La radioterapia a altas dosis (4.000 rads) controla el dolor en el 80% de los casos³¹. Sin embargo, ni disminuye ni previene el riesgo de fractura patológica. Por lo que, es necesario que el control ortopédico sea constante tanto si la radioterapia es efectiva como si no. Se administra como tratamiento único o junto a cirugía y cuando es inefectiva el riesgo de fractura es máximo. Los resultados en términos de funcionalidad y reducción del dolor son difícilmente comparables entre las diferentes series publicadas, pero los porcentajes alcanzan un 70-80% de resultados aceptables. Los fallos se deben a fracturas patológicas recurrentes y a la progresión de la osteolisis³².

METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales de CR tienen una localización preferencial en los hemisferios. Los alcanzan por vía arterial y, contrariamente a lo que sucede con el cáncer de pulmón, mama o melanoma, son más frecuentes los focos únicos. Si bien, en el 95% de los casos se acompaña de enfermedad metastática extraneural^{33,34}. Un 67% de los casos provocan cefalea, déficit motor, desorientación y síntomas más específicos dependiendo de la localización exacta del foco³³. La técnica más sensible para valorar las posibilidades quirúrgicas de una metástasis cerebral es la RNM con realce mediante contraste intravenoso.

Desde un punto de vista anatomopatológico, las metástasis de CR en el sistema nervioso central son difícilmente distinguibles del hemangioblastoma. Más si tenemos en cuenta que ambas entidades se presentan en la enfermedad de von Hippel-Lindau³⁵.

Con la aplicación progresiva de la radiocirugía esterotáctica, el tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales únicas se encuentra en cuestión. Aunque con la radiocirugía se han conseguido buenos resultados, lo cierto es que, existe una carencia de estudios randomizados y la evidencia es insuficiente al proceder de series de casos de centros individuales^{36,37}.

La resección está indicada en pacientes con buen estado general, mínima o ausencia de enfermedad tumoral extracraneal y metástasis única accesible quirúrgicamente y resecable completamente. Este tipo de cirugía siempre se debe individualizar puesto que, no hay que olvidar que es

paliativa. También, la cirugía abierta debe considerarse en aquellos casos en los que se requiera una descompresión urgente por hipertensión intracraneal. Para reducir el riesgo de recidiva tras la cirugía, es recomendable realizar radioterapia fraccionada en 10 sesiones hasta alcanzar 3.000 cGy o en 5 hasta los 2.000 cGy. La mortalidad operatoria es asumible y se han conseguido supervivencia medias de un año. Como alternativa a la resección quirúrgica, se puede optar por radioterapia adyuvante seguida por radiocirugía esterotáctica. Puesto que la evidencia es insuficiente para recomendar ésta última como monoterapia³⁶.

La radiocirugía es un sistema de irradiación ionizante extremadamente precisa guiada esterotácticamente que logra concentrar dosis de aplicación elevadas en focos tumorales. Este método de irradiación consigue destruir selectivamente los pequeños focos tumorales intracraneales sin afectación de los tejidos circundantes que se mantienen óptimamente preservados. Se dispone de dos sistemas de irradiación el "Gamma Knife" y "el acelerador lineal esterotáctico modificado". Ambos son un método seguro y eficaz en el control local de pequeñas lesiones intracraneales metastásicas de tumores radioresistentes. Tanto es así que, en comparaciones retrospectivas entre este tipo de radioterapia y las series de cirugía, se ha demostrado similares resultados^{37,38}.

Los factores pronósticos de buena respuesta son: volumen metastásico inferior a 10 ml, uno o dos focos, ausencia de enfermedad extracraneal, paciente con buen estado, tratamiento primario y aparición del foco metastásico superior a un año tras el tratamiento del tumor renal. Dependiendo de estos factores pronósticos la supervivencia tras la radiocirugía se estima entre 6-12 meses³⁷.

Por otra parte, recientemente están apareciendo en la literatura casos de regresiones rápidas de focos metastásicos en el sistema nervioso central tras la administración de sunitinib y sorafenib^{39,40}.

