

METÁSTASIS PANCREÁTICAS POR CARCINOMA RENAL. NUESTRA CASUÍSTICA Y

REVISIÓN DE LA LITERATURA

AUTHORS: Izaskun Markinez, MD, Raúl Jiménez, MD, Inmaculada Ruiz, PhD, Eloisa Villarreal, MD, Aintzane Lizarazu, MD, Nerea Borda, MD, Xabier Arteaga, MD, Miguel Ángel Medrano, MD, Esther Guisasola, MD, Adolfo Beguiristain, PhD, José María Enríquez-Navascués*, PhD Head* and other members of the Department of General and Digestive Surgery, Donostia Hospital

Corresponding author:

Izaskun Markinez

Hospital Donostia

Pº Beguiristain s/n

20014 Donostia (Gipuzkoa)

Email: ikur6@hotmail.com

Tel.: +34 943007000

Keywords: pancreatic metastasis, renal cell carcinoma, pancreatic surgery

RESUMEN

OBJETIVO: analizar los casos de metástasis pancreáticas por carcinoma renal intervenidos en nuestro Hospital entre los años 2000 y 2011. **MATERIAL Y MÉTODOS:** estudio retrospectivo donde se recogen diferentes variables de 8 pacientes con metástasis pancreáticas por carcinoma renal intervenidos. Comparación de nuestros datos con los de la literatura.

RESULTADOS: la enfermedad metastásica del páncreas por carcinoma renal en nuestra serie ha sido de 1.59%. Todas las metástasis han sido metacrónicas. La afectación por sexo ha sido igual. El tiempo medio entre la resección del tumor renal y el diagnóstico de las metástasis ha sido de 12.42 años (rango: 1.62-30.13 años). La actitud terapéutica ante las lesiones pancreáticas ha sido quirúrgica en todos los casos. Hasta la fecha, 7 pacientes continúan vivos.

CONCLUSIÓN: La enfermedad metastásica del páncreas por carcinoma renal es poco frecuente (1-2.8%). El intervalo entre la resección primaria y las metástasis puede ser bastante largo. Siempre debe sospecharse metástasis pancreática en los pacientes que presenten masa pancreática e historia de carcinoma renal. Se recomienda un tratamiento quirúrgico agresivo en casos seleccionados. La cirugía en estos casos mejora la supervivencia y la calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis pancreáticas de cualquier foco primario son raras y suponen el 2-5% de los tumores pancreáticos; y el carcinoma renal como foco primario es poco frecuente, entre el 1 y el 2.8% (1- 10).

Debido a la rareza y peculiaridad de estas lesiones pancreáticas, decidimos analizar los casos de metástasis pancreáticas por carcinoma renal intervenidos en nuestro Hospital entre los años 2000 y 2011, y analizar la frecuencia y las características comparadas con la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Presentamos un estudio retrospectivo en el que se han recogido pacientes que teniendo una neoplasia renal tuvieron una intervención sobre el páncreas, durante el periodo comprendido entre enero del 2000 y marzo del 2011. También se exploró los pacientes que hubieran tenido previamente un tumor renal tratado con nefrectomía. Así, se obtuvieron un total de 11 pacientes de los cuales se descartaron 3 por ser el tumor de páncreas primario (adenocarcinoma o tumor endocrino) y no metástasis de carcinoma renal.

Se recogieron diferentes variables tanto de los pacientes como de los tumores que habían padecido, renal y pancreático (tabla 1). Debido a que algunos de los pacientes habían sido intervenidos muchos años atrás y/o en otros centros, no pudimos obtener de ellos todos los datos en cuanto al tumor renal.

Para realizar una revisión sobre el tema/comparar nuestros datos con los de la literatura, se realizó una búsqueda en Medline PubMed y los límites: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Case Report, English, Spanish. Se obtuvieron un total de 115 artículos, de los cuales se han seleccionado los citados en la bibliografía.

