



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**SUPERVIVENCIA Y MORBILIDAD ASOCIADA A METASTASECTOMÍA
PULMONAR EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL:
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**TESIS PRESENTADA POR
ÁNGEL OMAR CASTILLO VEGA
PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

SUPERVIVENCIA Y MORBILIDAD ASOCIADA A METASTASECTOMÍA
PULMONAR EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL:
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS
DIRECTOR DE DOCENCIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ
ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA TORACICA ONCOLOGICA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
4. JUSTIFICACIÓN.....	18
5. METODOLOGÍA.....	22
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
7. RESULTADOS.....	26
8. DISCUSIÓN.....	31
9. CONCLUSIONES.....	33
10. BIBLIOGRAFÍA.....	33

MARCO TEÓRICO

Generalidades del Cáncer Renal

El carcinoma de células renales de células claras (ccRCC) es un grupo morfológicamente heterogéneo de neoplasias malignas compuestas por células con citoplasma claro o eosinofílico. Aproximadamente el 85% de los tumores renales son carcinoma de células renales, y aproximadamente el 65 - 70% de los estos tienen una histología de células claras (ccRCC). Otros tipos de células menos comunes incluyen papilar, cromóforo, translocación y tumores del conducto de Bellini (colector conducto). El carcinoma medular renal es un RCC raro y agresivo que surge casi exclusivamente en pacientes con rasgo de células falciformes positivo. Se estiman 79, 000 diagnosticados con cánceres de riñón y pelvis renal y 13.920 morirán de la enfermedad en los Estados Unidos en 2022.^{1,3}

La tasa de casos nuevos de cáncer de riñón y pelvis renal fue de 17,3 por 100.000 hombres y mujeres por año. La tasa de mortalidad fue de 3,6 por 100.000 hombres y mujeres por año de 2015-2019. Aproximadamente el 1.8 por ciento de los hombres y las mujeres serán diagnosticados con cáncer de riñón y de pelvis renal en algún momento de su vida, según los datos de 2017-2019. El carcinoma de células renales (CCR) comprende aproximadamente 4.1% de todos los cánceres nuevos, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 65 años.^{2,3}

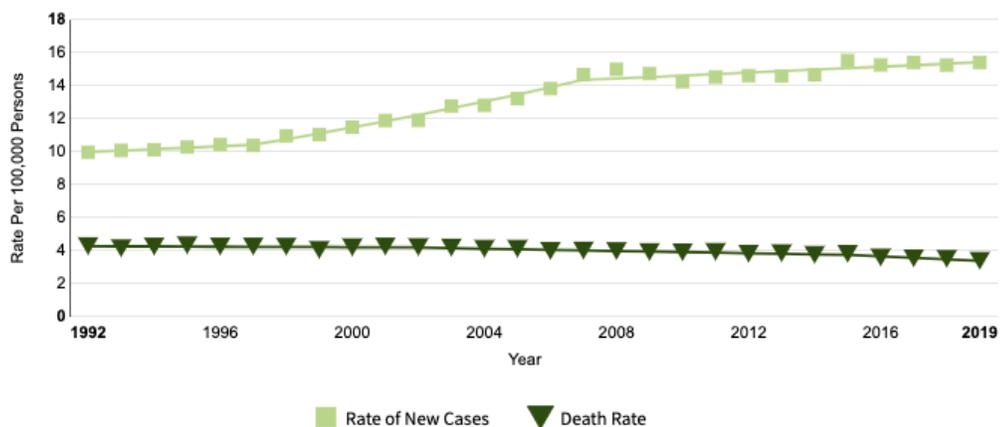
Se estudiaron los factores de supervivencia de 86 pacientes con carcinoma metastásico de células renales mediante análisis informático. La supervivencia acumulada fue del 53 % a los 6 meses, del 43 % al año, del 26 % a los 2 años y del 13 % a los 5 años. La supervivencia se vio influida favorablemente por el confinamiento de las metástasis en los pulmones, por la ausencia de recurrencia local o persistencia del tumor y por un intervalo más largo sin enfermedad después de la extirpación del tumor primario.^{2,4}

Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer

At a Glance

Estimated New Cases in 2022	79,000
% of All New Cancer Cases	4.1%
Estimated Deaths in 2022	13,920
% of All Cancer Deaths	2.3%

5-Year Relative Survival
76.5%
2012-2018



El tratamiento médico mejoró la supervivencia durante el primer año después del diagnóstico de metástasis, pero no se observó una regresión objetiva del tumor. La escisión de los focos metastásicos mejoró significativamente la supervivencia hasta por 5 años ($p < 0,05$ y $p < 0,02$), después de lo cual la mayoría de los pacientes fallecieron por recurrencia. La nefrectomía paliativa o complementaria en pacientes con metástasis se asoció con una tasa de mortalidad del 6 por ciento, pero aumentó la supervivencia en comparación con otros pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico de carcinoma renal que no se sometieron a nefrectomía. Esta diferencia se debió a la selección de pacientes y la supervivencia de los que se sometieron a nefrectomía adjunta no fue mayor que la de la población del estudio en su conjunto. Sin embargo, según los factores que se asociaron con una mejor supervivencia, la nefrectomía paliativa puede ser beneficiosa cuando hay un número limitado de metástasis tratables mediante escisión o radioterapia, cuando existe una terapia sistémica eficaz o cuando el tumor primario produce síntomas graves.^{4,5}

Cáncer Renal Metastásico

Alrededor del 20 % al 30 % de los pacientes con CCR tienen metástasis cuando se les diagnostica, y el 20 % al 40 % de aquellos con enfermedad avanzada localizada progresarán a enfermedad metastásica. El órgano más comúnmente afectado en mRCC son los pulmones.⁵

