

Complicaciones perioperatorias asociadas a nefrectomía en pacientes con cáncer renal metastásico

José Cruz-Ruiz, Axel Alberto Cayetano-Alcaráz, Jorge Mario Chamlati-Cuello y Francisco Rodríguez-Covarrubias*

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La nefrectomía citorreductiva (NC) podría mejorar la supervivencia de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) metastásico. No obstante, debe ponderarse el riesgo de complicaciones perioperatorias importantes que obliguen a replantear la estrategia terapéutica. Con el objetivo de identificar factores predictores de morbilidad y mortalidad perioperatoria en NC, analizamos a pacientes con CCR metastásico tratados quirúrgicamente en nuestra institución.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con CCR metastásico sometidos a NC entre 1980-2016. Mediante un análisis univariante y multivariante de regresión logística binomial evaluamos predictores de efectos adversos en los primeros 30 días a la cirugía. Consideramos estadísticamente significativa una $p < 0.05$. **Resultados:** Incluimos 46 pacientes con CCR estadio clínico IV. El 32.6% presentó alguna complicación, un 17.4% fueron grado ≥ 3 de Clavien-Dindo. La mortalidad perioperatoria fue del 15.2%. En el análisis multivariante, la edad ≥ 65 años demostró ser el único factor de riesgo para complicaciones perioperatorias ($p = 0.001$). Ningún factor se asoció de manera independiente a mortalidad.

Conclusiones: En pacientes ≥ 65 años de edad con CCR metastásico, la nefrectomía implica mayor riesgo de complicaciones y mortalidad perioperatoria, por lo que en esta población debe evaluarse cuidadosamente el beneficio del tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: Carcinoma de células renales. Complicaciones postoperatorias. Nefrectomía. Periodo perioperatorio. Procedimientos quirúrgicos de citorreducción.

Perioperative complications associated to nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma

Abstract

Background: Current evidence shows that cytoreductive nephrectomy (CN) could offer a survival benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). Nevertheless, due to a higher risk of perioperative complications this therapeutic strategy should be evaluated thoroughly. To identify perioperative mortality and morbidity predictors associated to CN, we analyzed metastatic RCC patients treated with surgery in our Institution. **Patients and methods:** We evaluated those patients with metastatic RCC treated with CN between 1980-2016 at our Institution. Univariate and binomial logistic regression analysis was used to assess predictors of adverse outcomes within a 30-day postoperative period. We defined a p value < 0.05 as statistically significant. **Results:** 46 patients with clinical stage IV RCC were included in this analysis; 32.6% had perio-

Correspondencia:

*Francisco Rodríguez-Covarrubias

E-mail: ftrc5@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-03-2018

Fecha de aceptación: 25-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000084

Disponible en internet: 12-06-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:48-52

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

perative morbidity. Clavien-Dindo grade \geq III complications occurred in 17.4%. Perioperative mortality was 15.2%. In multivariate analysis, age \geq 65 years was an independent predictor of perioperative morbidity ($p = 0.001$). No factors were associated with perioperative mortality. **Conclusions:** Patients \geq 65 years old with metastatic RCC, nephrectomy has a higher risk of complications and perioperative mortality. Therefore, the benefit of surgical therapy in this population should be evaluated thoroughly.

Key words: Carcinoma. Renal cell. Cytoreduction Surgical Procedures. Nephrectomy. Perioperative period. Postoperative complications.

Introducción

El carcinoma de células renales (CCR) constituye el 3% de las neoplasias en el adulto¹ y se estima que el 30% se presenta con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico². Actualmente, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan la nefrectomía citoreductiva (NC) en pacientes con CCR metastásico potencialmente resecable solo cuando se combina con terapia sistémica, debido al beneficio en la supervivencia global descrito en estudios observacionales con esta estrategia³. Sin embargo, aún se carece de resultados de ensayos clínicos prospectivos que apoyen este manejo⁴⁻⁶. Por otra parte, la NC es una cirugía compleja, con tasas de morbilidad y mortalidad perioperatoria tan altas como el 37 y el 21%, respectivamente^{4,7}, por lo que el potencial beneficio de la NC debe compararse cuidadosamente frente al riesgo de complicaciones graves antes de llevar a cabo el procedimiento. Por ello, el pronóstico perioperatorio y los factores que determinan estos desenlaces son necesarios para definir qué pacientes con CCR metastásico pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico. Con el objetivo de identificar los factores predictores de morbilidad y mortalidad perioperatoria asociados a NC, analizamos a los pacientes con CCR metastásico tratados quirúrgicamente en nuestra institución.

