

Cirugía de cáncer renal recurrente y metastásico

Recurrent and Metastatic Kidney Cancer Surgery

José Juan Rozanec

Hospital Británico de Buenos Aires y Hospital Universitario Austral, CABA, Argentina.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años hubo importantes investigaciones acerca del mecanismo de la génesis de las metástasis (por ejemplo, los mecanismos de la angiogénesis), así como también avances en el estudio de las anomalías genéticas relacionadas con los distintos tumores renales (por ejemplo, el gen de Von Hippel-Lindau [VHL]) y de los mecanismos íntimos moleculares de la biología de las células tumorales. Todos estos conocimientos han servido de base para el desarrollo de nuevos fármacos, muchos de los cuales han superado exitosamente las pruebas de experimentación preclínica y se utilizan hoy con éxito en el tratamiento de los tumores renales metastásicos.

La gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal se presenta con una enfermedad localizada, otros con una enfermedad localmente avanzada, mientras que una minoría se presenta de inicio con metástasis. Los dos primeros grupos son generalmente tratados con una nefrectomía parcial o radical, con lo que se cumple con el tratamiento del tumor primario, quedando de acuerdo con las características histopatológicas del mismo una posibilidad estadística variable y potencial de recurrencia asincrónica local, locorregional o metastásica a distancia. En cada uno de estos casos habrá que analizar cuál es el tratamiento inicial más adecuado y si corresponde o no algún tratamiento complementario. En los pacientes de presentación metastásica se debe considerar, además del tratamiento de la metástasis, si corresponde o no el tratamiento del tumor primario y, en caso afirmativo, determinar el mejor momento para implementarlo.

La presente revisión tiene como objetivo el análisis de la cabida y complementariedad del tratamiento quirúrgico

del tumor renal localmente avanzado, recurrente o metastásico con el tratamiento farmacológico. Pese a los avances en las terapias sistémicas en el carcinoma renal metastásico, las respuestas perdurables en el tiempo son aún raras, por lo que el tratamiento quirúrgico permanece central en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica.

RECURRENCIA LOCAL

La recurrencia local es poco frecuente luego de la cirugía de los tumores de riñón (menos del 3%) y puede ocurrir luego de una nefrectomía parcial, o bien, luego de una nefrectomía radical. El principal factor de riesgo es la resección quirúrgica con márgenes quirúrgicos positivos (en cuyo caso se lo debería denominar persistencia de enfermedad) y otro factor es la histopatología tumoral. Los tumores de alto grado y principalmente aquellos con diferenciación sarcomatoide presentan mayores posibilidades de recidiva. Es de fundamental importancia determinar si existen metástasis concomitantes con la recidiva local.

En el estudio de Bruno y colaboradores¹ del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) se determinó una diferencia significativa en la sobrevida entre estos dos grupos de pacientes, independientemente del tratamiento realizado. Pero también se destacó que el grupo de pacientes recidivados y sin metástasis concomitantes, resecados completamente (R0), presentó una sobrevida media de 71,4 meses y del 62% a 5 años, concluyendo que la resección completa de una recidiva local en pacientes sin metástasis se asoció a una sobrevida prolongada. La resección laparoscópica ha sido publicada como factible en casos seleccionados de recidiva local².

Correspondencia

Email: jrozanec@cas.austral.edu.ar

METÁSTASIS ASINCRÓNICA

Similar al caso anterior, pueden aparecer metástasis posterior a la resección del tumor primario, inclusive luego de 20 años de tratado el tumor inicial. Cuando la metástasis es única y técnicamente resecable, lo indicado es la cirugía.

Kavolius y colaboradores³, en su estudio sobre 278 resecciones metastásicas, refirieron que la sobrevida a 5 años luego de una primera recurrencia, siempre y cuando la resección fuera completa (R0), era del 44%. Si la resección era incompleta (R1), la sobrevida a 5 años descendía al 14%, similar a los casos en que se llevó a cabo un tratamiento conservador, donde la sobrevida era del 11%. Pero llamativamente, si había una segunda recurrencia metastásica luego de la resección completa de la primera e inclusive una tercera con resecciones completas, la sobrevida a 5 años oscilaba entre el 46% y el 44%.