METÁSTASIS EN CABEZA Y CUELLO

Se han descrito focos metastásicos de CR en la totalidad de las estructuras y órganos de cabeza y cuello. Existe especial preferencia por el ambiente de los senos paranasales, tiroides y glándulas salivares⁴¹. La afinidad se justifica por la abundancia de redes vasculares cercanas a estas estructuras. La epistaxis y la obstrucción nasal son síntomas habituales,

aunque tardíos de las metástasis localizadas en el antro maxilar. La presencia de una tumoración en el cuello junto a disfagia o estridor sugiere una localización tiroidea. En la gammagrafía se manifiestan como un nódulo frío. Previo al tratamiento, se puede intentar una punción-aspiración, sin embargo es difícil llegar a un diagnóstico definitivo⁴².

Cuando la metástasis es única y abordable a nivel del antro maxilar, la indicación es una maxilomatía radical. Si no es posible su extirpación completa, se realiza radioterapia paliativa. En el tiroides, es recomendable la embolización previa a la tiroidectomía total o subtotal. Si los márgenes son positivos la radioterapia postoperatoria es una alternativa.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

Aunque un 20% de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas, raramente el hígado es el asiento de metástasis únicas. En una revisión de la literatura realizada en el 2006, se habían publicado un total de 75 pacientes con metástasis hepáticas resecaadas con intención curativa⁴³. Por lo tanto, si se tiene la intención de actuar quirúrgicamente, es imprescindible una valoración exhaustiva para descartar otros focos. Determinar el número y la localización exacta de las metástasis es extremadamente complicado y, en ocasiones, no es suficiente con las técnicas complementarias de imagen habituales (TAC, ecografía, angiografía tronco celiaco). Es recomendable realizar una ecografía intraoperatoria. Si se detectan nuevos focos queda descartada la intervención. Se ha de valorar la reserva funcional hepática mediante una analítica sanguínea y un estudio de coagulación completos.

Para metástasis pequeñas, la técnica de extirpación más adecuada es la resección en cuña con margen libre superior a 1 cm. Cuando son superiores a 4 cm es preferible realizar una lobectomía. Existe la posibilidad de realizar nefrectomía y hepatectomía parcial simultáneas, pero lo más frecuente es que no sean sincrónicas⁴⁴.

La presencia de metástasis hepáticas se considera como pronóstico ominoso. Si bien, un 40% de pacientes tras la resección hepática sobrevivieron más de 2 años. Porcentaje elevado, si lo comparamos con el 10% de supervivencia que alcanzan los pacientes con enfermedad sistémica. De acuerdo a los datos que se tienen, los factores pronósticos de buena respuesta son: aparición de la metástasis

después de 24 meses de la nefrectomía, tamaño de la metástasis inferior a 5 cm y extirpación completa de las metástasis⁴⁵.

Resumiendo, se puede decir que en estos casos está justificada una política agresiva para conseguir erradicar el tumor y ofrecer una oportunidad de alargar la supervivencia, especialmente en aquellos casos con largo intervalo libre de enfermedad tras la nefrectomía. Sin embargo, y a pesar de esta actitud, la recidiva y progresión tras la hepatectomía es la norma⁴⁶.

OTRAS LOCALIZACIONES METASTÁTICAS

La afectación aislada de otros órganos o estructuras abdominopélvicas es muy infrecuente. Resulta poco habitual el compromiso del aparato genital femenino por tumores metastáticos y cuando sucede suelen ser los ovarios los afectados. Sin embargo, el mayor número de implantes de CR tienen lugar en la vagina⁴⁷. Su afectación se considera de muy mal pronóstico y el tratamiento es paliativo. En la práctica totalidad de las metástasis genitales se detecta un tumor primario renal izquierdo. La vía de diseminación lógica es retrograda, a través de vena ovárica izquierda y de los plexos pampiniforme y úterovaginal. El drenaje directo en este lado ofrece una ruta más favorable que la vena ovárica derecha. No obstante, la posibilidad de metástasis procedentes de tumores renales derechos existe. Para disminuir el riesgo de diseminación durante las maniobras de control del pedículo vascular en la nefrectomía, se ha propuesto ligar precozmente la gonadal⁴⁷.

