

## TRABAJO DE REVISIÓN

# Linfadenectomía en el Cáncer Renal

## Lymphadenectomy in Kidney Cancer

Dr. Nelson Moya <sup>1</sup>, Dr. Marcelo Kerkebe <sup>2</sup><sup>2</sup>.Departamento de Urología, Clínica las Condes, Santiago, Chile.

### INTRODUCCIÓN

La nefrectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección del Carcinoma de Células Renales (CCR). La utilidad de la linfadenectomía en la etapificación está bien establecida (1,2), pero su uso en el tratamiento del CCR aún es controversial. Se han desarrollado ciertas herramientas que predicen en que pacientes pudiera haber un beneficio al realizar una linfadenectomía.

Dado que incluir este procedimiento implica mayor tiempo quirúrgico, y además manipulación de los grandes vasos, con el riesgo que esto conlleva, debiese establecerse un beneficio claro antes de recomendar su realización.

### Epidemiología del Carcinoma de Células Renales

El CCR representa el sexto tipo de cáncer más común en hombres y el octavo en mujeres en USA (3). El 30 % de los pacientes que debutan presenta metástasis al momento del diagnóstico. De los pacientes que se diagnostican con enfermedad localizada, un tercio presentará recurrencia o progresión (4). De todos los pacientes diagnosticados, un 25 % presenta clínicamente evidencia de compromiso ganglionar. La supervivencia a 5 años en pacientes con ganglios positivos es baja, variando de un 5 % a 35 % (4,5,6). Pese a que el diagnóstico precoz ha permitido tratar tumores cada vez más pequeños y de forma precoz, disminuyendo concomitantemente el número de linfadenectomías realizadas, las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión no han variado de forma significativa(7).

### Identificación del riesgo de compromiso ganglionar

Históricamente, el trabajo de Robson y colaboradores (8) (1969) donde se estableció la nefrectomía radical asociado a linfadenectomía, desde la crura diafragmática hasta la bifurcación aórtica, incluyendo ganglios paraaórticos y

paracavos como tratamiento del CCR. Se incluyó a 88 pacientes con un seguimiento de 3 a 15 años, evidenciándose un beneficio en la supervivencia en los que se realizó la cirugía. El compromiso ganglionar encontrado fue 22,7%. Debido a este trabajo la linfadenectomía se consideró un componente de la aproximación quirúrgica en el CCR. El rol terapéutico de la linfadenectomía no se ha establecido en pacientes sin compromiso de ganglios, por lo que se ha buscado identificar a aquellos que tengan un riesgo mayor de compromiso. Blute y colaboradores(9) revisaron los casos de la Clínica Mayo desde 1997 a 2000, 1652 pacientes que tenían tumor unilateral no metastásico, que se realizaron nefrectomía radical. El compromiso de ganglios de esta serie fue de 3% (ganglio único) y 1% (ganglios múltiples), se realizó una regresión logística multivariada retrospectiva, identificándose características que se asociaban con compromiso de ganglios, los estadísticamente significativos fueron: Fuhrmann 3 o 4, presencia de estirpe sarcomatoide, tumor de más de 10 cms, etapa T3 o T4 y la presencia de necrosis en el tumor. Se estimó un riesgo de compromiso de ganglios de 53,3% con la presencia de los 5 factores señalados, y de un 4,4% con 2 de ellos, los con menos de dos tenían menos de 1% de riesgo. Basados en estos hallazgos este grupo recomienda que a los pacientes con 2 o más de estas características se les realice linfadenectomía. La falta de una disección ganglionar estandarizada y el carácter retrospectivo de este estudio son limitaciones a considerar.

En una serie de Studer(2), se estimó una sensibilidad de 95% del TAC en identificar ganglios de 1 o más cms. sin embargo sólo un 42% de ellos tenían compromiso tumoral, esta baja especificidad de las imágenes se puede explicar por el aumento de tamaño tumoral debido a la inflamación secundaria a la necrosis.

Una revisión(1) de 735 reportes patológicos de nefrectomía y linfadenectomía mostró un promedio de 13 ganglios removidos (rango de 1 a 35), con una tasa de 14,2% de

ganglios positivos, no se encontró diferencia en la sobrevida de aquellos con mayor número de ganglios removidos, sin embargo se observó que aquellos pacientes con más de 4 ganglios comprometidos tenían peor sobrevida que los que tenían 4 o menos.