Metastasectomía Pulmonar en Cáncer Renal

La operación como único tratamiento de la enfermedad metastásica limitada al pulmón ahora se recomienda en aquellos casos en los que otros métodos de tratamiento no alcanzan la eficacia probada de la resección. Hemos encontrado que ni la enfermedad, el intervalo libre ni el número de metástasis por sí mismos determinan la supervivencia.⁶

Se ha informado que la duplicación del tiempo de metástasis pulmonares es directamente proporcional a la supervivencia. Sin embargo, se han planteado varios problemas: la relación de la cinética del tiempo de duplicación con el tamaño del tumor y la tasa de crecimiento; la relación entre el tiempo de duplicación y las tendencias de metástasis; y el hecho de que el tiempo de duplicación está relacionado con el tamaño del tumor en la primera medición. Pensamos que si toda enfermedad metastásica se puede resear quirúrgicamente, especialmente porque ninguna otra modalidad de tratamiento ha demostrado su eficacia, la mortalidad operatoria del 1% hace factible ofrecer la operación como alternativa incluso con un

tiempo de duplicación tumoral corto. Se ha demostrado que la resección quirúrgica para las metástasis limitadas al pulmón de un sarcoma primario o carcinoma que surge en otra parte del cuerpo es eficaz. Con el inicio de la quimioterapia mejorada, la reacción inicial fue reemplazar completamente la intervención quirúrgica como modalidad de tratamiento. Se demostró que esto no era factible en muchos casos. Ahora creemos que la operación sigue siendo el método principal de tratamiento en la mayoría de los casos, pero asume un nuevo papel en los tumores que responden a nuevos regímenes quimioterapéuticos.⁷

Un estudio retrospectivo de Kanzaki et al. de 25 años de experiencia se valoró los detalles del tratamiento y el resultado de los pacientes con metástasis pulmonares recurrentes después de la primera resección pulmonar y la importancia de la resección repetida. Concluyendo que la resección quirúrgica de metástasis pulmonares de CCR proporciona un resultado favorable en pacientes seleccionados. El análisis multivariado identificó el intervalo libre de enfermedad (> 2 años) y la integridad de la resección como factores pronósticos significativos para la supervivencia después de la metastasectomía pulmonar. La resección pulmonar repetida para el CCR metastásico es un procedimiento seguro que proporciona resultados satisfactorios para el paciente. La supervivencia global a 5 años de 105 pacientes de resección curativa de metástasis pulmonares fue del 40%. También han encontrado factores pronósticos dependientes significativos, es decir, resección completa, tamaño metastásico de menos de 4 cm de diámetro y ganglios linfáticos libres de tumor en el momento de la cirugía primaria.⁸

En un estudio prospectivo, Welter S colaboradores, analizaron de manera prospectiva los cortes histológicos de metástasis pulmonares y tinciones de hematoxilina-eosina, clasificando según su patrón de infiltración de tejido pulmonar. De 183 pacientes, se extrajeron 412 muestras de pulmón, que contenían 459 metástasis pulmonares. Se encontró que el 58% de todas las lesiones tenían signos microscópicos de diseminación local agresiva. Las metástasis mostraron patrones histológicos específicos de crecimiento local: el sarcoma se asoció con infiltración pleural; metástasis colorrectales con diseminación intersticial y diseminación aerogénica de grupos de células cancerosas flotantes; y melanoma con crecimiento perivascular y con afectación de vasos linfáticos.^{7,9}

Los patrones agresivos de crecimiento tenían una probabilidad creciente de alrededor del 3% por cada milímetro adicional de diámetro de metástasis. La recurrencia intrapulmonar local fue significativamente más frecuente en asociación con el crecimiento intersticial y la penetración pleural, así como con márgenes de seguridad <7 mm. Aproximadamente el 40% de todas las metástasis pulmonares tienen una superficie lisa y pueden ser reseadas con márgenes pequeños. Las características de crecimiento dentro del pulmón difieren con el subtipo histológico y los márgenes de seguridad generalmente deberían aumentar con el tamaño de la metástasis.⁹

Se observó una supervivencia significativamente más prolongada mediante el análisis multivariante en pacientes con resección pulmonar completa (R0), con una supervivencia a los 5 años del 39,9 % y una mediana de supervivencia de 46,6

meses en correlación con los pacientes con resección incompleta (supervivencia a los 5 años 0 %, mediana de supervivencia 13,3 meses). En el análisis multivariante, los pacientes con metástasis sincrónicas tuvieron un pronóstico significativamente peor en correlación con los pacientes con metástasis metacrónicas. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con resección curativa con metástasis metacrónicas fue del 43,7 % frente al 0 % para las metástasis sincrónicas, respectivamente. En pacientes con metástasis solitaria y resección R0, observamos una supervivencia a los 5 años del 49%, mientras que la tasa fue del 23% en pacientes con más de una metástasis. Al establecer grupos pronósticos como sugiere el Registro Internacional en base a los factores de riesgo intervalo libre de enfermedad, número de metástasis y resección completa el grupo con mejor pronóstico mostró una supervivencia a los 5 años del 52% (mediana de supervivencia 75,2 meses).¹⁰

En 175 casos (87 %), se logró la resección curativa de las metástasis pulmonares, con una mediana de supervivencia de 43 meses. El análisis multivariado reveló metastasectomía completa (R0), tamaño de metástasis de 3 cm, estado ganglionar positivo del tumor primario, metástasis sincrónicas, infiltración pleural y ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos infiltrados por el tumor como factores pronósticos independientes para la supervivencia. Sobre la base de estos hallazgos, se estableció un nuevo sistema de puntuación (la puntuación de Munich) para predecir la supervivencia, que discrimina 3 grupos con riesgo bajo, intermedio y alto de malos resultados (mediana de supervivencia, 90, 31 y 14 meses, respectivamente, P 0,001).¹¹

