

# Resultados oncológicos en cáncer de riñón con trombo en vena cava. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México

## *Oncological outcomes in renal cell carcinoma with inferior Vena Cava Tumor Thrombus. Experience of the Instituto Nacional de Cancerología, México.*

Enrique Omar Piñón Solís,<sup>1</sup> Miguel Ángel Jiménez Ríos,<sup>1</sup> Anna Scavuzzo,<sup>1</sup>  
Pedro Fernando Martínez Cervera,<sup>1</sup> Juan Carlos Aguilar Lima<sup>2</sup>

1- Instituto Nacional de Cancerología. Tlalpan. Ciudad de México. México.

2- Hospital de Trauma y emergencia Dr. Federico Abete. Pablo Nogués, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

### RESUMEN

Resultados oncológicos en cáncer de riñón con trombo en vena cava. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México

**Introducción:** El cáncer de riñón tiene una predisposición a la invasión vascular con formación de trombos tumorales en 10%. Se revisan los resultados oncológicos de la nefrectomía radical con trombectomía de la vena cava inferior (VCI) en la enfermedad localmente avanzada.

**Objetivo:** Reportar la experiencia en resultados oncológicos de la nefrectomía radical con trombectomía de VCI en la enfermedad localmente avanzada.

**Método:** Estudio retrospectivo del 2007 al 2018 en un solo centro. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de tumor renal y trombo en VCI T3b y T3c clínico, a los que se les realizó nefrectomía radical más trombectomía de VCI. Los objetivos primarios fueron la Supervivencia Cáncer Específica (SCE) y la Supervivencia Global (SG). El objetivo secundario el periodo de recurrencia las cuales se determinaron por la curva de Kaplan Meyer, y se utilizó la estadística descriptiva para las variables sociodemográficas, patológicas, radiológicas.

**Resultados:** De 952 pacientes con cirugías por cáncer renal, 36 presentaban trombo en VCI. Se excluyeron 3 por metástasis y 5 por pérdida del seguimiento. 8 presentaron trombo supradiaphragmático; 20, infradiaphragmático; ninguno recibió adyuvancia; 1 se embolizó antes de la cirugía. 2 cirugías utilizaron bomba extracorpórea y ninguna utilizó filtro de vena cava. La media de seguimiento fue de 29,5 meses, la media de SG fue de 78,6 meses, al igual que la SCE. En el seguimiento, la SG y la SCE fueron del 75% y, a 5 años, del 68%, con un tiempo a recurrencia de 67,4 meses.

**Conclusión:** La nefrectomía radical con trombectomía de VCI de morbilidad considerable condiciona la SG y la SCE. El manejo anestésico es primordial en estos casos, y se considera el tratamiento estándar en la enfermedad localmente avanzada.

**Palabras clave:** Cáncer de riñón, trombo tumoral, supervivencia global, vena cava inferior.

### ABSTRACT

Kidney cancer has a predisposition due to vascular invasion with formation of tumoral thrombus in 10%. The oncological results of radical nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy (IVC) in locally advanced disease are reviewed.

The aim of this study is to report experience in oncological results of radical nephrectomy with IVC thrombectomy in locally advanced disease.

**Material and methods:** Retrospective study between 2004 to 2019, in a single center, included patients with diagnosis of renal cell cancer and IVC thrombus, clinical T3b and T3c and who underwent radical nephrectomy and IVC thrombectomy. Primary end points were cancer specific survival (CSS) and overall survival (OS), secondary the recurrence time which were determined by Kaplan - Meyer curve and descriptive statistics were used for sociodemographic, pathological, radiological features.

**Results:** Of 952 kidney cancer surgery patients, 36 had IVC Thrombus, 3 were excluded due to metastasis and 5 were lost to follow up, 8 had supra diaphragmatic thrombus, 20 infra diaphragmatic, none received systemic therapy, 1 was embolized prior to surgery, 2 surgeries used arrest circulatory and none used a vena cava filter. Mean follow-up 29.5 months, mean OS was 78.6 months, as was CSS. OS and CSS were 75% at follow-up and 68% at 5 years, with a time to recurrence of 67.4 months.

**Conclusions:** Radical nephrectomy with IVC thrombectomy of high morbidity conditions OS and CSS, anesthetic management is essential in the management of these cases, and it is considered standard treatment in locally advanced disease.