Saitoh⁷ observó un 9% de metástasis intestinales en su estudio autopsico sobre 1.451 pacientes fallecidos por CR. Todas ellas formaban parte de afectación multiorgánica. Sin embargo, están descritos focos metastáticos únicos a nivel de yeyuno, ileon y ciego respectivamente¹⁵. La forma de presentación más común es la obstrucción intestinal por intususcepción y el abdomen agudo por perforación. Si el foco es verdaderamente único, la resección más anastomosis obtiene buenos resultados.

Tras los tumores de mama y pulmón, el CR representa la tercera fuente de metástasis cutáneas⁴⁸. El CR puede invadir la piel por extensión directa o mediante diseminación a distancia. Indica un pronóstico muy pobre, porque habitualmente estos pacientes desarrollan enfermedad diseminada extensa. Son más frecuentes en varones y la locali-

zación preferente es en cara y cuero cabelludo⁴⁸. Habitualmente son únicas y aparecen como nódulos subcutáneos o placas de infiltración hipervascularizadas. En el cuero cabelludo producen alopecias neoplásicas. Aunque en la mayoría de veces se realiza un tratamiento meramente sintomático, lo habitual es la escisión biopsia para lograr el diagnóstico definitivo y proceder a estudio de extensión en busca de enfermedad diseminada.

METÁSTASIS SUPRARRENAL

La glándula suprarrenal es un lugar relativamente poco frecuente de afectación metastática por CR en comparación con la incidencia de metástasis secundarias a neoplasias de mama, pulmón o melanoma. Más aún, si tenemos en cuenta la alta incidencia de rama venosa adrenal procedente de la vena renal. En un estudio autopsico la afectación ipsilateral estuvo presente en el 19% y la contralateral en el 11%⁷. Si sólo se toman en consideración aquellos pacientes con focos únicos la incidencia disminuye hasta 2,8 y 0,7% respectivamente. La afectación bilateral es extremadamente rara. En las piezas de nefrectomía radical la glándula ipsilateral se encuentra afectada en el 4,3% de los casos. Como factores predisponentes se consideran: tumores grandes, de estadio avanzado, localizados en polo superior e izquierdos⁴⁹.

Las vías posibles de invasión de la glándula son: directa desde el tumor primario, vascular a través de la red de vasos de la fascia de Gerota, embolización venosa retrógrada, embolización arterial y linfático-venosa desde adenopatías neoplásicas retroperitoneales. En la mayoría de los pacientes con metástasis adrenal contralateral, el tumor renal primitivo infiltra la vena renal o la cava.

Cuando se detecta una metástasis ipsilateral, en el momento del diagnóstico o intraoperatoriamente, se realizará una nefrectomía radical. Siempre irá acompañada de linfadenectomía retroperitoneal ampliada, por la elevada correlación entre metástasis adrenales y adenopatías positivas (30%)⁴⁹. Si la metástasis es bilateral, circunstancia extremadamente rara, las posibilidades de tratamiento son más complicadas. Como paso inicial, hay que demostrar que la masa adrenal contralateral es realmente una metástasis del CR primitivo mediante una punción-aspiración con control ecográfico o TAC. Si se confirma, es lícito plantearse directamente tratamiento sistémico como primera opción. En pacientes jóve-

nes o con buen estado general, existe la alternativa de explorar el retroperitoneo mediante una incisión de Chevron bilateral o de laparatomía media. Esta apertura permite biopsiar directamente la glándula contralateral y valorar mejor su grado de infiltración renal. Si es posible, se intenta la adrenalectomía contralateral junto a la nefrectomía radical ipsilateral más linfadenectomía retroperitoneal. Sin embargo, el elevado porcentaje de invasión ganglionar asociada a la metástasis bilateral, hace desaconsejable ésta actitud agresiva con la glándula contralateral. En la mayoría de las ocasiones su función cortical y medular es normal, aspecto de gran trascendencia si se plantea un tratamiento sistémico. Por otra parte, siempre es factible practicar una adrenalectomía contralateral diferida⁵⁰.