De enero de 1986 a julio de 2001, 417 pacientes fueron diagnosticados con metástasis pulmonares de riñón carcinoma de células; 92 se sometieron a metastasectomía pulmonar. Mediana del intervalo libre de enfermedad después de la nefrectomía fue de 3,0 años. La mitad de los pacientes tenían 1 o 2 nodulos pulmonares; El 37% tenía 5 o más. Tamaño mediano (metástasis pulmonar) fue de 15 mm. La resección completa se obtuvo en 63 pacientes (68%). Veintinueve los pacientes recibieron inmunoterapia preoperatoria. Se utilizó un análisis de función de riesgo multivariable. El factor de riesgo más fuerte para la mortalidad relacionada con el tiempo fue la resección incompleta. La supervivencia fue del 8% para incompletos y del 45% para completos resección. Otros factores de riesgo incluyeron las siguientes variables continuas y ordinales: tamaño de nódulo más grande (p 0,0001), número creciente de ganglios linfáticos afectados (p 0,01), y disminución del volumen espiratorio forzado de 1 segundo preoperatorio (p 0,02). La inmunoterapia no mejoró supervivencia. Para los pacientes completamente resecados, el intervalo libre de enfermedad más corto fue un factor de riesgo (p 0,01). Menos nódulos pulmonares predijeron una mayor probabilidad de completa resección (p < 0,0001). Seguridad: No se produjeron muertes operativas. Nueve pacientes (10%) experimentaron un total de 12 complicaciones, con fuga de aire persistente y arritmia auricular que representan 5 (42%).¹²

La mayoría de los datos existen para las metástasis pulmonares, que son las metástasis más comunes del carcinoma de células renales. Grandes series de casos no comparativas que no se incluyeron en la revisión sistemática informaron una supervivencia a los 5 años de 37 a 54 % para metástasis pulmonares solitarias

u oligometastásicas completamente reseadas. Los análisis multivariados identificaron consistentemente un patrón de factores pronósticos (panel). Tener un mayor número de metástasis pulmonares extirpada, metástasis ganglionar mediastínica concomitante o resección incompletas asoció con una peor supervivencia a los 5 años de 0–24,4%. Además, un intervalo corto libre de enfermedad después de la nefrectomía o la metástasis sincrónica se asoció con un mal resultado, al igual que el tamaño de las metástasis pulmonares.¹³

Recientemente se han publicado nomogramas pronósticos, por lo que disponemos de herramientas para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, permitiéndonos detectar los casos con el mayor riesgo de recurrencia después de la metastasectomía. Aunque escasa, existe alguna evidencia de la efectividad de la terapia dirigida neoadyuvante antes de la metastasectomía; pero con un aumento de las complicaciones quirúrgicas por los efectos de estos nuevos fármacos en la cicatrización de los tejidos. Nuestro objetivo es responder a la pregunta: ¿Hay un papel para la terapia dirigida sistémica después del tratamiento quirúrgico para las metástasis del carcinoma de células renales? Hemos realizado una búsqueda en la base de datos Pubmed. Hasta donde sabemos, la evidencia es baja y se basa en informes de casos y series pequeñas de pacientes tratados con fármacos adyuvantes después de la terapia neoadyuvante más metastasectomía en casos de respuesta parcial al tratamiento sistémico inicial. A pesar de las limitaciones y el alto riesgo de sesgo, se han descrito resultados prometedores y casos con supervivencia a largo plazo con este abordaje.¹⁴

Dos ensayos clínicos en curso pueden responder a la pregunta que nos preocupa. Factores pronósticos: (1) la resección incompleta tiene un peor resultado (0-22 % de SG a los 5 años); (2) La presencia de múltiples metástasis. Más de 7 metástasis pulmonares tuvieron peor SG a 5 años (14,5 % frente a 46,8 % de aquellos con menos de 7 lesiones); (3) La presencia de ganglio mediastínico más metástasis pulmonares impactó en la supervivencia (19 meses de mediana de supervivencia frente a 102 meses); (4) Intervalo libre de enfermedad corto después de la nefrectomía; (5) Metástasis pulmonares sincrónicas (0 % de SG a 5 años en pacientes tratados con nefrectomía y metastasectomía); y (6) Tamaño de las metástasis, con 0,5 cm como límite establecido.^{15,16}

Se recomendó la terapia molecular dirigida para la terapia sistémica del cáncer de células renales (RCC) en el RCC directrices, pero estas directrices no abordan el orden de administración de los múltiples agentes actualmente disponibles. Ahí son varios los aspectos que aún se desconocen respecto a la óptima orden de administración y combinación de moléculas dirigidas drogas. Hasta que la secuencia de tratamiento óptima sea determinada por ensayos clínicos, se requiere la individualización del tratamiento para cada paciente en función de las características del paciente y de la enfermedad. Nosotros aquí investigar 12 casos de pacientes con CCR que recibieron axitinib. Axitinib se utilizó como fármaco de primera línea en 4 casos, de segunda línea en 5 casos, de tercera línea en 1 caso y como fármaco de cuarta línea en 2 casos. Se observó respuesta parcial (RP) en 4 casos (30%) y estable enfermedad en 4 casos (30%) durante el tratamiento con axitinib, con una tasa de respuesta global del 60%. La duración de la PR varió de 6

a 19 meses. Basado en nuestros casos, axitinib exhibió razonable eficacia terapéutica como tratamiento de primera y segunda línea. Sin embargo, se requieren más casos para sacar conclusiones firmes.¹⁷