**Keywords:** Renal Cell Carcinoma, Tumor Thrombus, Overall Survival, Inferior Vena Cava.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de células renales representa el 3% de las neoplasias genitourinarias, y el 10% presentan trombos tumorales en la vena cava. Los trombos tumorales se presentan en un 8-12% en la vena cava y en un 1-2% en la aurícula. Además, modifican el estadio tumoral, así como el pronóstico. Otras neoplasias malignas que producen trombos son tumores tales como el carcinoma adrenal o el hepatocarcinoma.<sup>1</sup>

La sintomatología más frecuente es el varicocele derecho y, en menor medida, el embolismo pulmonar, el edema de miembros pélvicos, la insuficiencia cardíaca congestiva y el síndrome de Budd-Chiari por trombosis de las venas suprahepáticas.<sup>1</sup>

El uso del ultrasonido para la enfermedad tumoral con trombo debajo de la vena hepática es sensible en un 68%, y el uso de la angiotomografía confiere una sensibilidad del 93% y una especificidad del 80%. La resonancia magnética se ha considerado el gold standard por su sensibilidad del 100%.<sup>2</sup>

El manejo del trombo tumoral por cáncer de riñón es multidisciplinario, requiere del apoyo de cirujano vascular y del cirujano cardiorácico para el abordaje de la esternotomía y del arresto circulatorio con apoyo de bomba extracorpórea.<sup>3,4</sup>

La cirugía del trombo tumoral presenta un 70-80% de complicaciones perioperatorias y una mortalidad del 15%. La cirugía es más compleja y tiene más morbilidad entre más extenso hacia la aurícula se encuentre el trombo tumoral.<sup>5</sup>

Algunos grupos han defendido la embolización arterial preoperatoria de rutina del riñón para disminuir el tamaño del tumor, pero no es una práctica habitual.<sup>6</sup> Se debe evitar la colocación de filtro de vena cava inferior, porque puede convertir la cirugía en algo difícil de realizar, ya que el trombo tumoral puede incorporarse en el filtro, lo que hace que la eliminación del filtro y del trombo sea difícil. En varias series, se ha documentado que el filtro de vena cava fue difícil de retirar en algunos pacientes.<sup>7</sup> Existe presencia de trombosis venosa asociada al trombo, por lo cual se ha recomendado la anticoagulación.<sup>8</sup> La quimioterapia y la neoadyuvancia tradicionales son ineficaces, y estudios con terapia blanco no han

concluido en resultados positivos para disminuir el nivel del trombo tumoral y así realizar una cirugía más permisiva.<sup>9-11</sup>

Se considera que la formación de trombos tumorales es un factor pronóstico adverso de supervivencia y recurrencia.<sup>12</sup>

Existe controversia con respecto a la presencia del nivel de trombo a través del diafragma, esto no se asocia con un aumento de la diseminación o persistencia de enfermedad metastásica.<sup>13,14</sup> Sin embargo, se han descrito series contrarias, en las que el nivel de la afectación a través del diafragma representa peor pronóstico, así como la infiltración a la pared de la vena cava, lo que condiciona a realizar resecciones amplias de segmentos vasculares en bloques.<sup>2</sup> Rodríguez Faba ha descrito el factor pronóstico desfavorable de la invasión muscular microscópica.<sup>15</sup> Las comorbilidades se han considerado un factor importante en el pronóstico, un índice de Charlson de más de 3 confiere doble probabilidad de mortalidad cáncer específica.<sup>16</sup>

La resección incompleta del trombo tumoral condiciona también el pronóstico. Si existe resección completa, la supervivencia a 5 años es de más del 50%, pero, si es incompleta, se reduce al 10%. En la enfermedad metastásica, la citorreducción mejora los síntomas y la supervivencia de manera global.<sup>11</sup> Por tal motivo, se han considerado como características pronósticas adversas la extensión perinéfrica, el compromiso de los ganglios, las resecciones incompletas y la invasión de la pared de la vena cava.<sup>17</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, apoyado en la estadística descriptiva, posterior a la aprobación del comité de ética del centro hospitalario. Analizando la base de datos institucional, se incluyeron pacientes con diagnóstico de tumor renal y trombo en VCI T3b y T3c clínico, de acuerdo con la AJCC, diagnosticado mediante angiorresonancia, a los cuales se realizó nefrectomía radical más trombectomía de VCI de enero de 2007 a enero de 2018. Se clasificaron de acuerdo con la clasificación de Neves-Zincke y se excluyeron los T3a, así como los que presentaron metástasis al momento del diagnóstico.

Se determinaron factores demográficos e histológicos, la Supervivencia Global (SG), la Supervivencia Cáncer Específica (SCE) y el periodo de recurrencia. Luego se integraron los datos en el SPSS® Statistics 23.0 y se utilizó la curva de Kaplan Meyer para determinar la supervivencia y la recurrencia y para las frecuencias con estadística descriptiva.