RESULTADOS:

Durante el periodo seleccionado, se han intervenido en nuestro centro 502 neoplasias renales, de las cuales 8 han metastatizado a páncreas, lo que supone un 1.59%. Todas las metástasis pancreáticas han sido metacrónicas (ver tabla 1). La afectación por sexo ha sido igual. La edad media en el momento de la intervención de la neoplasia renal fue 52.87 (rango 40 – 62).

Los 8 pacientes habían presentado como tumor primario la variedad de carcinoma renal de células claras. El riñón afectado fue el izquierdo en la mitad de los pacientes, y el derecho en la otra mitad. Solo el paciente numero 8 recibió tratamiento adyuvante (QT y RT) y ninguno recibió tratamiento neoadyuvante.

Tabla 1

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre
Edad (IQ riñón)	59	59	62	56	56	40	49	42
Antecedentes personales	HCM	HCM		HTA	HTA	HCM	HTA, DM II	HTA, IAM, HCM
Fecha IQ cáncer renal	24/02/2003	20/06/1996	07/07/2005	09/08/1998	1/06/2005	1/06/1995	1/06/1987	1/06/1981
Estadio cáncer renal	III		III	II	III			
Riñón afecto	Derecho	Derecho	Derecho	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Derecho
Fecha diagnóstico MTS páncreas	26/02/2008	17/07/2003	16/02/2007	25/02/2010	09/11/2010	24/02/2010	5/03/2011	11/07/2011
Días/años entre IQ riñón y diagnóstico MTS páncreas	1829/ 5.01	2584/ 7.08	590/ 1.62	4219/ 11.56	1988/ 5.45	5383/ 14.75	8679/ 23.78	10998/30.1
Diagnóstico MTS páncreas	En control	En control	Intraoperatoriamente	Por clínica (dolor abdominal y distensión)	Por clínica (DM)	En control	Por clínica (dolor abdominal y vómitos)	Otra causa. (Cólico nefrítico)
Localización MTS páncreas	Cabeza y cuerpo	Cabeza y cuerpo	No conocido	Cabeza	Cabeza	Cuerpo	Cuerpo	Cola
Fecha IQ MTS páncreas	20/06/2008	19/11/2003	13/02/2007	03/05/2010	18/01/2011	16/03/2010	15/04/2011	16/09/2011

Tipo IQ MTS páncreas	Pancreatectomía total + nefrectomía parcial izq + esplenectomía+ colecistectomía	Pancreatectomía total + esplenectomía+ colecistectomía	Resección atípica	Pancreatectomía total + esplenectomía+ colecistectomía	Pancreatectomía total + esplenectomía+ colecistectomía	Pancreatectomía distal + esplenectomía+ colecistectomía	Pancreatectomía distal + esplenectomía	Pancreatectomía distal + esplenectomía
Tamaño MTS páncreas	1.5 y 1	2 y 1	0.9	1 la mayor. 5 nódulos	3.9	3	2	4
MTS única o múltiple	Múltiple	Múltiple	Única	Múltiple	Única	Única	Única	Única
Sincrónica/Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica	Metacrónica
Evolución	Vive	Vive	Fallecido	Vive	Vive	Vive	Vive	Vive
Meses de supervivencia	40	95	56	17	9	19	6	1

HCM: hipercolesterolemia. **HTA:** hipertensión arterial. **IQ:** intervención quirúrgica. **DM:**

diabetes mellitus. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **MTS:** metástasis

El tiempo medio entre la resección del tumor renal y el diagnóstico de las metástasis pancreáticas fue de 4533.75 días, es decir, 12.42 años (rango: 1.62 - 30.13 años), siendo la presentación más tardía de la serie a los más de 30 años de la nefrectomía.