En general, los pacientes que serían candidatos para la nefrectomía citorreductora (CN) antes de la terapia sistémica según la NCCN son pacientes con un estado funcional excelente y sin metástasis cerebrales. A los pacientes con enfermedad metastásica que presentan hematuria o un tumor primario sintomático se les debe ofrecer una nefrectomía paliativa si son candidatos quirúrgicos. Con respecto al CCR de células no claras, la NCCN y la Asociación Europea de Urología (EAU) no hacen recomendaciones específicas para la CN.¹⁸

Dos ensayos aleatorios publicados en 2001 por Flanigan et al y Mickisch et. Alabama; establecieron el beneficio de la nefrectomía citorreductora para pacientes con carcinoma metastásico de células renales (mRCC), sin embargo, estos pacientes fueron tratados con interferón a-2b. Más recientemente, el ensayo CARMENA, un ensayo aleatorizado de fase 3, que no mostró un beneficio de supervivencia cuando se realizó una nefrectomía citorreductora antes del tratamiento con sunitinib (Supervivencia general CN + Sunitinib 15,6 meses frente a 19,8 meses en el único sunitinib brazo). Los hallazgos de este estudio, que incluyó pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-alto, enfatizan la importancia de la selección de pacientes para la nefrectomía citorreductora.¹⁹ Por lo que la propuesta de metastasectomía como tratamiento para aumenta la supervivencia global, así como el periodo libre de enfermedad, debe continuar en estudio.

El tipo de tratamiento quirúrgico también se elige según el sitio y el rango de aparición de la lesión primaria. En este momento, el médico debe considerar la extirpación simultánea de la lesión primaria y de los ganglios linfáticos regionales. Con respecto a la literatura revisada, Tselis y Chatzikonstantinou en su análisis destacaron las limitaciones sustanciales de los diversos estudios, incluido el uso de técnicas de RT no conformadas, dosis inapropiadas y tecnología obsoleta, y concluyeron la necesidad de ensayos multiinstitucionales para investigar los beneficios adicionales de la RT adyuvante con respecto a la supervivencia general junto con terapia dirigida, concluyendo que la adición de RT a la inmunoterapia puede potenciar la generación de respuestas inmunes antitumorales, que podrían tratar las metástasis existentes y prevenir metástasis futuras.²⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de células renales (CCR) representa aproximadamente el 4% de todos los cánceres y entre el 25 y el 30% de los pacientes con CCR tienen metástasis en el momento del diagnóstico, desafortunadamente en nuestro país no todos cuentan con las herramientas necesarias para el diagnóstico oportuno y el tratamiento de esta enfermedad, ya que a pesar de existir tratamientos muy efectivos, no se cuenta con el acceso para los mismos por los altos costos.

En nuestro centro se cuenta con experiencia en el tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar de cáncer de células renales y se cuenta con acceso a tratamientos de primera línea y no contamos con resultados de los pacientes que fueron llevados a control local con cirugía, por lo que es importante conocer la supervivencia global, la morbilidad y la mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico en los pacientes metastásicos ya que ocupan una parte importante de los pacientes con cáncer en nuestro país.

En virtud de lo anterior se plantea la siguiente investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia y morbilidad asociadas a metastasectomía pulmonar en pacientes con carcinoma renal en el Instituto Nacional de Cancerología?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad metastásica pulmonar juega un papel importante, resultando en disminución importante de la sobrevida, en los últimos años con el advenimiento de nuevos y mejores cursos de quimioterapia, se planeó en reemplazar completamente la intervención quirúrgica como modalidad de tratamiento. Mas sin embargo se ha demostrado que esto no era factible en muchos casos seleccionados, ofreciéndose una posibilidad mejoría en la supervivencia comparadas con la observación.

No se cuenta con la evidencia de las tasas supervivencia global ni de incidencia , sobrevida, de acuerdo al tipo de abordaje en nuestros pacientes, lo que limita el conocer y analizar los resultados de uno de los centros más importantes de América Latina.

El estudio es factible ya que se cuenta con el registro para recopilar la información de los pacientes tratados en la institución, además de que se cuenta con el apoyo del servicio de cirugía de tórax para el análisis correcto del tipo de abordaje.

El Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia nacional que concentra gran parte de su abordaje y tratamiento diario a paciente con enfermedad metastásica pulmonar.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la supervivencia y morbilidad asociada a metastasectomía pulmonar en pacientes con carcinoma renal en el Instituto Nacional de Cancerología experiencia

Objetivos Específicos

- Determinar las características clínico demográficas de los pacientes con con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2015 al 31 de Diciembre de 2019.
- Calcular el período libre de enfermedad o libre de progresión de los pacientes con con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2016.
- Evaluar la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico en los pacientes con con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2016.

- Examinar la mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico en pacientes con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2016.
- Demostrar el número de metástasis en los pacientes con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2016.
- Evaluar las variables asociadas a peor pronóstico oncológico en pacientes con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2016.
- Evaluar las variables asociadas a mejor pronóstico oncológico en pacientes con metástasis pulmonar con carcinoma renal tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología del 01 de Enero de 2004 al 31 de Diciembre de 2016.

Hipótesis

- Existe una mejoría en la supervivencia de los pacientes con metastasectomía pulmonar en carcinoma renal en el instituto nacional de cancerología.
- No existe una mejoría en la supervivencia de los pacientes con metastasectomía pulmonar en carcinoma renal en el instituto nacional de cancerología.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

Población

La población de estudio se conformó por 49 pacientes, con diagnóstico clínico y anatomopatológico de metástasis pulmonar en carcinoma renal tratados quirúrgicamente, identificados mediante revisión de expedientes electrónicos en la plataforma de INCANET del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido de 1 de Enero de 2004 al 31 de diciembre de 2016.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico clínico y anatomopatológico de metástasis pulmonar en carcinoma renal.
- Pacientes > 18 años.
- Llevados a tratamiento quirúrgico como tratamiento posterior a tratamiento multimodal.
- Pacientes estadio clínico IV considerados oligometastásicos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes no tratados con cirugía.
- Pacientes sin diagnóstico oncológico confirmado.
- < 6 meses de seguimiento.
- Pacientes con estadio clínico IV. No considerados oligometastásicos .
- Pacientes sin control o respuesta del sitio Oligometastásico.