En un trabajo más reciente sobre 178 metastasectomías⁴ se concluyó que la resección metastásica completa resultó ser un factor independiente de sobrevida (30 meses versus 14 meses; $p=0,02$).

En una revisión de la Clínica Mayo⁵, se determinó que la metastasectomía completa se asoció a una significativa prolongación de la sobrevida media cáncer-específica (SMCE) (4,8 años versus 1,3 años; $p<0,001$). Además, se determinó que si las metástasis eran solamente pulmonares, la SMCE a 5 años con resección completa era del 73,6% y solamente del 19% si la resección era incompleta ($p<0,001$), y que también hubo una ventaja en la SMCE con la resección completa de metástasis en pacientes con metástasis extrapulmonares, siendo la SMCE a 5 años del 32,5% si la resección era completa versus el 12,4% si la resección era incompleta ($p<0,001$). En el análisis multivariado de datos, realizar una metastasectomía incompleta se asoció a un significativo aumento del riesgo de muerte por cáncer renal (cociente de riesgo [hazard ratio, HR]=2,91; intervalo de confianza [IC] 95%: 2,17-3,90; $p<0,001$).

También el grupo de la Universidad de Múnich⁶ arribó a la conclusión que en el grupo de pacientes metastasectomizados, la sobrevida global a 5 años fue significativamente mayor que en el grupo control: 57,8% ($\pm 5,9$) versus 35,3% ($\pm 9,2$), respectivamente ($p<0,001$).

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis⁷ se evaluó a 2.267 pacientes, 958 con metastasectomía completa y 1.309 con metastasectomía incompleta. La sobrevida global media con resección completa fue de 36,5-142 meses y con resección incompleta fue de 8,4-27 meses (HR=2,37; IC 95%: 2,03-2,87; $p<0,001$). Los autores concluyeron que la resección quirúrgica completa se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa, aumentando la sobrevida global del paciente.

El interrogante que se formula, entonces, es si luego de la resección metastásica, el paciente debiera o no recibir un tratamiento adyuvante.

Jacobsohn y Wood⁸ del MD Anderson Cancer Center, en un trabajo clásico, concluyeron que la adyuvancia posterior a metastasectomía no aumentaba la sobrevida de los pacientes, pero se debe tomar en consideración que en este estudio se utilizó inmunoterapia.

Dos estudios prospectivos, randomizados y multicéntricos pretenden dar respuesta a este interrogante: el RESORT TRIAL 2012-000708, que estudia la eficacia de sorafenib en pacientes con cáncer avanzado de riñón luego de la resección de metástasis y que se encuentra reclutando pacientes; y el E2810 del National Cancer Institute (NCI), de fase III y a doble ciego, que evalúa pazopanib adyuvante versus placebo en cáncer renal metastásico, con metástasis reseca completamente, del que se estima tener resultados en 2022.

El interrogante acerca de la adyuvancia puede formularse también en los pacientes localmente avanzados o con altas probabilidades de recidiva, como, por ejemplo, los pT3, tumores de alto grado o N+.

Hubo dos estudios prospectivos y randomizados, a doble ciego, de fase III, que no demostraron ventajas (PROTECT⁹ con pazopanib y ASSURE¹⁰ con sunitinib o sorafenib), mientras que el estudio S-TRAC¹¹, con un año de sunitinib adyuvante, demostró una ventaja versus placebo en la prolongación del tiempo libre de enfermedad, con lo cual la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso adyuvante de este fármaco en diciembre de 2017. Es de señalar que no se demostró un aumento de la sobrevida de los pacientes, y sí existió toxicidad.

Escudier señaló que la selección del paciente es crucial, por lo que el beneficio puede esperarse en pacientes con

carcinoma de células claras de alto riesgo, buen estado general y que puedan tolerar dosis plenas efectivas.

En 2018 *Genitourinary Cancers Symposium* (ASCO GU 2018), llevado a cabo en el mes de febrero en San Francisco, se presentó un trabajo en curso de fase III, que comparó nivolumab versus observación posterior a nefrectomía, cuyos resultados podrían abrir un nuevo horizonte en el tratamiento de estos tumores.