El diagnóstico de las lesiones pancreáticas se realizó durante el control tras nefrectomía en 3 pacientes (37.5%), por aparición de clínica en 3 (37.5%) (dolor abdominal en dos y debut de diabetes mellitus con descompensación diabética en otro), en estudio por otra causa (cólico nefrítico) en 1 paciente (12.5%) y como hallazgo intraoperatorio en otro (12.5%) (sospecha de

una metástasis suprarrenal izquierda, en el estudio anatomopatológico se trataba de una metástasis en el páncreas). Los métodos de imagen más empleados en el diagnóstico de las lesiones pancreáticas fueron la ecografía y la TAC. En ninguno se confirmó histológicamente mediante PAFI previa a la intervención. Las lesiones se localizaron tanto en cabeza, cuerpo y cola pancreática (imágenes 1, 2).

La actitud terapéutica ante las lesiones pancreáticas fue quirúrgica en todos los casos presentados, dado que en todos las lesiones fueron resecables (ver tabla). La intervención practicada con más frecuencia fue la pancreatectomía total con esplenectomía y colecistectomía (n=4)(50%) (en 1 de ellos además, se realizó una nefrectomía parcial izquierda por invasión tumoral). En uno de los pacientes se realizó una resección atípica (12.5%) pensando que se trataba de una metástasis suprarrenal izquierda. El equipo de cirujanos que realizó las intervenciones fue siempre el mismo. Ninguno precisó varias intervenciones por nueva aparición de enfermedad metastásica en misma localización en el tiempo.

Todos los exámenes histológicos demostraron que las lesiones pancreáticas correspondían a metástasis de carcinoma renal de células claras. 5 de los pacientes (62.5%) presentaron metástasis pancreática única y otros 3 (37.5%) múltiple, tal como se había descrito en las pruebas de imagen preoperatorias (imágenes 1, 2, 3).

Tras la intervención pancreática sólo un paciente recibió QT y fue debido a la aparición, en el postoperatorio, de metástasis de carcinoma renal en bronquio izquierdo. Ninguno recibió RT u otro tratamiento adyuvante.

Hasta la fecha, 7 pacientes continúan vivos (87.5 %) y sólo uno fallecido (12.5%)(el de la resección atípica por postoperatorio tórpido). Durante el seguimiento tras la resección de las lesiones pancreáticas, han presentado metástasis en otros órganos 3 pacientes: uno en el riñón contralateral precisando tumorectomía (a los casi 7 años tras la resección pancreática),

otro en el tiroides por lo que se realizó tiroidectomía (a los 4 meses de la intervención pancreática) y otro en el bronquio del lóbulo inferior izquierdo (a los 2 meses tras la intervención sobre el páncreas) del que está siendo actualmente tratado con quimioterapia y ablación por broncoscopio. El resto, 4 pacientes (ya que uno falleció en el postoperatorio), no han presentado evidencia de enfermedad. El seguimiento ha sido de 2.56 años (rango: 0.11 – 7.94 años).

El seguimiento de los pacientes tras la intervención pancreática se ha hecho periódicamente en Consultas Externas según protocolo establecido.

En los casos en los que poseemos información sobre los marcadores tumorales, estos son normales a excepción del paciente de la metástasis bronquial, en el que el marcador CEA fue elevado (5.8) tras la intervención de páncreas.

DISCUSIÓN:

Las metástasis pancreáticas de cualquier foco primario son raras y suponen el 2-5% de los tumores pancreáticos. Los focos primarios más frecuentes son pulmón, colon, mama, piel y cerebro. La enfermedad metastásica del páncreas debido a carcinoma renal es poco frecuente, entre el 1 y el 2.8%, ya que los lugares más frecuentes de metástasis por carcinoma renal son: pulmón (50-60%), hueso (30-40%), hígado (30-40%), suprarrenales y cerebro (5%) (1, 2, 10). El porcentaje de metástasis pancreáticas debido a tumor renal descrito en nuestra serie es 1.59%, similar, por tanto, a lo descrito en la literatura.