Material y métodos

La información se obtuvo de nuestra base de datos mantenida prospectivamente, que incluye 592 pacientes adultos llevados a nefrectomía por CCR en nuestro instituto entre marzo de 1980 y octubre de 2016. De los 74 casos de CCR en estadio IV sometidos a nefrectomía, incluimos a aquellos con CCR metastásico que contaran con información perioperatoria completa. Se llevó a cabo un análisis retrospectivo en el que se evaluaron las siguientes variables: sangrado, transfusión sanguínea, complicaciones perioperatorias y mortalidad. Las complicaciones se categorizaron utilizando la clasificación de Clavien-Dindo⁸. Se definió como

efecto adverso: sangrado $> 1,000$ ml, necesidad de transfusión, complicación perioperatoria y muerte dentro de los primeros 30 días posteriores a la cirugía. Se utilizó un modelo de regresión logística binomial para el análisis multivariante de predictores de eventos adversos como edad, nivel de hemoglobina preoperatoria, estado de desempeño ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), índice de comorbilidades de Charlson, tamaño del tumor > 10 cm, número y sitio de metástasis. El análisis univariante se realizó utilizando la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según fuera apropiado. Para el nivel de significancia estadística se estableció una $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con apoyo del programa estadístico SPSS® v.22 (IBM Corporation, EE.UU.). Por la característica retrospectiva del estudio, no se requirió consentimiento informado. Los investigadores se apegaron a los preceptos de la Declaración de Helsinki. Así mismo, se siguieron los lineamientos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM 166-SSA1-1997).

Resultados

En el análisis se incluyeron 46 pacientes con información completa, todos en estadio clínico IV.

Características demográficas y preoperatorias

Las características preoperatorias de la población se muestran en la [tabla 1](#). La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años (rango 40-77 años), con un 64.7% de pacientes hombres. Un total de 20 pacientes (40.35%) tenían una puntuación ECOG de 0 y el 91.3% de la población, un índice de comorbilidades de Charlson ≥ 5 . La mayoría de los tumores fueron carcinoma renal de células claras, el 63% estaban en estadio T clínico \geq T3; este dato estuvo ausente en el 6.5% de los casos. Los dos sitios de metástasis más frecuentes fueron pulmón (76.1%) y ganglios linfáticos (28.3%). Por

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 46 pacientes con cáncer renal estadio clínico IV

Características clínicas y demográficas de 46 pacientes con cáncer renal estadio clínico IV	
	n = 46
Edad años, mediana (rango)	55 (40-77)
Edad ≥ 65 años (%)	9 (19.6)
Hombres (%)	31 (64.7)
Estadio pT3-4 (%)	29 (61.7)
Hb, media (mín-máx)	11.97 (6.7-17)
Dep Cr (CKD-EPI) media (mín-máx)	76.52 (41-137)
Estadio T clínico (%)	
Tx	3 (6.5)
T1	10 (21.8)
T2	4 (8.7)
T3	22 (47.8)
T4	7 (15.2)
Diámetro del tumor (media, cm)	10.94
Lateralidad (%)	
Izquierdo	29 (63)
Derecho	16 (34.8)
Bilateral	1 (2.2)
N1 (%)	13 (28.3)
Histología (%)	
Células claras	42 (91.3)
No células claras	4 (8.7)
Patrón sarcomatoide (%)	7 (15.2)
Grado Fuhrman (%)	
1-2	9 (19.6)
3-4	29 (63)
Desconocido	8 (17.4)
Charlson (%)	
≤ 2	3 (6.5)
3-4	1 (2.2)
≥ 5	42 (91.3)
Karnofsky < 80% (%)	3 (6.5)
ECOG (%)	
0	20 (40.35)
1	23 (50)
2	3 (6.5)
Terapia sistémica (%)	29 (63%)
Terapia blanco	8 (17.4%)
Inmunoterapia	7 (15.2%)
Inmunoterapia + talidomida	6 (13%)
Quimioterapia	5 (10.9%)
Otro	1 (2.2%)

Dep Cr: depuración de creatinina; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Hb: hemoglobina; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

otra parte, solo el 63% de los pacientes recibió terapia sistémica con diversos esquemas farmacológicos (quimioterapia, inmunoterapia o terapia blanco),

Tabla 2. Detalles quirúrgicos de los 46 pacientes sometidos a nefrectomía

Detalles quirúrgicos de los 46 pacientes sometidos a nefrectomía	
Características	n = 46 (%)
Tiempo quirúrgico, horas (%) (media = 4.83 [2.5-9])	
< 2	0
2-3	3 (6.5)
3-4	14 (30.4)
4-6	17 (37)
> 6	5 (10.9)
No reportado	7 (15.2)
Linfadenectomía - Sí (%)	17 (37)
Sangrado ml (%)	
≤ 500	16 (34.8)
501-1,000	11 (23.9)
1,001-2,000	5 (10.9)
2,001-5,000	12 (26.1)
> 5,000	2 (4.3)
Transfusión - Sí (%)	25 (54.3)
Unidades transfundidas (%)	
0	21 (45.7)
1-2	7 (15.2)
3-4	3 (6.5)
> 4	1 (2.2)
No reportado	14 (30.4)
Requirió UTI (%)	13 (28.3)

UTI: unidad de terapia intensiva.

dependiendo del momento histórico en que se realizó la cirugía.