METÁSTASIS DE INICIO

El grupo de pacientes que se presentan de inicio con metástasis es cada vez menos numeroso, representando actualmente en EE. UU. solamente el 17% de las formas de presentación¹². La sobrevida de estos pacientes evaluada a 5 años aumentó de 7,3% a 12,3% (87%) al comparar el período 1992-1995 y el período 2004-2010 (*National Comprehensive Cancer Network* [NCCN] 2016).

El primer trabajo que comparó el uso de interferón alfa versus interferón más nefrectomía en pacientes con metástasis, ya presentaba un claro beneficio a favor de la nefrectomía citorrreductiva, no solo por el control local de la enfermedad, sino en términos de sobrevida de los pacientes (sobrevida media: 17 meses versus 7 meses; HR=0,54). Sus autores, Mickisch y colaboradores¹³, señalaron que los pacientes más beneficiados fueron aquellos que presentaban un buen *performance status* (PS).

La publicación posterior de Flanigan y colaboradores del estudio SWOG-8949¹⁴ también corroboró que los pacientes más beneficiados fueron aquellos con un puntaje *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0. En una publicación posterior, Flanigan¹⁵ detalló el beneficio principalmente para pacientes con metástasis pulmonar única o metástasis solamente pulmonares, con tumores de bajo grado, en pacientes sintomáticos, pero con buen PS.

En el año 2007 se publica el trabajo pivotal de Motzer y colaboradores¹⁶, que demostró una superioridad franca de sunitinib sobre interferón alfa en pacientes metastásicos, medido en progresión libre de enfermedad: 11 meses versus 5 meses (HR=0,42), respuestas objetivas: 31% versus 6% ($p<0,001$) y mejor calidad de vida ($p<0,001$). Por lo anterior, surgió la siguiente inquietud: si es que todavía siguen vigentes las ventajas de la nefrectomía citorrreductiva en la era de las terapias de blanco molecular.

La primera respuesta surgió del trabajo de Choueiri y colaboradores¹⁷, que estudió el impacto de la nefrectomía citorrreductiva con las terapias target, observando un franco beneficio en la combinación de ambas, con una sobrevida media de 19,8 meses versus 9,4 meses (HR=0,44; IC 95%: 0,32-0,59; $p<0,01$). Cuando se analizaron las curvas de Kaplan-Meier de sobrevida, se observó una diferencia significativa en los pacientes que presentaban un puntaje en la escala de Karnofsky mayor a 80, y se concluyó que la nefrectomía citorrreductiva estaba asociada como un factor independiente a una mejora en la sobrevida global en pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con terapias de blanco molecular, principalmente si se ajustaba a factores pronóstico. Asimismo, los autores de este estudio agregaron que el beneficio parecía ser escaso en pacientes con factores pronóstico adversos y mal PS.

Una revisión sistemática y metaanálisis reciente¹⁸ concluyó que la cirugía citorrreductiva fue efectiva mejorando la sobrevida global en pacientes con cáncer renal metastásico bajo terapias target, en comparación con la no intervención.

DISCUSIÓN

Se plantearon estudios prospectivos y randomizados para responder en forma más significativa acerca de la necesidad o no de la nefrectomía citorrreductiva y también respecto del momento en que es conveniente realizarla.

En el estudio CARMENA, los pacientes fueron randomizados en dos brazos, cirugía más sunitinib o sunitinib solo. Luego de comenzar el reclutamiento en Francia, que fue más lento de lo esperado, el estudio CARMENA inició su reclutamiento en el Reino Unido, cerrando en 2014 con solamente 14 pacientes incluidos en 4 años. Se estima que este estudio podría finalizar en el presente año, 6 años más tarde de lo planificado.