Las metástasis pancreáticas por carcinoma renal se pueden presentar de forma sincrónica (25-30% de los casos) o metacrónica (aproximadamente en un 40% de los casos), habiéndose descrito casos hasta 27 años después de la nefrectomía (1- 10). En nuestra serie, todas las metástasis fueron metacrónicas, siendo la presentación más tardía de la serie a los más de 30 años de la nefrectomía (rango: 1.62 – 30.1 años). El 85% de las recurrencias ocurre dentro de

los primeros 3 años tras la nefrectomía (1, 2). Es, por tanto, extremadamente importante tener en cuenta este antecedente, pues estos pacientes pueden presentar metástasis en cualquier momento, cualquier localización y con clínicas variables. Ante la sospecha de enfermedad renal metastásica es obligado el estudio mediante pruebas de imagen y el diagnóstico de confirmación en función de la localización, tal como comentan en su artículo Pérez Fuentes et al (1).

La edad media de nuestros pacientes fue de 52.87, lo que se asemeja a los resultados de otros autores aunque algo más temprana (por ejemplo: 56, 63.5, 62.2 años) (9).

El modo de extensión del carcinoma renal al páncreas es controvertido, puede ser tanto por vía hematológica como por vía linfática; la extensión directa al páncreas se cree inusual (2, 3, 7). Las células del carcinoma renal tienen una gran afinidad por el parénquima pancreático y por eso pueden metastatizar a él sin existir metástasis en otros órganos (5, 7, 8). Por esta afinidad, pueden existir recurrencias tras una resección pancreática previa (5).

No se ha encontrado relación entre la localización de las metástasis pancreáticas y la localización del carcinoma renal primario; los tumores del lado izquierdo no metastatizan con más frecuencia a la cola del páncreas y los tumores del lado derecho no metastatizan con más frecuencia a la cabeza pancreática (3, 7).

Suelen presentarse como metástasis únicas y asintomáticas. De presentar síntomas, estos pueden ser muy diversos e indistinguibles de otro tipo de cánceres pancreáticos (1, 2, 4, 7, 9). En nuestros casos 5 pacientes (62.5%) presentaron metástasis únicas y 3 múltiples (37.5%), y fueron 3 los pacientes (42.86%) que presentaron síntomas.

En cuanto al diagnóstico, las metástasis suelen ser diagnosticadas durante los estudios de control. Siempre debe sospecharse metástasis pancreática en los pacientes que presenten una masa pancreática e historia de carcinoma renal (4, 5, 7, 10). Los métodos diagnósticos nos

ayudaran a realizar el diagnóstico diferencial, este, debe hacerse con el adenocarcinoma primario de páncreas, tumor neuroendocrino... (2, 6).

La ecografía es más sensible para detectar pequeños focos metastásicos pancreáticos que la TAC. En ella, estas lesiones aparecen como hipoecogénicas respecto al parénquima pancreático. La TAC helicoidal puede ser útil para el diagnóstico diferencial de lesiones pancreáticas: en fases precoces, tras administración de contraste intravenoso, estas lesiones se verán hipervasculares en el parénquima pancreático, a diferencia del adenocarcinoma primario de páncreas, típicamente hipovascular. Estos hallazgos no son patognomónicos ya que los tumores pancreáticos endocrinos también aparecen como lesiones hipervasculares (1, 2, 4, 5, 6, 7, 10). El uso de la RMN para el diagnóstico de estas lesiones está aumentando (7). Los métodos de imagen habituales (TAC, RMN) no permiten realizar un diagnóstico diferencial adecuado (7). El papel de la TC- PET está aún por definir pero puede ser útil para descartar metástasis insospechadas (4, 5). Algunos autores, en vista de la dificultad diagnóstica en casos concretos, realizan una PAAF guiada por ecografía, TAC o ecografía endoscópica para el diagnóstico. Esto tiene sus riesgos e inconvenientes, es por eso que el resto de autores realiza el diagnóstico tras exéresis quirúrgica de la pieza (4, 7). En ninguno de los casos presentados se realizó PAAF para el diagnóstico.