Se identificó también que en pacientes con compromiso extranodal presentan 2 veces más mortalidad específica por cáncer(10).

### Características del drenaje linfático y linfadenectomía

Se ha descrito patrones de drenaje linfático en retroperitoneo para cada riñón, así el derecho drena por los ganglios precavos, retrocavos e interaortocavos, mientras que el izquierdo hacia paraórticos, preaórticos y retroaórticos (11). Existen diferentes técnicas de linfadenectomía realizadas, de acuerdo a los grupos ganglionares resecaos: Hiliar, en que se reseca los ganglios que rodean los vasos renales. Linfadenectomía Regional: Incluye el grupo hiliar y grupos paracavos o paraorticos dependiendo si es izquierdo o derecho. Linfadenectomía extendida incluye los grupos hiliar, paracavos, retrocavos precavos, interaortocavos y preaorticos en tumores derechos; hiliar, paraorticos, preaorticos, retroaorticos, interaortocavos y precavos para tumores izquierdos. El límite cefálico son los pilares del diafragma y el distal la bifurcación aórtica.

La realización de la linfadenectomía y su extensión han sido objeto de mucho debate, el trabajo de Blute mencionado anteriormente señala 5 características que se asocian a mayor compromiso de ganglios, pero el tipo de linfadenectomía

óptima no se ha definido.

Crispen y colaboradores(12) buscaron identificar los sitios de las metástasis nodales y así definir un modelo de linfadenectomía, revisaron de forma retrospectiva 415 nefrectomías entre 2002 y 2006, de ellos un 41 % (169 pacientes) se realizó linfadenectomía dado que tenían 2 o más de los criterios de Blute. Se identificaron micrometástasis en un 38 % (64 pacientes), la mediana de ganglios positivos fue 2, con un rango de 1 a 20, de los pacientes con ganglios comprometidos un 66 % tenía sospecha por características de las imágenes.

Como era de esperar el compromiso retroperitoneal es mayor al lado donde se encontraba el tumor, destaca dentro de los hallazgos que un 45 % de los pacientes con ganglios positivos en retroperitoneo no presentaba ganglios hiliares, este salto se encontró en tumores de ambos lados, además se observó una progresión escalonada en retroperitoneo, donde los tumores derechos no mostraron compromiso paraortico sin primero ser positivos los grupos paracavos e interaortocavos, similarmente los en los tumores izquierdos no se observó compromiso paracavo sin primero presentar en grupo paraortico e interaortocavo. (Figuras 1-2)

Basado en estos hallazgos se hicieron importantes observaciones: Primero, la resección de los ganglios hiliares únicamente es inadecuada y puede subetapificar la enfermedad. Segundo, se encontró un patrón predecible de diseminación en los ganglios de acuerdo a la ubicación del tumor primario; en base a este hallazgo recomiendan la resección de todo el tejido linfático dentro de la zona de drenaje primario. Recomiendan un modelo de linfadenectomía para los pacientes con 2 o más factores de

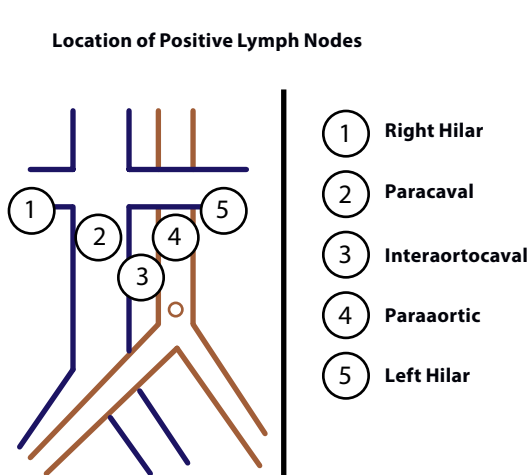


Figura 1. Localización de ganglios al realizar la nefrectomía radical

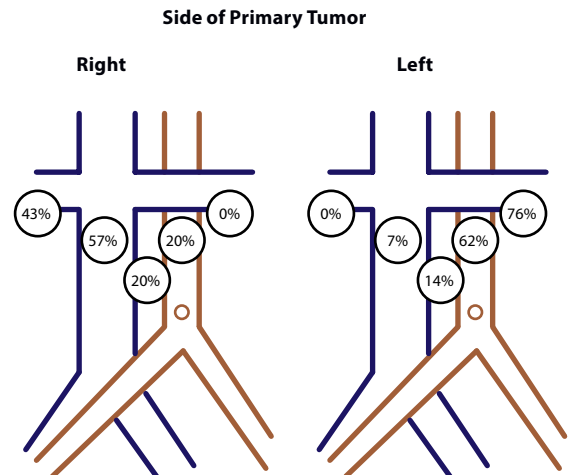


Figura 2. Distribución del compromiso de ganglios de acuerdo a la ubicación del tumor.