Criterios de eliminación:

- Los pacientes con expediente incompleto.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Aspectos éticos: De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud; publicada y vigente en México desde 1984 en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, Artículo 17 fracción II; este trabajo de investigación se considera “sin riesgo”, dado que no se intervendrá a los pacientes, únicamente se incluirán los expedientes clínicos; por lo mismo no se requiere de consentimiento informado.

Conflictos de intereses: es una investigación que se realizará con fines académicos y científicos donde no intervienen otros intereses para ninguno de los investigadores.

Confidencialidad: toda la información obtenida como parte de la investigación será utilizada única y exclusivamente con este objetivo este proyecto y se someterá a evaluación por del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinaron las medidas de tendencia central con su distribución con mediana y para las variables continuas no normales o media y desviación estándar con las variables cuantitativas normales; para las variables categóricas se usará valores absolutos y valores relativos. Se realizó un análisis descriptivo y una descripción demográfica de las variables antes descritas. De las variables significativas, se analizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según correspondió. De igual manera, se evaluó periodo libre de enfermedad y supervivencia general analizando gráficas de Kaplan y Meier y regresión de Cox.

Se determinó el valor estadísticamente significativo como $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó en SPSS versión 26.

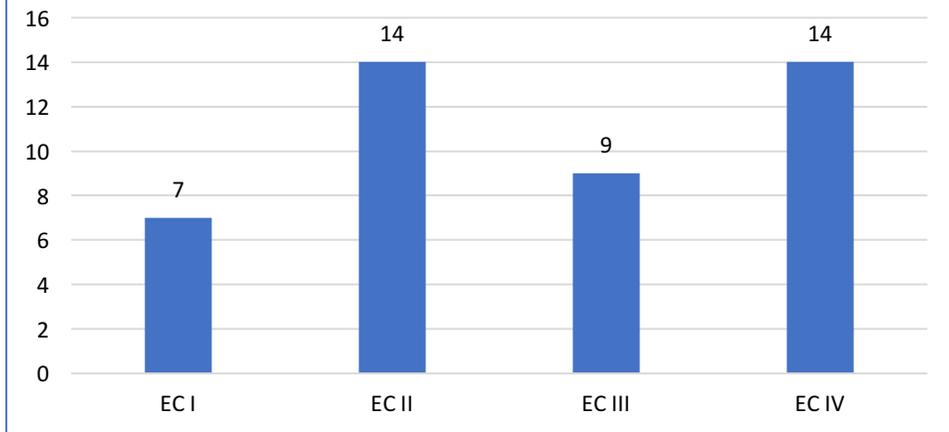
RESULTADOS

Se incluyeron 49 casos clínicos con histología de carcinoma de células claras, todos ellos manejados de manera inicial con nefrectomía radical en cuanto al tratamiento del primario, con un promedio de edad al diagnóstico de 56.65 años, valor máximo 84 años, valor mínimo 36 años y una desviación estándar de ± 10.99 ; de los cuales 28.58% (14 pacientes) de los pacientes correspondieron al género femenino y consecuentemente 71.42% (35 pacientes) al género masculino.

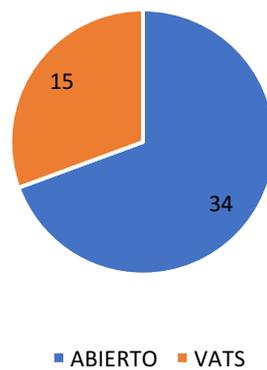
El grado histológico de acuerdo a la Clasificación de Fuhrman fue Grado 2 para 16 pacientes (32.65%), Grado 3 para 20 pacientes (40.81%) y Grado 4 en 8 pacientes (16.32%). En 5 casos no fue valorable. En la **Gráfica 1** se describe la frecuencia de la etapa clínica inicial de acuerdo al TNM 8va Edición de la AJCC. De acuerdo a los Criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer) para Cáncer Renal Metástasico, 23 pacientes fueron de Bajo Riesgo (46.93%), Riesgo Intermedio 20 pacientes (40.81%) y Alto Riesgo 2 pacientes (4.08%).

En la **Gráfica 2**, sin especificarse el tiempo de evolución, al detectarse actividad metástasica por estudio de imagen (Tomografía Computarizada y/o Tomografía por Emisión de Positrones) se procedió con resección quirúrgica mediante procedimiento abierto en 34 pacientes (69.38%) y por mínima invasión VATS en 15 pacientes (30.61%).

Gráfica 1. Etapa Clínica Inicial en pacientes con Ca Renal. INCAN



Gráfica 2. Vía de Abordaje para Metastasectomía en pacientes con Ca Renal. INCAN.



ABIERTO: TORACOTOMÍA CONVENCIONAL, VATS: CIRUGIA VIDEOTORACOSCÓPICA

El tiempo quirúrgico en promedio fue de 107.87 minutos, con un sangrado promedio de 90.31 ml, con un promedio de 4.38 metástasis reseca- das. La extensión de la resección fue Cuña en 42 pacientes (85.71%), Segmentectomía en 1 paciente (2.04%) y Lobectomía en 5 pacientes (10.20%). En 41 de 49 casos (83.67%) se obtuvieron márgenes de resección negativos (R0). El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 3.73 días, con valor máximo de 9 días, valor mínimo de 2 días y desviación estandar de ± 1.81 . Se presento una complicacion (2%) claviendo 3. No se requirio ninguna reintervencion.

