

Cáncer de riñón: Implicancia del compromiso ganglionar

Renal cell carcinoma: ganglionic implication

Dres. Ameri Carlos;
Rozanec José;
Nardone Ricardo;
Graziano Claudio.

El cáncer de riñón representa el 3% de los tumores malignos del organismo. La presencia de ganglios positivos constituye un signo de mal pronóstico, ya que se refieren supervivencias de un 5% a los 5 años.^{1,2,3}

El tratamiento del cáncer de riñón, en la actualidad, depende casi exclusivamente de la cirugía. Desde la primer nefrectomía por tumor, que realizó *Walcott* en 1871, los avances terapéuticos han sido en base a extender los límites de esta cirugía. *Mortensen* en 1948 propuso ampliar la exéresis del riñón junto a la grasa perirrenal y la glándula suprarrenal⁴. En 1963 *Robson*⁵ publicó los beneficios de agregar a dicha cirugía la linfadenectomía retroperitoneal y en 1969 publicó una supervivencia del 35% a 5 años realizando el vaciamiento ganglionar⁶. Esta experiencia fue avalada por *Giuliani* en 1983⁷ quien en 1990⁸ refirió que la linfadenectomía ofrecía el beneficio de un menor índice de recidiva local. *Herrlinger* en 1991 coincidió en principio con dichas experiencias, pero *a posteriori* observó que a los 5 años ya no había diferencia en la supervivencia con y sin linfadenectomía. Este trabajo entre otros sirvió para fundamentar que el compromiso ganglionar era expresión de una enfermedad generalmente diseminada. El 82% de los pacientes con ganglios positivos tendrán metástasis a distancia dentro de los 5 años.⁹

Desde el planteo de *Herrlinger*, sigue siendo tema de discusión cuál es la utilidad de la linfadenectomía. No está debidamente aclarado si tiene valor terapéutico, modificando la supervivencia, o sólo aporta una mejoría en la estadificación. Tampoco está claro en qué pacientes estaría indicada. En la actualidad se detecta un alto índice de tumores incidentales que suelen ser de bajo grado y estadio, y éstos en general se tratan con una cirugía conservadora de parénquima renal y sin linfadenectomía. Con la mejor sensibilidad que presentan los estudios por imágenes, el diagnóstico de adenomegalias se hace más preciso.

Las preguntas que nos planteamos y que trataremos de responder son:

¿Cuál es la incidencia de micrometástasis ganglionares en presencia de una TAC negativa?

¿Es necesaria la linfadenectomía en pacientes que presentan TAC negativa?

Aparte de una estadificación más precisa, ¿aporta algún beneficio terapéutico?

¿Estaría indicada ante cualquier T? (1,2,3a-b-c?) N-0

¿Cuál debería ser la extensión de dicha linfadenectomía?

¿Tiene la linfadenectomía alguna utilidad en el caso de adenomegalias ya detectadas? ¿ En qué extensión?

En referencia al porcentaje de casos de tumor renal con compromiso ganglionar *Robson* refiere un 25% y *Giuliani* un 24% sobre 200 tumores operados. Por otro lado, *Pantuck*¹⁰ con un 14% de 535 casos y *Terrone* con 13,6%¹¹, presentan porcentajes casi

un 50% menores que los referidos por los autores anteriores. Esta diferencia puede ser explicada en parte por tratarse de épocas diferentes, básicamente por el uso de tecnología avanzada para el diagnóstico por imágenes. En la actualidad contamos con estudios que permiten diagnósticos más precisos.

Minervini y Blom hallaron en linfadenectomías 2,3% y 3,2% de hallazgo de ganglios positivos respectivamente cuando en tomografías preoperatorias no había sospechas de adenomegalias.^{12,13}

Ameri y col. en 74 pacientes con tumores hasta 4 cm tuvieron un informe preoperatorio de adenomegalias en 6 casos, las linfadenectomías de los mismos fueron todas negativas.¹⁴

*Johnsen y Hellsten*¹⁵ investigaron el compromiso ganglionar de 554 tumores renales hallados en el examen de 47.532 autopsias, dichos tumores habían sido insospechados en vida, hubo 80 (14%) con metástasis en ganglios, este porcentaje fue similar a los obtenidos cuando los tumores se habían diagnosticado en vida.