En el estudio SURTIME, por su parte, se randomizó a los pacientes en dos brazos: uno, donde se realizaba la nefrectomía y luego se administraba sunitinib; y el otro, donde se administraba sunitinib y luego se efectuaba la nefrectomía. El reclutamiento cerró en el 2016. Recibió críticas, ya que se administraron 3 ciclos de sunitinib en vez de 6, que era lo planificado, y hubo un bajo reclutamiento: 1,7 pacientes/centro/año, esperándose un bajo poder predictivo para mostrar diferencias en

sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Hubo una lectura de este estudio llevada a cabo por Axel Bex en ASCO GU 2018, donde señaló que existió ventaja en la sobrevida del grupo con cirugía diferida, siendo la misma clínicamente significativa (sobrevida media: 32,4 meses versus 15,1 meses; HR=0,57; IC 95%: 0,34-0,95; $p=0,032$), concluyendo que la estrategia preoperatoria expuso a más pacientes a mayor tiempo de terapia sistémica, siendo esto una estrategia segura y que identificó al 25% de pacientes resistentes a los inhibidores de la tirosina quinasa (tyrosine kinase inhibitors, TKI).

La *European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2017 recomienda la nefrectomía citorreductiva en pacientes con buen PS, con tumor primario de gran tamaño, con limitado número de metástasis y con síntomas del tumor primario, y no la recomienda en pacientes con mal PS. La *European Association of Urology* (EAU) hace especial consideración en que esta cirugía no sea recomendada en pacientes con alto número de metástasis y en tumores sarcomatoides.

CONCLUSIONES

- ♦ El único tratamiento curativo del cáncer renal es la cirugía. En las recidivas locales y metástasis, la cirugía sigue ocupando un lugar fundamental.
- ♦ El 20% al 40% de los pacientes operados desarrollará metástasis y un 20% se presentará de inicio con enfermedad metastásica.
- ♦ Las recurrencias locales, si no presentan enfermedad metastásica concomitante, deben tratarse quirúrgicamente.
- ♦ La metastasectomía secuencial, o de metástasis únicas o en más de un sitio (resecables), en pacientes con un buen estado general, puede aumentar la sobrevida global y controlar los síntomas locales.
- ♦ No se han demostrado beneficios en la sobrevida con terapias adyuvantes; sí en la progresión libre de enfermedad, pero a expensas de toxicidad.
- ♦ Podría haber novedades de los estudios en curso respecto de nivolumab o fármacos similares.
- ♦ La nefrectomía citorreductiva en pacientes metastásicos en la era de las terapias de blanco molecular aumenta la sobrevida en pacientes seleccionados.

- ♦ Parecería haber ventajas en efectuar una TBM y, de acuerdo con la respuesta y el estado general del paciente, plantear la cirugía.
- ♦ La correcta selección de los pacientes es clave para la evidencia del beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruno JJ 2nd, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*. 2006 May; 97 (5): 933-8.
2. Vitagliano G, Ameri C, Castillo O, Rozanec J. Laparoscopic resection of isolated fossa recurrence of renal cell carcinoma after open nephrectomy: report of 6 cases and literature review. [Artículo en inglés, español]. *Arch Esp Urol*. 2014 Apr; 67 (3): 277-83.
3. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun; 16 (6): 2261-6.
4. Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, Strada E, Sozzi F, Da Pozzo L, y cols. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl*. 2010; 9 (2): 162. [Abstract 450].
5. Alt AL, Bootjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011 Jul 1; 117 (13): 2873-82.
6. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, y cols. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Urol Suppl*. 2009 Apr; 181 (4): 498-9. [Abstract 1395].
7. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, y cols. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2017 Jan; 197 (1): 44-9.
8. Jacobsohn KM, Wood CG. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2006 Oct; 33 (5): 576-82.
9. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, y cols.; PROTECT investigators. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10; 35 (35): 3916-23.
10. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, y cols. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1; 3 (9): 1249-52.
11. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, y cols.; S-TRAC Investigators. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8; 375 (23): 2246-54.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan; 67 (1): 7-30.
13. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358 (9286): 966-70.
14. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, y cols. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6; 345 (23): 1655-9.
15. Flanigan RC. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cancer. *Curr Urol Rep*. 2003 Feb; 4 (1): 36-40.
16. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, y cols. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356 (2): 115-24.
17. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, y cols. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011 Jan; 185 (1): 60-6.
18. García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: a systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol*. 2018 Jan; 59 (1): 2-9.