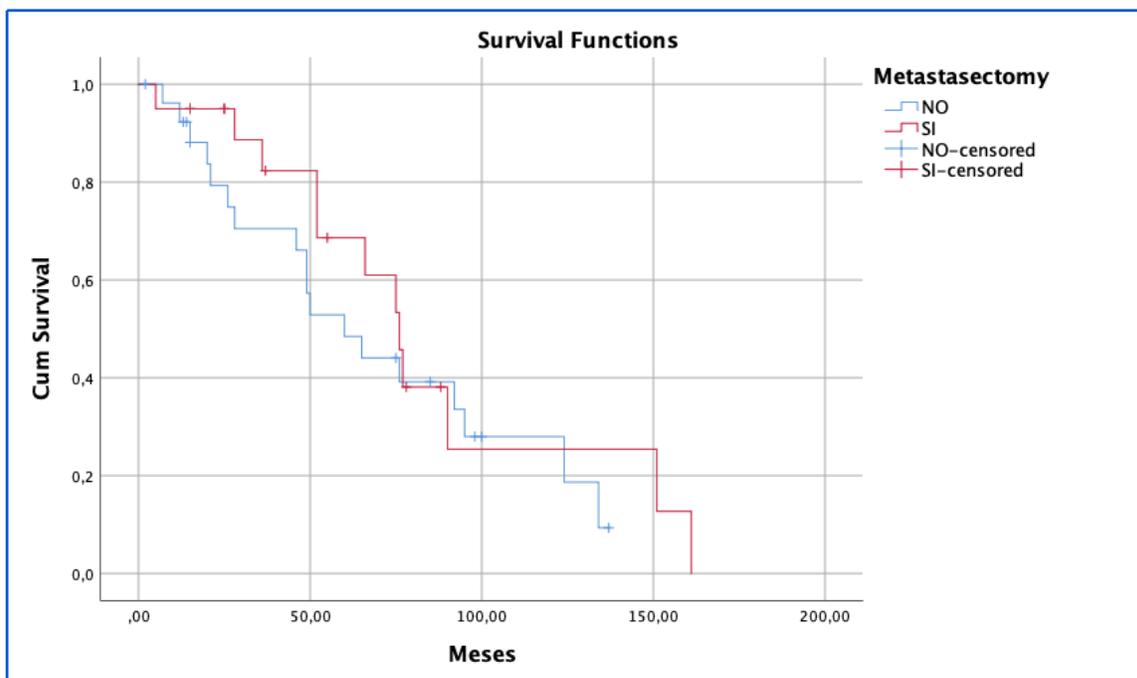


Figura 1. Curvas de Kaplan – Meier para Supervivencia Global. Pacientes con Cáncer Renal INCAN.

En las Figura 1, utilizando el Método de Kaplan – Meier, se observa que el Tratamiento Quirúrgico con Metástasectomía dentro del Instituto Nacional de Cancerlogía se observa una leve mejoría inclinándose sobre el tratamiento quirurgico, sin alcanzar significancia estadística a en cuanto a la supervivencia global ($p=0.22$).

En aquellos pacientes que presentaron nueva recaída tras la metastasectomía, con un tiempo promedio de supervivencia libre de progresión de 16.41 meses, 11 pacientes fueron sometido a una Re-Metastasectomía. El tiempo quirúrgico en esta nueva intervención fue en promedio fue de 157.27 minutos, con un sangrado promedio de 140.90 ml, con un promedio de 5.00 metástasis resecadas. El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 6.25 días, con valor máximo de 20 días, en un paciente que cursó con empiema postoperatorio, con necesidad de reintervención. El valor mínimo de 3 días y desviación estandar de ± 4.71 . No se presento ninguna complicacion ni necesidad de reintervencion.

En las Figuras 1 y 2 respectivamente, utilizando el Método de Kaplan – Meier, se observa que la Re-Metastasectomía dentro del Instituto Nacional de Cancerlogía que no existe diferencia significativa en cuanto a la supervivencia global en los pacientes sometidos a cirugía ($p=0.25$), pero si se observa una diferencia en el período libre de enfermedad ($p=0.004$).