De las experiencias expuestas se puede inferir que el porcentaje de compromiso ganglionar está en disminución en base al diagnóstico más precoz y al alto número de tumores de bajo grado de malignidad, que tendrán menor probabilidad estadística de tener compromiso linfático.

Cuando se constata la presencia de ganglios positivos, la bibliografía es coincidente en el alto porcentaje de asociación entre el compromiso ganglionar y metástasis a distancia. *Giuliani*⁸ observó que de 48 casos con ganglios positivos, el 50% tenían metástasis en otro sitio; *Pantuck*¹⁰ de 129 casos con ganglios positivos 47 fueron N1 y 82 N2, en el 67% de los casos estaban asociados con metástasis a distancia, en la experiencia de *Johnsen y Hellsten*, en autopsias, hallaron un 99,01% de los pacientes con ganglios positivos que tenían metástasis a distancia, de manera que sólo el 0,9% eran con compromiso ganglionar retroperitoneal solo; cuando los ganglios retroperitoneales estaban asociados con el compromiso de ganglios mediastinales el 95% se asociaba con metástasis pulmonares y cuando los ganglios comprometidos fueron mediastinales, supraclaviculares o axilares siempre estuvieron asociados con metástasis a distancia.¹⁵

*Saitoh*¹⁶ analizó el compromiso de los ganglios mediastinales y la presencia de metástasis y halló que en el 71% de los casos había compromiso pulmonar y sin compromiso en pulmón sólo el 4,1%, de manera que ante ganglios de mediastino positivos se debe tener presente la alta probabilidad de metástasis pulmonar.

El estadio y el grado de malignidad del tumor influyen sobre la presencia de ganglios comprometidos.

*Pantuck*¹⁰ en relación con los estadios halló que el 18% con ganglios positivos fueron estadios hasta T2 y el 82% estadio T3. El grado tumoral fue en el 32% de los casos con *Fuhrman* 1-2 y el 68% con *Fuhrman* 3-4. El estadio T3a, invasión de la grasa perirrenal, fue el más frecuente asociado ganglios positivos. Relativo a la histopatología los carcinomas a células claras con diferenciación sarcomatoide tienen 3 veces mayor frecuencia que otras estirpes celulares.

Canfield en relación con el estadio y grado tumoral sobre 39 casos con ganglios positivos halló 12 N1 y 27 N2. De los N1 había 7,7% correspondiente a tumores organoconfinados, T1 y T2, y 12,8% estadio T3; de los N2 fueron 23,07% de estadios T1 y T2 y 56,41% de estadio T3. Respecto del grado de malignidad, de los N1 fueron *Fuhrman* 2 16,7% y N2 3,7%; N1 con *Fuhrman* 3 había el 33,33% y N2 el 40,7% y finalmente N1 con *Fuhrman* 4 el 50% y N2 el 55,6%. Ambas experiencias marcan un más severo compromiso ganglionar asociado con mayores parámetros de malignidad.¹⁷

Con respecto a la relación con la cirugía *Sigel*¹⁸ refirió que cuando el abordaje fue por lumbotomía halló un 4% de ganglios positivos, nefrectomía radical sin linfadenectomía reglada 14%, y con nefrectomía con linfadenectomía reglada 29%. *Pizzocaro*¹⁹ halló 25% de ganglios positivos con linfadenectomía extendida y 15% cuando la misma fue sólo regional y *Giuliani*⁸ siempre con linfadenectomía completa halló un 24% de compromiso ganglionar.

*Terrone*¹¹ relacionó el número de ganglios resecaados y el porcentaje de ganglios positivos obtenidos. Cuando se resecaron 13 o más ganglios, el 20,8% fueron positivos, con menos de 13 el porcentaje disminuye al 10,2%. Relativo al estadio local del tumor, cuando fueron organoconfinados con 13 y más de 13 ganglios resecaados, los porcentajes de ganglios positivos fueron 3,4 y 10,5% y con tumores localmente avanzados, los porcentajes fueron 19,7% y 32,2%. Estos porcentajes son elocuentes como para considerar que si un paciente tuviera indicación de linfadenectomía, ésta, para ser efectiva, debe ser completa y deberían haber como mínimo 13 ganglios resecaados.