## RESULTADOS

Se analizaron 952 cirugías por cáncer renal en el Instituto Nacional de Cancerología. A 36 pacientes se les realizó trombectomía de vena cava inferior, se excluyeron 3 por enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y 5 por pérdida del seguimiento.

La media en cuanto a la edad fue de 58,3 años. El riñón más frecuente fue el derecho; hubo 2 T3 clínico y 26 T3b clínico; ninguno recibió adyuvancia; a 1 se le realizó embolización de la arteria renal preoperatoriamente. En 2 se utilizó bomba extracorpórea y a ninguno se le colocó filtro de vena cava, tampoco en ninguno se utilizó el ultrasonido transesofágico. Las características demográficas, patológicas y radiológicas se describen en la Tabla 1.

La resección completa del trombo tumoral se presentó en el 75% de los casos. El 14,3% presentó algún tipo de complicación, una complicación mortal se presentó en un paciente (Tabla 1).

La media en el seguimiento global fue de 55,5 meses, la recurrencia se presentó en un 25% de los casos; la recurrencia local fue la más frecuente (25%), con una media a la aparición de la recurrencia de 67,4 meses (Tabla 2 , Tabla 3 , Gráfica 1).

La SG fue del 85,7% y la SCE, del 89,3%, con una SG a 5 años del 68%. La media de SG fue de 78,6 meses y la SCE, de 93 meses (Tabla 3, Gráfica 2).

## DISCUSIÓN

Existen diversas clasificaciones para definir el nivel del trombo tumoral, de acuerdo con su nivel con respecto al diafragma (Giulani et al.), Cleveland Clinic y Neves-Zincke, nosotros utilizamos la clasificación de Neves-Zincke.<sup>18</sup>

Figura 1: Sobrevida global

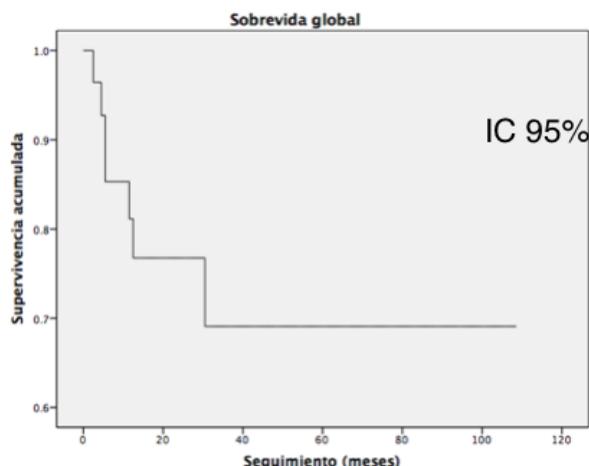
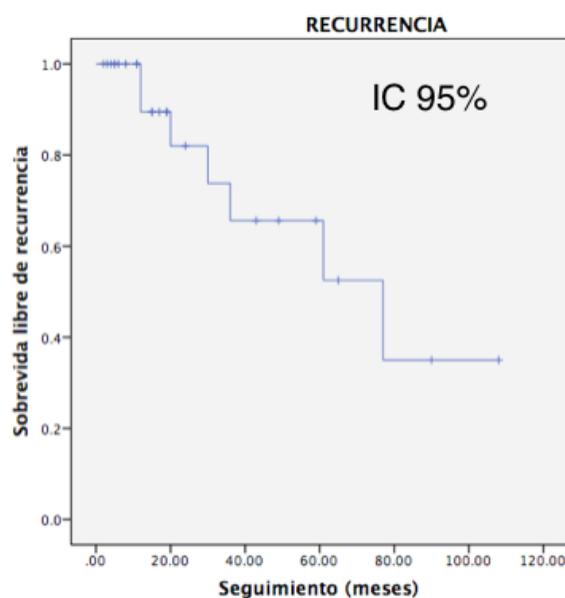


Figura 2: Recurrencia



Los reportes de esta patología son heterogéneos en sus criterios de inclusión (ver Tabla 4). En un estudio de Nesbit et al. se incluyeron pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, la mayoría, con una SG y una SCE de 5 años. De igual manera, en la Universidad de Duke determinaron la supervivencia global integrando pacientes que presentaban metástasis al momento del diagnóstico. En este estudio, el pronóstico fue determinado por el estadio patológico y por la presencia de invasión a la pared de la vena cava inferior, pero no por el nivel de extensión del trombo tumoral a través del diafragma.<sup>18,19</sup>