riesgo, en que para los tumores derechos recomiendan la resección de los grupos paracavos e interaortocavos, y para los izquierdos los paraorticos e interaortocavos, desde el pilar del diafragma hasta la bifurcación aórtica, en caso de confirmarse compromiso retroperitoneal debe completarse la resección (extendida). Las limitaciones de este trabajo son su carácter retrospectivo e incluir pacientes que tenían ganglios sospechosos a la TAC.

### ¿Qué dice la evidencia?

El grupo EORTC(13) inició un trabajo prospectivo randomizado controlado en 1988 para evaluar el rol de la linfadenectomía. Los pacientes fueron randomizados a nefrectomía radical y a nefrectomía radical más linfadenectomía regional. El indicador primario fue la sobrevida, se excluyeron los pacientes en que se detectó metástasis en la etapificación clínica. La linfadenectomía fue desde los pilares del diafragma hasta la bifurcación aórtica, en los tumores a derecha se resecó los grupos paracavos e interaortocavos, en los tumores a izquierda los grupos paraorticos, diafragmáticos izquierdos y preaórticos. En el grupo que sólo iba a nefrectomía se realizaba una resección de ganglios de muestra si se encontraban sospechosos en la nefrectomía. Se randomizaron 772 pacientes, 389 a nefrectomía y 383 a nefrectomía mas linfadenectomía. Se detectó linfonodos positivos en un 4 % del grupo en que se realizó. No se encontró diferencia significativa en la sobrevida total, progresión libre de enfermedad o tiempo de progresión. Los autores concluyeron que la linfadenectomía no aumenta la morbilidad, pero tampoco mejora la sobrevida global ni el tiempo de progresión de la enfermedad. Destaca el bajo número de pacientes con ganglios positivos, posiblemente asociado con la exclusión de los pacientes que presentaban un TAC sospechoso al ingreso, otra limitación de este estudio es que los datos para evaluar la linfadenectomía son incompletos y el gran número de tumores incluidos que eran T1-T2 y de bajo grado.

Por su parte varios estudios retrospectivos han marcado el potencial beneficio terapéutico de la linfadenectomía en grupos de alto riesgo. Pantuck (14) y colaboradores identificaron 900 pacientes en que se realizó una nefrectomía radical o parcial entre 1989 y 2000, la linfadenectomía no fue estandarizada, el indicador primario fue la sobrevida, el seguimiento promedio fue 30 meses y el promedio de tiempo de muerte fue 16 meses. Se clasificó a los pacientes en 4 grupos: N0M0 (59 %), N+M0 (5 %), N+M1 (9 %), N0M1(26 %); la sobrevida media fue mejor en los que no tenían compromiso nodal ni metástasis, similar en los que tenían ya sea ganglios comprometidos o metástasis y significativamente menor en aquellos con ganglios y

metástasis. Se observó que en los pacientes sin compromiso nodal evidente preoperatorio la linfadenectomía no tuvo impacto en su sobrevida, sin embargo en aquellos con compromiso nodal la sobrevida mejoró en 5 meses con una nefrectomía citoreductiva e inmunoterapia postoperatoria. Un análisis multivariado retrospectivo del grupos con compromiso de ganglios mostró que los tumores de alto grado y la no realización de linfadenectomía eran factores que empeoraban el pronóstico.