Con referencia a los hallazgos intraoperatorios *Blom*¹² refiere que cuando los ganglios fueron palpables el 18% fueron positivos y sin ser palpables sólo el 1% estaban comprometidos, siendo la experiencia de *Giuliani* contrapuesta, ya que halló 85% de ganglios positivos sin evidencia macroscópica. Esta discordancia puede tener relación en distintas épocas de estas experiencias, ya que probablemente en la actualidad, se pueda seleccionar mejor los pacientes en base a la buena definición de los estudios por imágenes.

Es sabido que la diseminación del tumor renal no sigue una vía predecible y dicha regla también involucra a los ganglios. *Giuliani* y *Saitoh* hallaron compromiso de los ganglios hiliares en los pacientes con ganglios retroperitoneales positivos en el 33 y 13% respectivamente. *Giuliani* describió que los sitios más frecuentes de metástasis ganglionar fueron en tumores del lado derecho los retrocavos e intercavaoárticos, y del izquierdo retroaórticos y lateroaórticos.^{8,16}

Según el número total de ganglios resecados éstos tendrían según *Camp*, valor pronóstico a pesar de ser negativos. Más de 20 ganglios hallados significan mal pronóstico, ya que los mismos serían por una respuesta inmunológica a un tumor agresivo que provocarían la hiperplasia linfática con un aumento en el número de ganglios; ello constituye una forma indirecta de saber que estamos en presencia de una estirpe tumoral más agresiva a pesar de tener ganglios sin metástasis.²⁰

Referente al pronóstico de los pacientes con compromiso ganglionar, en principio, debemos consignar si la linfadenectomía ofrece beneficios cuando no hay evidencia de compromiso ganglionar. *Siminovitch* no halló diferencia en la sobrevida a 2 y 5 años con linfadenectomía hilar, regional y extendida cuando los ganglios fueron negativos²³ y esta experiencia fue coincidente con las de *Blom*¹², *Minervini*¹³ y *Pantuck*²¹. Ello ratifica que el tumor renal al no seguir una vía de diseminación constante la resección de ganglios no corta la posibilidad de dar metástasis, ya que éstos no representarán la primera línea de diseminación.

Con los ganglios comprometidos *Pantuck* y *Canfield* tuvieron una supervivencia media de 35,7 meses con resección de ganglios N1 y 14,5 meses con ganglios N2.

La supervivencia de pacientes N+M0 es similar a N0M+, pero en pacientes con M+ cuando se asocia con N+ el pronóstico empeora, 21% supervivencia M+N+ y 39% con M+N0 y 42% N+M0 y 75% N0M0. Ello marca que los ganglios comprometidos son indicadores de peor pronóstico; pero ante la sospecha de ganglios positivos cuando ellos fueron resecados la supervivencia es mejor que cuando no se resecan, con la linfadenectomía se refiere una supervivencia media de 20 meses. La ventaja en la supervivencia que se obtiene por la resección ganglionar sería aproximadamente de 5 meses (*Canfield*¹⁷).

Cuando un tumor recidiva, el tiempo medio con ganglios positivos es de 4,9 meses y sin ganglios de 32,6 meses.^{10,17,24}

Referente a la respuesta a alternativas terapéuticas sobre casos avanzados, tumores metastásicos, que suelen tratarse con cirugía citorréductiva y modificadores de la respuesta inmunológica, la presencia de ganglios

comprometidos empeora el pronóstico, así lo demostraron las experiencias de *Vaselli* sobre 154 casos de tumores metastásicos, 82 sin ganglios positivos y 72 con ganglios positivos, 8,5 meses de supervivencia media con ganglios positivos y 14,7 meses con ganglios negativos y *Pantuck* sobre 286 casos sin ganglios comprometidos y 86 con compromiso ganglionar la supervivencia fue de 10,5 meses y 20,4 meses con ganglios positivos y negativos respectivamente.^{22,25}

Giuliani en 200 tumores con linfadenectomía presentó una supervivencia global a 5 y 10 años de 37% y 23,8%, este porcentaje bajo de supervivencia fue a expensas de los tumores con compromiso ganglionar y metástasis a distancia y/o compromiso venoso, 7 y 0% a 5 y 10 años, cuando el compromiso era solamente de ganglios la supervivencia a 5 y 10 años fue de 52% y 26%, pero cuando no había compromiso ganglionar la supervivencia fue del 72 y 47% a 5 y 10 años, lo que marca una notoria diferencia en la supervivencia cuando se agrega el compromiso ganglionar, ya sea solos o asociados a metástasis.