**Tabla 1:** Se muestra las características demográficas del grupo de estudio (N=28)

		N=28	57,1
	Sexo		
Hombre		16	57,1
Mujer		12	42,9
	Lado		
Derecho		22	78,6
Izquierdo		6	21,4
	Necrosis Tumoral		
Si		4	14,3
No		24	85,7
	Invasión Linfovascular		
Si		10	35,7
No		18	64,3
	Karnovsky		
50		1	3,6
80		2	7,1
90		2	7,1
100		23	82,1
	Tipo Histológico		
Células claras		28	100
	T. Patológico		
T3b		20	71,5
T3c		8	28,5
T4		0	0
	Elementos sarcomatoide		
Si		5	17,9
No		23	82,1
	Grado nuclear		
G1		0	0
G2		7	25
G3		13	46,4
G4		8	28,6
	Complicaciones		
si		4	14,3
no		24	85,7
	Resección		
Completa		21	75
Incompleta		7	25
	Clavien - Dindo		
5		1	2,8
	Nivel de Trombo		
Nivel 1		1	3,6
Nivel 2		19	67,9
Nivel 3		6	21,4
Nivel 4		2	7,1
	Sitio de recurrencia		
Ganglionar		3	
Higado		2	
Adrenal		1	
Retroperitoneo		1	

**Tabla 2:** Se presentan las medias y los valores mínimos y máximos de las variables cuantitativas

	Media	Min. - Max.
Edad (años)	58,3	29-27
Tamaño tumoral (cm)	11,75	3-25
Seguimiento a meses	29,5 meses	2-108

**Tabla 3:** Se presentan las medias y los valores mínimos y máximos de las variables cuantitativas

	Media	Min. - Max.
Media de recurrencia	67.43	46,8 - 88 meses
Medida recurrencia	Mediana 77 meses	30,5 - 12,4
Seguimiento a meses	55.5 meses	2 - 109
Medidas de supervivencia global	78.6 meses	
Media de supervivencia cáncer específica	93 meses	
Mortalidad	7	25%

**Tabla 4:** Características de los estudios incluidos

Estudio, país, año	N	Supervivencia Global (SG)	Mortalidad perioperatoria	Metástasis al seguimiento	Seguimiento	Características
Neves-Zincke Mayo Clínic, EUA, 1987	54	68%	9,3%	SI	NR	Extensión de tumor a la VCI no afecta SG en resecciones incompletas 17% SG
Hatcher P.A. Duke, University, EUA, 1991	44	42%	6,8%	SI	9,9 años	Pronóstico determinado por estadio patológico, infiltración a la pared de la VCI
Nesbit J.C, Cleve- land Clinic, EUA, 1997	37	33,6%	2,7%	SI	84 meses	SG en pacientes que no presentaron metástasis del 45%
Moinzadeh A. EUA 2004	153	29%	NR	SI	221 meses	La SG fue determinada por el nivel del trombo tumoral (Nivel III)
Piñón - Solís E.O. México 2019	28	68%	2,8%	NO	108 meses	Determinó supervivencia cáncer específica y tiempo de recurrencia 67,4 meses

Neves y Zincke analizaron, en 54 pacientes, la mortalidad operatoria (9,3%) y concluyeron que la extensión de la vena cava no afecta la supervivencia. Sin embargo, incluyeron pacientes con metástasis al diagnóstico, lo cual condicionaría su pronóstico de supervivencia.<sup>18,19</sup>

Kirkali y Van Poppel describieron que los trombos más extensos son más propensos a recurrir, pero esto no impacta en la supervivencia global. Otros autores subdividen de acuerdo con la extensión del trombo tumoral, y así determinan la supervivencia.

La recurrencia local es de 1-37%, la recidiva loco-regional a ganglios linfáticos o la enfermedad metastásica es del 1,2%, aunque este es un fenómeno raro. Si la recidiva local no recibe tratamiento, la SG a 5 años es menor del 20%, con una mediana de supervivencia de entre 6-12 meses.<sup>14,20</sup> La recurrencia depende de la agresividad del tumor, del grado nuclear y de la presencia de patrón rabdoide.<sup>20</sup> Estos pacientes presentan alto riesgo de recurrencia incluso después de la eliminación completa del trombo tumoral.<sup>14</sup>

En un estudio, el tiempo desde la nefrectomía radical hasta la recidiva local fue de 19 meses (5-38,8 meses) tras la nefrectomía radical. 62 pacientes (60,8%) fueron pT3 y 4 (19,6%) fueron T1; la localización más frecuente fue la fosa renal, los ganglios linfáticos y la glándula adrenal.<sup>20,21</sup>