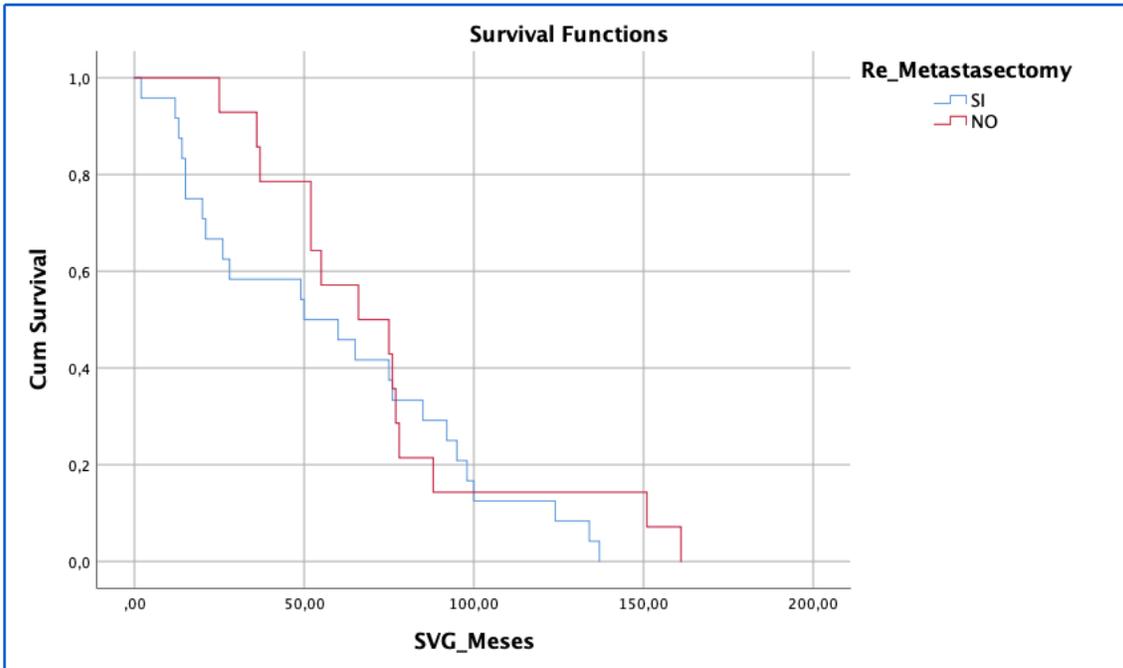


Figura 2. Curvas de Kaplan – Meier para Supervivencia Global. Pacientes con Cáncer Renal INCAN.

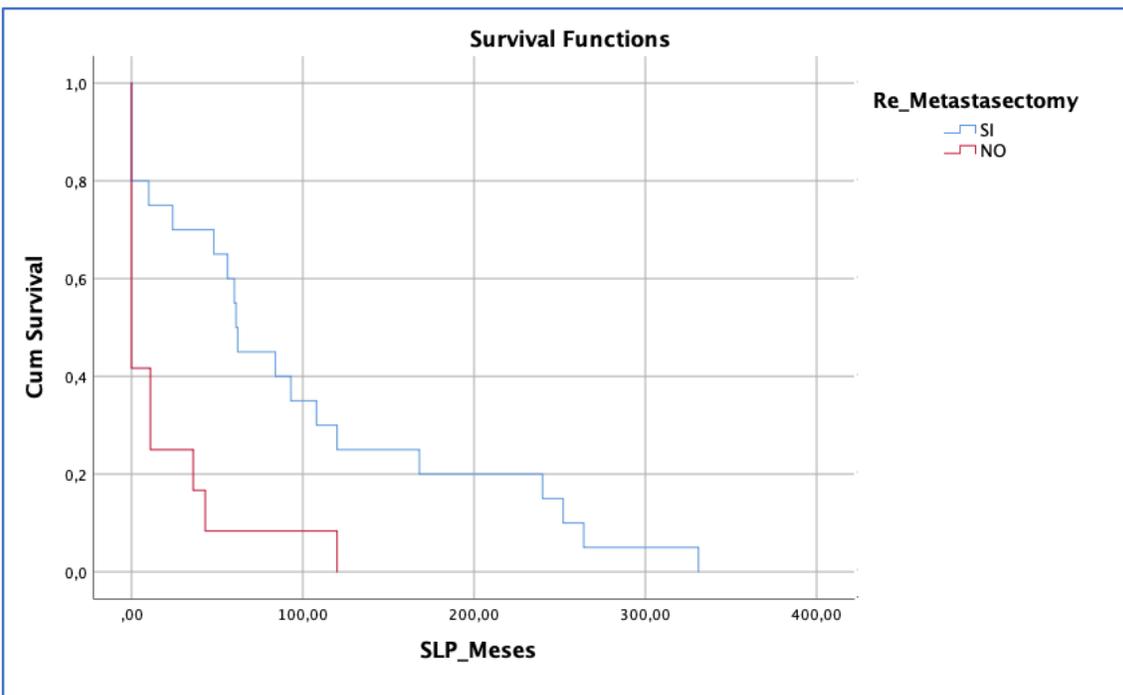


Figura 3. Curvas de Kaplan – Meier para Supervivencia Libre de Progresión. Pacientes con Cáncer Renal INCAN.

DISCUSIÓN

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomienda individualizar la metastasectomía de acuerdo a los factores de riesgo con mayor impacto demostrado en los estudios de carácter retrospectivo como lo son el intervalo libre de enfermedad, número de metástasis y resección completa demostrando mejor pronóstico y supervivencia a los 5 años.

En estudios retrospectivos, se valoró resección repetida de las metástasis. Al igual que nuestro estudio se concluye que la resección pulmonar repetida para el CCR metastásico es un procedimiento seguro que proporciona resultados satisfactorios para el paciente. En nuestro estudio cabe destacar que se encontraron supervivencias de hasta 95 meses en aquellos paciente llevados metastasectomía repetidas. Un mayor número y tamaño de nódulos metastásicos, un mayor número de metástasis en los ganglios linfáticos, un intervalo libre de enfermedad más corto y una capacidad vital forzada preoperatoria disminuida son factores pronósticos negativos.

Kavolius estudio retrospectivamente 278 pacientes que se sometieron a una metastectomía curativa para su primera recurrencia (tasa de supervivencia general, a los 5 años del 44 %), cirugía no curativa (tasa de SG a los 5 años del 14 %) y pacientes con tratamiento no quirúrgico (tasa de SG a 5 años del 11 %). Los predictores favorables de supervivencia por análisis multivariado incluyeron un sitio único de primera recurrencia, resección curativa de la primera metástasis, un intervalo libre de enfermedad largo, un sitio solitario de primera metástasis y la presentación metacrónica de la metástasis.²¹

Un punto importante a evaluar fue que la resección completa de las metástasis pulmonares se asocia con una supervivencia marcadamente mejorada en comparación con la resección incompleta como se observó en el estudio de Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM con tasa de supervivencia cáncer específica a cinco años 73,6 frente a 19%, respectivamente.²²

El presente por su naturaleza descriptiva, así como por ser caracterizado como retrospectivo, llevado a cabo mediante revisión de expedientes clínicos, conlleva sesgos, inherentes al proceso de investigación.