La detección de una masa adrenal durante el seguimiento de un paciente previamente nefrectomizado por CR necesita una valoración global. Se han de descartar focos metastásicos simultáneos, principalmente adenopatías retroperitoneales, u otros tumores primarios (pulmón, mama, melanoma). Eliminadas estas posibilidades, se practica una punción-aspiración con control ecográfico o TAC. Una vez confirmada la histología del CR, se valorará un tratamiento sistémico, manteniendo la cirugía radical en reserva si hay respuesta completa o estabilización. Cuando la masa es pequeña con ausencia de infiltración renal en la TAC, la exploración quirúrgica es una alternativa, con la intención llevar a cabo adrenalectomía y linfadenectomía retroperitoneal si no fue previamente realizada.

METÁSTASIS EN RIÑÓN CONTRALATERAL O TUMOR RENAL BILATERAL

Aunque la incidencia de CR continúa aumentando, los tumores bilaterales siguen siendo relativamente infrecuentes representando únicamente entre el 3-5%⁵¹. Es conocida la predisposición, genética o adquirida, a la bilateralidad y multifocalidad en pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau, carcinoma renal familiar y enfermedad quística adquirida post-diálisis. Por lo tanto, dada la rareza del CR bilateral esporádico su manejo continúa siendo un reto. Además, no se dispone de criterios válidos que permitan diferenciar entre metástasis en riñón contralateral y tumor bilateral, independientemente del momento evolutivo de la enfermedad (sincrónico o metacrónico). Aunque existen estudios genéticos comparativos en CR bilaterales,

hasta el momento esta cuestión se encuentra sin responder⁵². La única posibilidad que queda es analizar retrospectivamente el comportamiento biológico de los tumores en las series publicadas como una medida sustitutiva para aclarar el origen de los tumores. Si los tumores bilaterales se originaran de una única célula tumoral cabría esperar que la supervivencia de los pacientes fuera significativamente peor que para los pacientes con CR unilateral esporádico. Es decir, su comportamiento sería similar al de pacientes con CR y metástasis única. Sin embargo, en series publicadas recientemente, no se han encontrado diferencias en la supervivencia cáncer específica entre pacientes con CR bilateral y pacientes con CR esporádico⁵³. Es más, estas diferencias se mantienen tanto para los CR bilaterales de presentación sincrónica como para los de presentación metacrónica con respecto a los pacientes con CR esporádico y metástasis única completamente resecada⁵⁴. Lo que sugiere bases biológicas diferentes para los CR bilaterales y enfermedad metastásica. Además, se ha demostrado que no existen diferencias significativas en la supervivencia de pacientes con CR bilaterales sincrónicos versus metacrónicos⁵⁵. Además, otro dato a favor de esta teoría es que el 81% de los CR bilaterales de presentación metacrónica no se acompañan de otros focos metastásicos comunes como el pulmón, el hueso o los ganglios linfáticos⁵⁴. Este comportamiento biológico similar va en contra de que la aparición metacrónica de CR sea una metástasis del cáncer original y se trataría más de un CR independiente. Aunque esta discusión parezca muy teórica no es irrelevante. Puesto que, definir el comportamiento biológico de los CR bilaterales, ya sean sincrónicos o metacrónicos, es importante a la hora de tomar una actitud terapéutica, establecer el pronóstico, aconsejar a los pacientes, establecer el régimen de seguimiento más adecuado e identificar aquellos pacientes con elevado riesgo de progresión que pueden ser candidatos a entrar en protocolos de adjuvancia⁵⁴.