RESUMEN

La presencia de ganglios positivos en el cáncer de riñón es signo de mal pronóstico, la mayoría de las veces asociado con enfermedad generalizada, sin embargo su resección completa parece asociarse a una leve mejoría en la supervivencia.

La realización de la linfadenectomía en tumores de bajo estadio y sin adenomegalias no parece justificada. Ante el hallazgo de adenomegalias, una resección ganglionar completa estaría indicada, y queda por definir si en pacientes con alto riesgo (T3 o G 3-4) con TAC negativa se justificaría la realización de una linfadenectomía sistemática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee C, Katz J, Shi W, Thaler H, Reuter V y Russo P: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol* 163:730-734; 2000.
2. Marshall F, Stewart A and Menck H.: The National Cancer Data Base: Report on kidney cancers> The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 80: 2167-2172, 1997.
3. Skinner D, Colvin R, Vermillion C, Pfister R y Leadbetter W.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 28: 1165-1168; 1971.
4. Wood D.: Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 18 No 3: 421-426; 1991.
5. Robson C.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 89: 37-41; 1963.

6. Robson C, Churchill B, Anderson W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 101: 297-302; 1969.
7. Giuliani L, Martorana G, Giberti C, Pescatore D, Magnani G.: Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 130: 664-668; 1983.
8. Giuliani I, Giberti C, Martorana G y Rovida S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. *J Urol* 143: 468- 472; 1990.
9. Herrlinger A, Schrott K, Schott G y Sigel A.: What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* 146: 1224- 1228; 1991.
10. Pantuck A, Zisman A, Dorey F, Chao D, Han K, Said J y col.: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: Role of lymph node dissection. *J Urol* 169: 2076-2083; 2003.
11. Terrone C, Guercio S, De Luca M, Poggio E, Castelli E, Scaffone R y col.: The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 91: 37-40; 2003.
12. Blom J, van Poppel H, Marechal J, Jacquim D, Sylvester R, Schroeder F.: Radical Nephrectomy with ans without lymph node dissection; preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 36: 570-575; 1999.
13. Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Cristofani R y Minervini R.: Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: Is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int* 88: 169-172; 2001.
14. Ameri C, Contreras P, Villasante N, Ríos Pita H, Richards N, Mazza O.: Masa ocupante renal sólida hasta 4 cm: Análisis de 78 casos. *Rev. Arg. de Urol.* 71(1): 22-33; 2006.
15. Johnsen J y Hellsten S.: Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: An autopsy study. *J Urol* 157: 450- 453; 1997.
16. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K y Satoh T. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol* 127: 1092-1095; 1982.
17. Canfield S, Kamat A, Sánchez Ortiz R, Detry M, Swanson D y Wood C.: Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (Clinical Stage TxN1-2M0): The impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* 175: 864-869; 2006.
18. Sigel A, Chlephas S, Schrott K, Hermanek P.: Die operation des nierentumors. *Chirurg* 52: 545-549; 1981.
19. Pizzocaro L, Piva R, Salvioni R.: Lymph node dissection in radical nephrectomy for renal cell carcinoma; is it necessary? *Eur Urol* 9: 10-14, 1983.
20. Camp R, Rimm E, Rimm D.: A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma in associated with poor outcome. *Cancer* 88:108-113; 2000) (Joslyn S, Sirintrapun J y Konety B. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: Retrospective analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Urology* 65: 675-680; 2005
21. Pantuck A, Zisman A, Dorey F, Chao D, Han K, Said J y col.: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. *Cancer* 97: 2995-3002; 2003.
22. Vaselli J, Yang J, Linehan M, White D, Rosenberg S, Walther M.: Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 166: 68-72; 2001.
23. Siminovitch J, Montie J, Straffon R.: Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 127: 1090-1091; 1982.
24. Joslyn S, Sirintrapun J, Konety B.: Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: Retrospective analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Urology* 65: 675-680; 2005.
25. Pantuck A, Zisman A, Beldegrun A.: The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 166: 1611, 2001.