CONCLUSIONES

En este estudio, se evidencian las variables empleadas para evaluar los factores que se involucran en pacientes con Cáncer renal Metástasico intervenidos quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Cancerología, sus variables demográficas, así como las características del procedimiento quirúrgico y sus posible complicaciones.

Podemos concluir, el tratamiento quirurgico realizado en el Instituto Nacional de Cancerologia para la metastasis pulmonares de cancer renal proporcionan una sobrevida prolongada cuando no se cuenta factores de mal pronostico, con una baja morbilidad posquirurgica. Correlacionandose adecuadamente con los resultados de estudios retrospectivos.

En breve, el diseño de nuevos protocolos de investigación, principalmente de carácter prospectivo, sera meritorio para identificar el beneficio de la intervención en pacientes adecuadamente seleccionados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
2. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality- All Causes of Death, Total U.S. (1969- 2019) Total U.S., 1969- 2019 Counties (underlying mortality data provided by the National Center for Health Statistics). National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program; 2021
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):93-105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26935559.
4. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol.* 1978 Aug;120(2):148-52. doi: 10.1016/s0022-5347(17)57082-2. PMID: 78992.
5. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted

- molecular therapy. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1853-62. doi: 10.1097/01.ju.0000165693.68449.c3. PMID: 15879764.
6. Dernevik L, Berggren H, Larsson S, Roberts D. Surgical removal of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1985;19(2):133-7. doi: 10.3109/00365598509180241. PMID: 4059876.
 7. Procházková K, Vodička J, Fichtl J, Krákorová G, Šebek J, Roušarová M, Hošek P, Brookman May SD, Hes O, Hora M, Třeška V. Outcomes for Patients after Resection of Pulmonary Metastases from Clear Cell Renal Cell Carcinoma: 18 Years of Experience. *Urol Int.* 2019;103(3):297-302. doi: 10.1159/000502493. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31434090.
 8. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, Nishimura K, Kodama K. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Feb;39(2):167-72. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.021. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20591686.
 9. Welter S, Arfanis E, Christoph D, Hager T, Roesel C, Aigner C, Weinreich G, Theegarten D. Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Jul 1;52(1):39-46. doi: 10.1093/ejcts/ezx063. PMID: 28402510.

10. 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 Jul;48(1):77-81; discussion 81-2. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.004. Epub 2005 Mar 20. PMID: 15967255.
11. Meimarakis G, Angele M, Staehler M, Clevert DA, Crispin A, Rüttinger D, Löhe F, Preissler G, Hatz RA, Winter H. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *Am J Surg.* 2011 Aug;202(2):158-67. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.029. PMID: 21810496.
12. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, Blackstone EH. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):996-1003. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.034. PMID: 15734422.
13. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TB, Canfield SE, Staehler M, Powles T, Ljungberg B, Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e549-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9. Epub 2014 Oct 26. PMID: 25439697.

14. Husillos Alonso A, Carbonero García M, González Enguita C. Is there a role for systemic targeted therapy after surgical treatment for metastases of renal cell carcinoma? *World J Nephrol.* 2015 May 6;4(2):254-62. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.254. PMID: 25949939; PMCID: PMC4419135.
15. Procopio G, Verzoni E, Biondani P, Grassi P, Testa I, Garanzini E, de Braud F. Rationale and protocol of RESORT, a randomized, open-label, multicenter phase II study to evaluate the efficacy of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma after radical resection of the metastases. *Tumori.* 2014 Jan-Feb;100(1):e28-30. doi: 10.1700/1430.15834. PMID: 24675507.
16. Rexer H. Urgent patient admission to Working Group for Urological Oncology (AUO) studies on metastasized renal cell carcinoma needed: prospective randomized multicenter phase II study on resection of pulmonary metastases in clear cell renal cell carcinoma ± adjuvant sunitinib therapy over 1 year (SMAT - AN 20/04 of the AUO)]. *Urologe A.* 2012 Feb;51(2):252-3. German. doi: 10.1007/s00120-012-2809-6. PMID: 22331073.
17. Hoshi S, Numahata K, Kanno H, Sato M, Kuromoto A, Nezu K, Sakai T, Konno C, Ishizuka Y, Izumi H, Taguchi K, Ono K, Hoshi K, Kanto S, Takahashi R, Vladimir B, Akimoto N, Sasagawa I, Ohta S. Updated recommendation on molecular-targeted therapy for metastatic renal cell cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017 Oct;7(4):591-594. doi: 10.3892/mco.2017.1371. Epub 2017 Aug 11. PMID: 29046793; PMCID: PMC5639413.

18. Alhalabi O, Karam JA, Tannir NM. Evolving role of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma of variant histology. *Curr Opin Urol*. 2019 Sep;29(5):521-525. doi: 10.1097/MOU.0000000000000661. PMID: 31305271.
19. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, Cormier L, Lang H, Guy L, Gravis G, Rolland F, Linassier C, Lechevallier E, Beisland C, Aitchison M, Oudard S, Patard JJ, Theodore C, Chevreau C, Laguerre B, Hubert J, Gross-Goupil M, Bernhard JC, Albiges L, Timsit MO, Le Bret T, Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417- 427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860937.
20. Tselis N, Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Feb 2;16:7-14. doi: 10.1016/j.ctro.2019.01.007. PMID: 30886912; PMCID: PMC6403071.
21. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2261. PMID 9626229

22. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML.
Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal
cell carcinoma.. *Cancer*. 2011;117(13):2873. PMID 21692048

23.