Características perioperatorias

Los detalles quirúrgicos se resumen en la [tabla 2](#). Se realizó linfadenectomía en el 37% de los casos. La media de tiempo quirúrgico fue de 253 minutos. En el 41.3% de los pacientes se reportó un sangrado > 1,000 ml y el 54.3% requirió transfusión.

Complicaciones

En total, 15 pacientes (32.6%) tuvieron alguna complicación: intraoperatoria en 4 casos (8.7%) y postoperatoria en 11 (23.9%). De estos, en el 17.4% fueron Clavien-Dindo grado III o mayor. Los detalles se muestran en la [tabla 3](#).

En el análisis univariante, el estadio clínico ≥ T3 se asoció a necesidad de transfusión ($p = 0.007$) y a riesgo de sangrado quirúrgico > 1,000 ml ($p = 0.005$), mientras que en el análisis multivariante permaneció

Tabla 3. Complicaciones perioperatorias de los 46 pacientes sometidos a nefrectomía

Complicaciones perioperatorias de los 46 pacientes sometidos a nefrectomía*	
Complicación perioperatoria (%)	15 (32.6)
1 complicación (%)	6 (13)
≥ 2 complicaciones (%)	9 (19.6)
Complicación intraoperatoria (%)	4 (8.7)
Choque hipovolémico	2 (4.3)
TEP	1 (2.2)
Paro cardiorrespiratorio	1 (2.2)
Neumotórax	1 (2.2)
Lesión diafragmática	1 (2.2)
Isquemia intestinal	1 (2.2)
Complicación postoperatoria (%)	11 (23.9)
Necrosis tubular aguda	3 (6.5)
Choque séptico	2 (4.3)
Urosepsis	2 (4.3)
Neumonía	1 (2.2)
Hipercalcemia	1 (2.2)
Fístula urinaria	1 (2.2)
Hematoma	1 (2.2)
Choque hipovolémico	2 (4.3)
Trombosis venosa profunda	1 (2.2)
Infarto agudo de miocardio	1 (2.2)
Fibrilación auricular	1 (2.2)
Clavien-Dindo (%)	
I	4 (8.7)
II	3 (6.5)
III	1 (2.2)
IV	0
V	7 (15.2)

*Los números de las complicaciones no son aditivos, ya que un mismo paciente pudo haber experimentado más de una complicación.
TEP: tromboembolia pulmonar.

como predictor independiente solo para necesidad de transfusión (*odds ratio* [OR]: 6.37; Intervalo de Confianza [IC] 95%: 1.37-29.57; $p = 0.018$), no así para riesgo de sangrado.

Asimismo, en otro análisis univariante la edad ≥ 65 años ($p < 0.001$) y la presencia de metástasis a hígado ($p = 0.01$) se asociaron con mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. No obstante, en el análisis multivariante solo la edad ≥ 65 años se mantuvo como un factor de riesgo independiente (OR: 68.04; IC 95%: 6.13-754.22; $p = 0.001$) para desarrollar alguna complicación perioperatoria. No se encontró ninguna asociación con el resto de las variables.

Mortalidad perioperatoria

La mortalidad perioperatoria fue de 7 pacientes (15.2%). Todos ellos tenían un índice de comorbilidades de Charlson ≥ 8 ; seis tenían un estadio clínico $\geq T3$, así

como un sangrado mayor a 2,000 ml. Dos fallecieron por choque hipovolémico, uno por infarto agudo de miocardio en el día 19 del postoperatorio, uno por tromboembolia pulmonar, uno por insuficiencia cardíaca congestiva (quien contaba con comorbilidades como síndrome antifosfolípidos, síndrome de Budd-Chiari e hipertensión arterial pulmonar) y dos más fallecieron por choque séptico (neumonía intrahospitalaria y urosepsis).

En el análisis univariante, la edad ≥ 65 años ($p = 0.02$), la presencia de metástasis hepáticas ($p = 0.03$) y sangrado quirúrgico $> 1,000$ ml ($p = 0.01$) se asociaron con mortalidad perioperatoria. Sin embargo, esta asociación no se mantuvo de manera independiente en el análisis multivariante.