En pacientes seleccionados, cuando el tumor primario está controlado, el páncreas es el único órgano afectado por metástasis y la lesión o lesiones son resecables, se recomienda un tratamiento quirúrgico agresivo siempre que no haya comorbilidades que lo contraindiquen.

La cirugía en estos casos mejora la supervivencia y la calidad de vida, sobre todo, en los pacientes con metástasis asintomáticas que suceden tras un periodo libre de enfermedad de más de 2 años (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Un manejo quirúrgico agresivo para las metástasis pancreáticas únicas por carcinoma renal está justificado. En metástasis múltiples, en cambio, es más controvertido, ya que algunos autores consideran que si existen múltiples metástasis es

porque la enfermedad está diseminada, aunque, como no existe otro tratamiento para ello, también se interviene. Conclusión, se hará cirugía siempre que la enfermedad no sea irresecable localmente (invasión vascular), no exista comorbilidad que contraindique la cirugía y no exista enfermedad extrapancreática irresecable (1, 2, 3, 5, 7).

Todos nuestros pacientes presentaban lesiones resecables, siendo el páncreas el único órgano afecto por metástasis, por lo que en todos se realizó tratamiento quirúrgico. El tipo de resección pancreática está condicionada por la localización de las lesiones y la obtención de márgenes libres con preservación de las funciones exocrina y endocrina del páncreas (2, 4, 5, 7). Debe intentarse la resección de todas las metástasis evidentes en la radiografía y durante la exploración quirúrgica. No existe necesidad de una disección linfática radical. La literatura indica que la afectación ganglionar en la enfermedad metastásica pancreática es extremadamente rara (1,2, 3, 8).

La multifocalidad de las metástasis pancreáticas ha sido descrita en un rango de 20-45% (7). Nuestro porcentaje es de 42.86%.

Hay muchos artículos que sugieren que las resecciones previas de metástasis por carcinoma renal en otros órganos, como por ejemplo, el tiroides, las glándulas suprarrenales o el pulmón, no deberían descartar un tratamiento agresivo de las metástasis secundarias pancreáticas una vez confirmado que se trata del único órgano de recidiva de enfermedad (7, 8).

La quimioterapia, la hormonoterapia y la radioterapia han demostrado no ser efectivas para el tumor primario renal o sus metástasis. En los últimos años, se han visto resultados prometedores en ensayos de fase III con Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus y Bevacizumab.

La resección de metástasis pancreáticas por otro cáncer que no sea el renal posee un pronóstico pobre ya que es señal de una enfermedad metastásica diseminada. En contra, la supervivencia tras la resección de metástasis pancreáticas por carcinoma renal es claramente

superior (7, 8): la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis pancreáticas tras la resección es muy variable, de 29% al 88% según las series (2, 3, 5, 6, 7). La supervivencia es mejor que la de los tumores primarios de páncreas (1, 2, 7). En nuestra serie, solo ha habido un fallecido, a los 3 meses de la intervención; el resto siguen vivos. La supervivencia, desde la intervención del páncreas, es de 30.37 meses pero hay que tener en cuenta que los pacientes presentan tiempos diferentes de seguimiento (0.11 – 7.94 años).

Factores asociados con un pronóstico favorable incluyen un periodo libre de enfermedad prolongado, una única metástasis con necrosis central y una completa exéresis con márgenes histológicamente negativos. Otros han descrito que el grado del tumor de las metástasis pancreáticas se correlaciona con el grado del tumor renal primario y que el grado tumoral es un predictor de supervivencia con una media de supervivencia de 42 meses para cáncer de grado 2 y 10 meses para el grado 3 (7).