Un estudio retrospectivo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (15) evaluó 524 pacientes con tumores de 7 o más centímetros en los que se realizó una nefrectomía radical o parcial. De 594 pacientes, 164 experimentaron recurrencia, la media de seguimiento fue 5 años, no se encontró diferencia en la sobrevida global a 5 años, ni en la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo el compromiso de ganglios se asoció a recurrencia y mortalidad que apoya la linfadenectomía como herramienta en la etapificación. El rol de la linfadenectomía como parte del manejo en pacientes con cáncer renal avanzado, junto con el uso de terapias sistémicas también ha mostrado resultados promisorios, Karam (16) y colaboradores realizaron un análisis multicéntrico retrospectivo en 21 pacientes que debutaron con tumor renal metastásico, en ellos se realizó una nefrectomía seguida de un ciclo de terapia sistémica y posteriormente una metastasectomía para remover la enfermedad residual, la edad media de este grupo fue 54,9 años, se hizo un seguimiento a 5 años, el sitio de metastasectomía incluyó el retroperitoneo (12 pacientes), pulmón (6), suprarrenal (2), intestino (2) y uno en mediastino, cerebro, hueso y cava inferior. Veinte pacientes tenían tumor activo en la resección y 2 no tenían tumor, a las 105 semanas de seguimiento 20 de los 21 pacientes estaban vivos. Esta pequeña serie da un rol significativo a la linfadenectomía y metastasectomía consolidativa, recomendándola en este grupo de pacientes.

### Definir a quién realizar una linfadenectomía

A pesar de los numerosos estudios dirigidos a identificar la importancia de la linfadenectomía, identificar cuando y a quién realizarla es un tema que no se ha resuelto. Capitanio (17) y colaboradores realizaron un modelo predictivo basado en características preoperatorias. En un análisis retrospectivo de 1983 pacientes en que se realizó nefrectomía radical o nefrectomía parcial, entre 1983 y 2011, de 1727 que no mostraban compromiso clínico de ganglios, se realizó linfadenectomía a 672 (hiliar 333, regional 232, extendida 107), el tiempo promedio de seguimiento fue 5 años y 7 meses, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue 82,7 % y 73,8 % respectivamente. Se observó

progresión de ganglios en 82 pacientes (4,1 %), de ellos 17 no tenían caracterización de ganglios preoperatorio, 38 (46,3 %) no tenían compromiso (cN0) y 27 (39 %) eran cN1. Basados en características identificables antes de la cirugía, como etapificación tumoral, tamaño del tumor, compromiso clínico de ganglios y metástasis, desarrollaron un modelo dirigido a predecir la invasión ganglionar y/o la progresión. La precisión de este modelo es de 86,9 %. Cuando se establece un límite de 3 % como punto de corte, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo es 92,6, 53,7 y 98,7 % respectivamente. La principal ventaja de este modelo es que no se requiere realizar biopsia rápida intraoperatoria para determinar la realización y/o límite de la linfadenectomía. A pesar de su potente valor predictivo, este estudio tiene debilidades como su característica retrospectiva, posible sesgo de selección en la selección de fichas clínicas, no estandarización de los límites de la linfadenectomía y la falta de validación externa de la cohorte utilizada.

### Cuando realizar la linfadenectomía

El valor de la linfadenectomía en la etapificación está bien establecido, sin embargo hay evidencia tipo 1 que la linfadenectomía no tiene beneficio terapéutico en pacientes de bajo riesgo. De acuerdo a los trabajos presentados, el valor de ella estaría dado de gran forma por la selección de pacientes adecuados. Ya se señalaron los factores de riesgo enumerados por Blute para desarrollar micrometástasis y cómo Crispen en su trabajo utiliza estos mismos factores para establecer el patrón de diseminación ganglionar retroperitoneal, sugiriendo patrones establecidos para los límites de la linfadenectomía, siendo una de sus principales limitantes en la aplicación el uso de la biopsia rápida de la muestra por congelamiento, no siempre disponible en todos los centros en que se realiza la nefrectomía, es por ello que el trabajo de Capitolio adquiere valor ya que para su modelo para determinar compromiso de ganglios utiliza sólo características clínicas.

Se ha investigado el uso de ganglio centinela en aquellos pacientes con ganglios clínicamente negativos, con éxito en los estudios iniciales, sin embargo se requiere mayor estudio para definir el rol que podría tener esta técnica (18). Una serie de trabajos muestra beneficios en la realización de linfadenectomía en pacientes con compromiso clínico de ganglios. Delacroix y colaboradores (19) demostraron que la linfadenectomía en pacientes con compromiso clínico de ganglios y/o en los que tenían 2 o más factores de riesgo descritos por Blute se traducía en una mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Se ha demostrado un beneficio en la sobrevida al realizar

la resección de ganglios retroperitoneales en recurrencia de enfermedad (20), sin embargo se ha descrito en estos casos una mayor tasa de complicaciones intraoperatorias y un aumento en la cantidad de reoperaciones. Dado que el trabajo de la EORTC muestra que la linfadenectomía realizada durante la nefrectomía no incrementa la morbilidad perioperatoria es deseable su realización en el mismo acto quirúrgico para un control adecuado de la enfermedad sin agregarle morbilidad.