Dada la poca frecuencia de la enfermedad, la evidencia es escasa. En los centros hospitalarios, el volumen de casos se ha subdividido considerado la cantidad de este tipo de cirugías en bajo, medio o alto volumen, y esto incluso influye en la SG. Nos encontramos ante un desafío en la urología. La extirpación exitosa mejora las tasas de supervivencia en más del 50%. La evaluación preoperatoria cuidadosa es importante, sobre todo en los pacientes que se someten a derivación extracorpórea.<sup>5,22</sup> Al realizar la revisión de las series más detalladas y completas, se observa que, en nuestro centro hospitalario, presentan SG y mortalidad perioperatoria similares. Una

ventaja del estudio fue determinar el porcentaje de recurrencia, su desventaja principal fue no subdividir y determinar los factores que influyeran y tuvieran predicción en la recurrencia y en la supervivencia.

## CONCLUSIONES

El tratamiento quirúrgico del trombo tumoral por cáncer de células renales requiere del abordaje multidisciplinario. Es necesario individualizar cada caso. La invasión de la vena cava confiere alta complejidad quirúrgica y es de peor pronóstico; la extirpación exitosa mejora las tasas de supervivencia a largo plazo en un 50% y, a mayor nivel del trombo, mayor es la probabilidad de recurrencia.

Se considera que la cirugía tiene una morbilidad considerable, que condiciona la supervivencia global y cáncer específica; sin embargo, continua siendo el tratamiento estándar de la enfermedad localmente avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic review of surgical management of non-metastatic renal cell carcinoma with vena caval thrombus. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):265-80.
2. Kostibas MP, Arora V, Gorin MA, et al. Defining the role of intraoperative transesophageal echocardiography during radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy for renal cell carcinoma. *Urology.* 2017;107:161-165.
3. Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int.* 2006;98(2):289-297. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06272.x
4. Orihashi K, Sueda T, Usui T, Shigeta M. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J.* 2008 Jul;72(7):1175-7.
5. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol.* 2007;52(3):658-662.
6. Chan A, Abel EJ, Carrasco A, Zainfeld DE, Ifokwe, JI, Vaporciyan AA, Wood CG. Impact of preoperative renal artery embolization on surgical outcomes and overall survival in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava thrombus. *J Urol.* 2011;185(4s):e707-e708. doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.2092
7. Grasso M, Blanco S, Segramora V, Grasso EC, Leni D, Conti GM. Optional caval filter in kidney cancer patients with tumor thrombus level I and II. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(1):74-78.
8. Gershman B, Leibovich BC. Assessing the evidence for the surgical management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus: room to grow. *Eur Urol.* 2016;70(2):281-282.
9. Grassi P, Verzoni E, Procopio G. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma: in the long run will we get the same answers? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16:803-4.

10. Ouzaid I, Bensalah K. Results of the first trial assessing adjuvant tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma do not reASSURE. *Eur Urol* 2015;68:542-3.
11. Gaudino M, Lau C, Cammertoni F, et al. Surgical Treatment of Renal Cell Carcinoma With Caval Involvement: A Systematic Review of the Literature. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):1213-1221.
12. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gunham M, Hull GW, Chaudhary UB. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*. 2003 Jan;61(1):89-92.
13. Hallscheidt, P. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo*, 2006;178: 391.
14. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*. 1991. 145(1):20-23.
15. Rodriguez Faba O, Linares E, Tilki D, et al. Impact of microscopic wall invasion of the renal vein or inferior vena cava on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: a multi-institutional analysis from the international renal cell carcinoma-venous thrombus consortium. *Eur Urol Focus*. 2018;4(3):435-441.
16. Caño-Velasco J, Herranz-Amo F, Barbas-Bernardos G, et al. Postsurgical complications in patients with renal tumours with venous thrombosis treated with surgery. *Actas Urol Esp*. 2018;42(8):531-537.
17. Kim SP, Crispen PL, Thompson RH, et al. Assessment of the pathologic inclusion criteria from contemporary adjuvant clinical trials for predicting disease progression after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012;118(18):4412-4420.
18. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*. 1987;59(5):390-395.
19. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):598-601.
20. Abel EJ, Margulis V, Bauman TM, et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus: a contemporary multi-centre analysis. *BJU Int*. 2016;117(6B):E87-E94.
21. Morita Y, Ayabe K, Nurok M, Young J. Perioperative anesthetic management for renal cell carcinoma with vena caval thrombus extending into the right atrium: case series. *J Clin Anesth*. 2017;36:39-46.
22. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, Walsh GL, Schrupp DS, Swanson DA, Pisters LL, Willis KD, Putnam JB Jr. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg*. 1997 Jun;63(6):1592-600.
23. Kim HL, Zisman A, Han K, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol*. 2004;171:588-91.