CONCLUSIONES:

Las metástasis pancreáticas de cualquier foco primario son raras. Siempre debe sospecharse metástasis pancreática en los pacientes que presenten una masa pancreática e historia de carcinoma renal. El intervalo entre la resección primaria y las metástasis puede ser bastante largo. Los pacientes pueden presentar o no síntomas, siendo estos muy variados. Por ello, nos debemos plantear el tiempo de seguimiento en los pacientes afectos de tumor renal y si ello es, desde el punto de vista coste-efectividad, rentable, para lo que se deberían hacer más estudios de mayor número de casos.

En pacientes seleccionados, cuando el tumor primario está controlado, el páncreas es el único órgano afectado por metástasis y la lesión o lesiones son resecables, se recomienda un tratamiento quirúrgico agresivo. La cirugía en estos casos mejora la supervivencia y la calidad de vida (1-9).

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Pérez Fentes DA, Blanco Parra M, Toucedo Caamaño V, Lema Grille J, Cimadevila García A, Villar Núñez M. Atypical sites of metastatic renal carcinoma. Literature review (article in Spanish with English abstract). *Actas Urol Esp.* 2005 Jul-Aug;29(7):621-30.
- 2- Kassabian A, Stein J, Jabbour N, Parsa K, Skinner D, Parekh D, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: a single-institution series and review of the literature. *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):211-5.
- 3- Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg.* 2009 Jun;96(6):579-92. Review.
- 4- Sweeney AD, Fisher WE, Wu MF, Hilsenbeck SG, Brunnicardi FC. Value of pancreatic resection for cancer metastatic to the pancreas. *J Surg Res.* 2010 May 15;160(2):268-76.
- 5- Aimoto T, Uchida E, Yamahatsu K, Yoshida H, Hiroi M, Tajiri T. Surgical treatment for isolated multiple pancreatic metastases from renal cell carcinoma: report of a case. *J Nippon Med Sch.* 2008 Aug;75(4):221-4.
- 6- Hijioka S, Hifumi M, Mekky MA, Takekuma Y, Kawaguchi T, Yokomizo H, et al. Total pancreatectomy for metastatic renal cell carcinoma with marked extension into the main pancreatic duct. *Intern Med.* 2010;49(6):557-62. Epub 2010 Mar 15.
- 7- Machado NO, Chopra P. Pancreatic metastasis from renal carcinoma managed by Whipple resection. A case report and literature review of metastatic pattern, surgical management and outcome. *JOP.* 2009 Jul 6;10(4):413-8.

- 8- Eidt S, Jergas M, Schmidt R, Siedek M. Metastasis to the pancreas--an indication for pancreatic resection?. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 Sep;392(5):539-42. Epub 2007 Jan 23.
- 9- Thompson L, Heffess C. Renal cell carcinoma to the pancreas in surgical pathology material. *Cancer* 2000;89:1076-88.
- 10- Goto T, Dohmen T, Yoneyama K. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;5(8):A26. Epub 2007 Jul 6.

IMÁGENES:

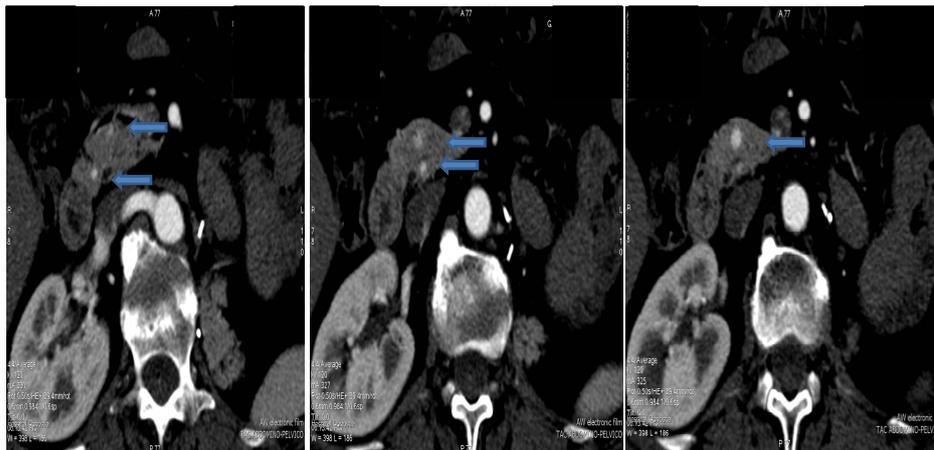


IMAGEN 1. Metástasis pancreáticas múltiples

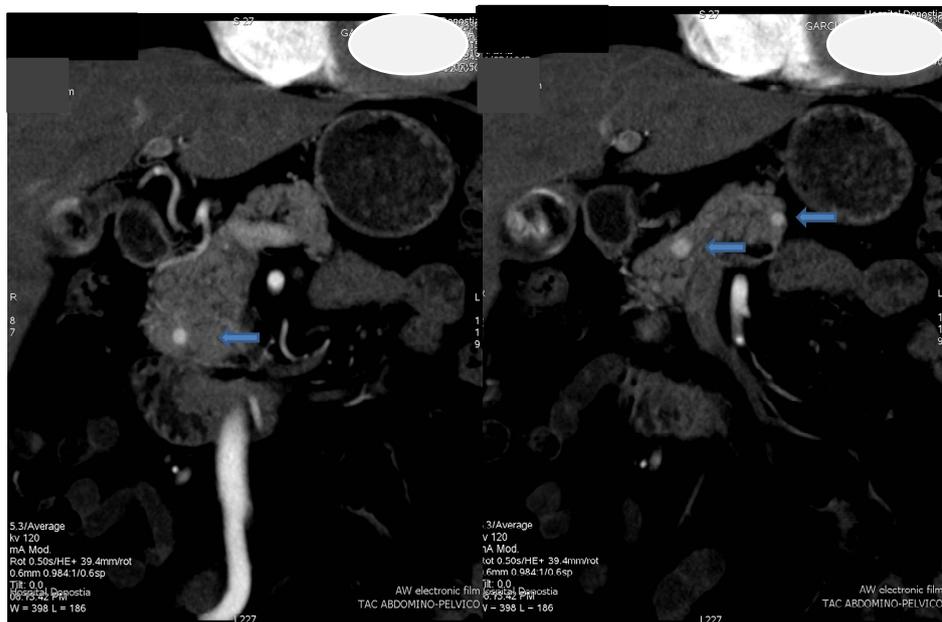


IMAGEN 2. Metástasis pancreáticas múltiples

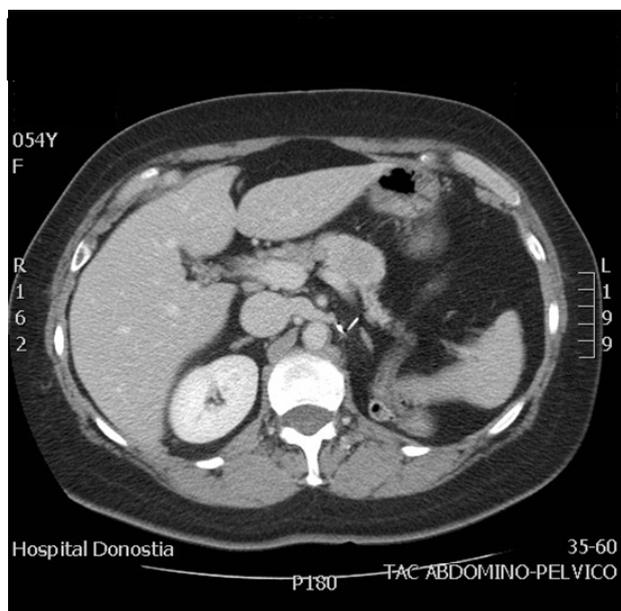


IMAGEN 3. Metástasis pancreática única