Discusión

En este trabajo presentamos la morbilidad y mortalidad quirúrgica de la nefrectomía durante los primeros 30 días en pacientes con CCR metastásico. Observamos que el principal predictor de efectos adversos en nuestra población es la edad avanzada.

La evidencia actual indica que la NC se asocia a un mejor pronóstico oncológico, con cifras de morbilidad que fluctúan entre el 27.8 y el 37%^{4,9}, así como mortalidad del 1.9 al 4.8%^{5,10}. De acuerdo a lo reportado por Kader, la mortalidad puede alcanzar el 21% en mayores de 75 años⁷. En nuestra población, la tasa de complicaciones perioperatorias fue del 32.6%, lo cual es similar a lo reportado en otras series⁴. Las categorías Clavien-Dindo ≥ 3 se presentaron en el 17.4%, cifra mayor a lo descrito en la literatura¹¹. El principal factor en nuestro análisis fue la edad ≥ 65 años, lo cual es esperable si consideramos que estos pacientes tienen menor reserva funcional y más dificultad para recuperarse después de una intervención quirúrgica⁵. Adicionalmente, el grado de invasión local (T3 o T4), independientemente de la presencia con metástasis a distancia, destacó como el único factor predictor de transfusiones sanguíneas, reforzando lo descrito previamente por Takagi¹². Es de notar que las otras características del paciente, como puntuación ECOG, índice de Charlson, índice de masa corporal o función renal no se asociaron a las complicaciones, lo cual refuerza el hecho de que son la edad avanzada y las características de la neoplasia las que favorecen la morbilidad quirúrgica.

Los resultados de nuestro trabajo deben ser interpretados en el contexto de las limitaciones de un estudio retrospectivo. Consideramos relevante destacar que la mayoría de los pacientes tenían múltiples comorbilidades, tal es que más del 90% de los

pacientes presentaban un índice de Charlson > 5 puntos. Otra limitación del presente estudio consiste en que solo el 63% de los pacientes recibieron terapia sistémica adyuvante. Esta variabilidad se debió al contexto histórico de la serie y a la evolución en las indicaciones y esquemas diversos de terapia sistémica a lo largo de los años. Estos resultados son similares a lo reportado en un reciente análisis de la *National Cancer Database* donde se encontró que hasta el 61% de los pacientes con CCR metastásico no reciben terapia sistémica adyuvante después de la NC¹³.

Conclusión

Aún no existe consenso sobre el beneficio de la NC en pacientes con CCR metastásico. En nuestro estudio encontramos que la edad igual o mayor a 65 años se asoció de manera independiente con mayor riesgo de morbilidad perioperatoria. Por otra parte, el grado de invasión local (estadio clínico T3/T4) incrementó el riesgo de transfusiones. Estos hallazgos sugieren que la evaluación de aquellos pacientes con estas características debe ser sumamente cuidadosa, para determinar si el beneficio de la NC es mayor a la morbilidad que puede conllevar.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

1. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Graeme B, Carducci MA, et al. Kidney Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2011;9(9):960-77.
2. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071-6.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-90.
4. Gershman B, Moreira DM, Boorjian SA, Lohse CM, Cheville JC, Costello BA, et al. Comprehensive characterization of the perioperative morbidity of cytoreductive nephrectomy. *Eur Urol*. 2016;69(1):84-91.
5. Sun M, Abdollah F, Schmitges J, Bianchi M, Tian Z, Shariat SF, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly: A population-based cohort from the USA. *BJU Int*. 2012;109(12):1807-12.
6. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2014;66(4):704-10.
7. Kader a K, Tamboli P, Luongo T, Matin SF, Bell K, Jonasch E, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly patient: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2007;177(3):855-60.
8. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
9. Silberstein JL, Adamy A, Maschino AC, Ehdai B, Garg T, Favaretto RL, et al. Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2012;110(9):1276-82.
10. Jackson BL, Fowler S, Williams ST. Perioperative outcomes of cytoreductive nephrectomy in the UK in 2012. *BJU Int*. 2015;116(6):905-10.
11. Adibi M, Thomas AZ, Borregales LD, Matin SF, Wood CG, Karam JA. Surgical considerations for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(12):528-37.
12. Takagi T, Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Kondo T, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A population-based analysis of perioperative outcomes according to clinical stage. *Int J Urol*. 2014;21(8):770-5.
13. Smaldone MC, Handorf E, Kim SP, Thompson RH, Costello BA, Corcoran AT, et al. Temporal trends and factors associated with systemic therapy after cytoreductive nephrectomy: an analysis of the National Cancer Database. *J Urol*. 2015;193(4):1108-13.