Las decisiones terapéuticas en pacientes con tumor renal bilateral sincrónico o metacrónico son siempre difíciles. Las opciones son diversas. En la actualidad, la mejor opción es la cirugía conservadora. La nefrectomía parcial electiva en CR esporádico proporciona resultados en términos de supervivencia similares a la nefrectomía radical. Por lo que, la cirugía conservadora se puede considerar como el estándar

dar en pacientes con CR bilateral. No obstante, ante el tumor que aparece en un paciente previamente nefrectomizado se planteará si la cirugía conservadora es posible descartando otros focos metastáticos. Aunque, requiere una serie de condiciones para su realización. Exige la resección tumoral completa conservando suficiente parénquima, aparentemente libre de tumor, para una función renal adecuada. Este delicado balance determina que la cirugía conservadora sea un reto apasionante. Antes de plantear cirugía conservadora, se realizará un estudio individualizado detallado de las características tumorales (estudio de extensión), reserva funcional renal (aclaramiento de creatinina en 24 horas y renograma isotópico), vascularización tumoral y renal, cuando el tumor tiene una localización central o parahiliar, secuencia del tratamiento decidido (prioridad y abordaje tumoral en un mismo acto o diferido) y rendimiento del mismo en términos de supervivencia (estimación del pronóstico global). La información y la colaboración del paciente son esenciales. Debe conocer el riesgo implícito y la posibilidad de realizar diálisis postoperatoria de forma eventual o permanente. Además, en aquellos casos en los que no se asegure un control y seguimiento estrecho, se desestimará éste tipo de cirugía⁵⁶.

La cirugía de banco ex vivo y el autotransplante se realizan cuando el tamaño, el número o la localización del tumor hacen técnicamente imposible la intervención in situ. Generalmente son tumores de elevado estadio y grado, bilaterales y múltiples, lo que condiciona la dificultad de extirpación y los malos resultados evolutivos.

El esquema de actuación varía si el tumor bilateral es de aparición sincrónica o metacrónica. Además, hoy existe la posibilidad de realizar técnicas ablativas del tumor mediante radiofrecuencia⁵⁷. Si previamente se llevó a cabo una cirugía conservadora electiva, las posibilidades se amplían y se puede optar por cirugía conservadora si el tumor lo permite.

Si el tumor bilateral es sincrónico la actuación es más complicada y se ha de decidir la secuencia de actuación. Lo habitual es realizar nefrectomía radical del riñón portador del tumor más comprometido y, posteriormente, cirugía conservadora diferida sobre el riñón restante⁵⁴. De esta forma se averigua la reserva funcional del riñón contralateral durante el período entre las dos cirugías. Existe la posibilidad de realizar primero la cirugía conservadora en el

riñón menos comprometido. De esta forma, se logra una adaptación temprana y se disminuye la frecuencia de insuficiencia renal postoperatoria. Excepcionalmente, se practica una nefrectomía parcial bilateral simultánea. Son casos donde interesa preservar la mayor porción de parénquima sano por el riesgo de multifocalidad (enfermedad de Von Hippel Lindau).

La mortalidad operatoria es comparable a la de la nefrectomía radical. La incidencia global de complicaciones es del 30%. Son más frecuentes en tumores sintomáticos que en los descubiertos incidentalmente. Las complicaciones más habituales son la fistula y el fracaso renal agudo postoperatorio. Las condiciones que predisponen significativamente a la aparición de fistulas son: tumoración mesorrenal, tamaño medio superior a 4 cm, necesidad de reconstruir el sistema colector y la realización de cirugía ex vivo. Los factores predisponentes de fallo renal son: riñón único, tamaño tumoral superior a 7 cm, extirpación de más del 50% del parénquima renal, tiempo de isquemia superior a 60 minutos y cirugía ex vivo. Sólo un 3% se ven abocados a diálisis y la mayoría son riñones que han necesitado intervenciones ex vivo⁵⁶.