### ¿Qué dicen las guías clínicas?

Existe una importante variabilidad en las recomendaciones respecto a la linfadenectomía (21,22,23).

La versión 2016 de la guía de la Asociación europea de urología no muestra cambios respecto a la recomendación 2015, en que es una recomendación tipo A no realizar linfadenectomía en aquellos pacientes sin evidencia clínica de compromiso ganglionar. Respecto a los pacientes con riesgo alto o con clínica sugerente de invasión ganglionar se menciona los estudios retrospectivos ya señalados, haciendo hincapié que el estudio EORTC encontró ganglios positivos sólo en un 4 % de los pacientes cN0, por lo que la linfadenectomía se podría considerar aún un sobretratamiento.

La guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO) publicadas en 2014 recomiendan con nivel 3 de evidencia la no realización de linfadenectomía.

La AUA no tiene ningún tópico respecto a la linfadenectomía en su guía de seguimiento de pacientes con Cáncer Renal. La Guía de la NCCN versión 2016 recomiendan una linfadenectomía regional en pacientes con ganglios aumentados de tamaño a la evaluación de imágenes o sospechosos a la palpación en el intraoperatorio.

### CONCLUSIONES

La linfadenectomía mejora la etapificación en el cáncer renal, evidencia tipo 1 sugiere que no tiene beneficio en sobrevida en pacientes sin compromiso clínico de ganglios, sin embargo estudios retrospectivos sugieren que tiene beneficios en pacientes con compromiso clínico, aquellos con factores de riesgo para micrometástasis y en los que presentan recurrencia de ganglios retroperitoneales sin metástasis adicionales. La revisión preoperatoria e intraoperatoria puede ayudar a decidir qué pacientes requieren el procedimiento. La linfadenectomía realizada en el momento de la nefrectomía no agrega morbilidad. Al realizarse debe hacerse con límites establecidos, resecaando todos los ganglios que se ubican en la zona primaria de diseminación, según la ubicación del tumor, esto permitirá un mejor control de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Terrone C, Cracco C, Porpiglia F et al (2006) Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 49:324–331.
- 2.- Studer UE, Scherz S, Scheidegger J et al (1990) Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 144:243–245.
- 3.- Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63:11–30.
- 4.- Leibovich BC, Blute ML (2008) Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 35:673–678.
- 5.- Frank I, Blute ML, Chevillat JC et al (2002) An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 168:2395–2400
- 6.- Leibovich BC, Blute ML, Chevillat JC et al (2003) Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 97:1663–1671
- 7.- Russo P, Jang TL, Pettus JA et al (2008) Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer* 113:84–96
- 8.- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 101:297–301
- 9.- Blute ML, Leibovich BC, Chevillat JC et al (2004) A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 172:465–469
- 10.- Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML et al (2006) Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 176:1978–1982 (discussion 1982–1983)
- 11.- Parker AE (1935) Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genito-urinary system. *Am J Anat* 56:409–443
- 12.- Crispen PL, Breau RH, Allmer C et al (2011) Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 59:18–23
- 13.- Blom JH, van Poppel H, Marechal JM et al (2009) Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 55:28–34
- 14.- Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al (2003) Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 169:2076–2083
- 15.- Feuerstein MA, Kent M, Bazzi WM et al (2014) Analysis of lymph node dissection in patients with  $\geq 7$ -cm renal tumors. *World J Urol*
- 16.- Karam JA, Rini BI, Varella L et al (2011) Metastectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 185:439–444
- 17.- Capitanio U, Abdollah F, Matloob R et al (2013) When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int* 112:E59–E66
- 18.- Bex A, Vermeeren L, Meinhardt W et al (2011) Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol* 29:793–799
- 19.- Delacroix SE Jr, Chapin BF, Chen JJ et al (2011) Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma? *J Urol* 186:1236–1241
- 20.- Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM et al (2008) Surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma following nephrectomy. *J Urol* 180:99–103
- 21.- [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
- 22.- <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
- 23.- <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Renal-Cancer-Followup.pdf>