El intervalo libre de enfermedad es un factor relacionado con la probabilidad de muerte. Cuanto mayor es en los tumores desarrollados metacrónicamente menor es la probabilidad de muerte específica. Las tasas de supervivencia cáncer específica a 10 años y la supervivencia global son similares para los tumores sincrónicos y los metacrónicos con 70% versus 69% y 47% versus 51% respectivamente⁵⁴.

REFERENCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. Global cancer statistics, 2002. *Ca Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe *Ann Oncol.* 2004;(7):1130-1135.
3. Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2001;13(3):199-203.
4. Ravaud A, Debled M. Present achievement in the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1999;31(1):77-87.
5. Assouad J, Banu E, Brian E, Pham DN, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Strategies and outcomes in pulmonary and extrapulmonary metastases from renal cell cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(5):794-798.
6. Marroncle M, Irani J, Dore B, Levillain P, Goujon JM, Aubert J: Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma. *J Urol.* 1994;151(5):1174-1176.
7. Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48(6):1487-1491.
8. Tolia BM, Whitmore WF Jr. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol.* 1975;114(8):836-838.

9. Ljungberg B, Hanbury D, Kuczyk M, Merseburger A, Mulders P, Patard JJ, Sinescu I. Renal cell carcinoma guideline. *Actas Urol Esp* 2009;33:270-279.
10. Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal*. 2007;19:768-778.
11. Flanigan RC, Mickisch G, Silvestre R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071-1076.
12. Gelabert Mas A. El enfoque terapéutico del cáncer renal: una nueva oportunidad de coordinación entre la Urología Oncológica y la Oncología médica. *Actas Urol Esp* 2007;31(8):805-806.
13. Arango Toro O. El urólogo y las nuevas dianas terapéuticas en el cáncer renal avanzado. *Actas Urol Esp*. 2008;32(9):865-867.
14. Ruiz-Cerdá JL, Jiménez Cruz F. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva y enfermedad metastásica del adenocarcinoma renal. En: Jiménez Cruz F, Vera Donoso CD. Ed. Grupo Aula Médica 1996,1.
15. Whelan P. The medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *EUA Update Series*, 2003;1:237-246.
16. Ruiz Cerdá JL, Vera C, Server G, Osca JM, Boronat F, Jiménez Cruz JF. Renal cell carcinoma: late recurrence in 2 cases. *Eur Urol*. 1991;20(2):167-169.
17. Lordan JT, Fawcett WJ, Karanjia ND. Solitary liver metastasis of chromophobe renal cell carcinoma 20 years after nephrectomy treated by hepatic resection. *Urology*. 2008;72(1):5-6.
18. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(5):825-828.
19. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1653-1657.
20. Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct;84(4):1114-1112.
21. Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*. 1999;35(3):197-203.
22. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2005 48(1):77-81.
23. Shvarts O, Lam JS, Kim HL, Han KR, Figlin R, Belldegrun A. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):867-70.
24. Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, Scully SP. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Apr;(409):223-231.
25. Salesi N, Russillo M, Marandino F, Ruggeri EM, Metro G, Cognetti F, Fabi A.. J Bone of the hands as unusual metastatic site of renal cell carcinoma. *Exp Clin Cancer Res*. 2007 Dec;26(4):595-597.
26. Smith EM, Kursh ED, Makley J, Resnick MI. Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* 1992, 148-784.
27. Le Mouel S, Gaston A, Paule B. The role of surgery in bone metastases of renal cell carcinoma: 13 cases report. *Prog Urol*. 2008 Dec;18(13):1045-1049.
28. Nielsen OS, Monro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Incol* 1978; 9:509-515.
29. Schirmer CM, Malek AM, Kwan ES, Hoit DA, Weller SJ. Preoperative embolization of hypervascular spinal metastases using percutaneous direct injection with n-butyl cyanoacrylate: technical case report. *Neurosurgery*. 2006 Aug;59(2):E431-32.
30. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, Yasko AW. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Aug;89(8):1794-1801.
31. Forman JD. The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the kidney. *Sem Urol*. 1989;7(3):195-198.
32. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiotherapy in the management of metastatic renal carcinoma. *Cancer* 1983;51(4):614-617.
33. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbavar FF, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer*. 2008;113(7):1641-1648.
34. Herrera Puerto J, Soler Fernández J, Asuar Aydllo S, Domínguez Bravo C, Cabezudo Alzar J. Metástasis cerebral solitaria de un carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp*. 2003, 27 (6): 468-470.
35. Ingold B, Wild PJ, Nocito A, Amin MB, Storz M, Heppner FL, Moch H. Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2008;52(6):674-681.
36. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol*. 2007;14(4):131-143.
37. Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, Shrieve AF, Dechet C, Jensen RL, Shrieve DC. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2008;113(9):2539-2548.
38. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):37-46.
39. Valcamonico F, Ferrari V, Amoroso V, Rangoni G, Simoncini E, Marpicati P, Vassalli L, Grisanti S, Marini G. Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol*. 2009(1):47-50.
40. Ranze O, Hofmann E, Distelrath A, Hoeffkes HG. Renal cell cancer presented with leptomeningeal carcinomatosis effectively treated with sorafenib. *Onkologie*. 2007 Sep;30(8-9):450-451.
41. Urruchi Fernández P, Cavero Rebollo O, Liedana Torres JM, Plaza Mas L, Martínez Bengoechea J, Gil Sanz MJ, González Enguita MC, Rioja Sanz LA.. Metástasis parotídea de adenocarcinoma renal: a propósito de un caso. *Actas Urol Esp*. 1990: 14:459-462.
42. Iglesias J, Palou J, Villavicencio H. Metástasis tiroidea del carcinoma renal. *Actas Urol Esp* 1990; 14(3):235-237.
43. Aloj T, Adam R, Azoulay D, Bismuto H, Castaing D. Outcome following hepatic resection of metastatic tumors: the Paul Brousse Hospital experience. *HPB*, 2006 8:100-105.
44. Talarico F, Buli P, Iusco D, Sangiorgi A, Jovine E. Synchronous nephrectomy and right hepatectomy for metastatic chromophobe renal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Chir Ital*. 2007;59(2):257-261.

45. Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):705-710.
46. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg*. 2007 Apr;31(4):802-807.
47. Osório L, Sabell F, Soares J, Lima E, Marcelo F. Metástasis vaginal en el carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp*. 2008;32(6):653-655.
48. García Torrelles M, Beltrán Armada JR, Verges Prosper A, Santolaya García JI, Espinosa Ruiz JJ, Tarín Planes M, Sanjuán de Laorden C. Metástasis cutánea de carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp* 2007;31(5):556-558.
49. Sagalowsky A, Kadesky KT, Ewalt DM y Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metástasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151(5):1181-1184.
50. Kozłowski JM. Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cáncer: contralateral kidney and other sites. *Urol Clin North Am* 1994;21(4): 601-624.
51. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Database: report on kidney cancers. The American Collage of Súrgenos Comisión on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1997;80(11):2167-2174.
52. Kito H, Suzuki H, Igarashi T et al. Distinct patterns of chromosomal losses in clinically synchronous and asynchronous bilateral renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;168(6):2637-2640.
53. Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. J. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1276-1281.
54. Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses *Eur Urol*. 2008;54(4):855-863.
55. Patel MI, Simmons R, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Long-term follow-up of bilateral sporadic renal tumors. *Urology*. 2003 May;61(5):921-925.
56. Villavicencio H, Granados J, Palou J y Laguna P. Carcinoma renal bilateral. *Actas Urol Esp* 1992, 16(5):389-393.
57. Estébanez J, Artozki E, Aguirreazaldegui L, Crespo I, Bandrés F, Sanz JP. Ablación del cáncer renal por radiofrecuencia. *Actas Urol Esp*. 2009;33(1):35-42.

Correspondencia autor: Dr. José L. Ruiz-Cerdá
Servicio de Urología
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21 - 46009 Valencia
Tel.: 963 862 700
E-mail autor: Jose.L.Ruiz@uv.es
Información artículo: Original