

Hueso frontal como sitio inusual de metástasis de carcinoma renal de células claras

Omar Antonio Pérez-Morales¹, Diego Fernando León-López¹, Miguel Jesús Bernés-Rodríguez¹, Ricardo Ramírez-Aguilar¹, Felipe Padilla-Vázquez¹, María Yolotzin Valdespino-Vázquez², Teresa Cuesta-Mejías³, Julio César Soto-Barraza⁴, Gustavo Melo-Guzmán⁴, Rafael Mendizabal-Guerra⁵

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente masculino de 44 años, con tabaquismo intenso de una cajetilla al día desde hace 20 años, que posterior a haber sufrido un golpe contuso directo moderado a la región frontal, presentó crecimiento de lesión indurada no dolorosa que en el lapso de 8 meses alcanza un tamaño considerable. Posterior a la realización de estudios de imagen se sospecha presencia de un meningioma frontal gigante; fue sometido a intervención quirúrgica para resección de la lesión y posterior al estudio histopatológico se evidencia la presencia de una metástasis renal al hueso frontal, siendo este sitio de metástasis muy poco frecuente, motivo por el cual se hace del conocimiento de la comunidad neuroquirúrgica.

Palabras clave: carcinoma renal de células claras, metástasis cerebrales, metástasis ósea, hueso frontal.

The frontal bone as an unusual site of renal clear cell carcinoma metastasis

ABSTRACT

We reported the case of a male, 44 year old, with heavy smoking record, in the wake of a one pack a day for 20 years. Eight month ago, after having suffered a moderate direct blunt force injury to the frontal region, He showed a growth, painless indurated lesion and it reached a considerable size through 8 months lapse. After the imaging studies a giant frontal Meningioma was suspected. The patient underwent surgery for resection of the lesion and histopathological study reported the presence of a renal metastasis to the frontal bone. This site is a rare metastases spot, that's why we share the case for the neurosurgical and medical community.

Key words: clear cell renal carcinoma, brain metastasis, bone metastasis, frontal bone.

Como es sabido, las metástasis cerebrales son una de las patologías más frecuentes de afección al sistema nervioso central (SNC), siendo los orígenes primarios más frecuentes, pulmón, mama y riñón. El tumor renal de células claras es conocido por su impresionante potencial metastásico, debería ser considerado como diagnóstico diferencial de cualquier tumor metastásico¹; es uno de los 10 tipos de cáncer más comunes en hombres y mujeres². Después de pulmón, el tejido óseo es el segundo sitio más frecuente de metástasis de este tumor; además de afectar a la

Recibido: 16 julio 2012. Aceptado: 30 julio 2012.

¹Residente de Neurocirugía del Hospital Juárez de México.

²Residente de Anatomía Patológica en el Hospital Juárez de México. ³Médico patólogo del Hospital Juárez de México.

⁴Médico Adscrito al Servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México. ⁵Jefe del servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México. Correspondencia: Omar Antonio Pérez Morales. Hospital Juárez de México/ Secretaría de la Defensa Nacional. Circuito Interior # 800, esquina con Naranjo. Torre A depto. 1501. Col. Ampliación del Gas. Azcapotzalco. 02970 México D.F. E-mail: mayoromar10@hotmail.com

pleura y al hígado de manera similar³; dentro del sistema esquelético, el sitio más frecuente de metástasis es la porción proximal de la tibia y de forma general, los huesos largos. Las metástasis a huesos del cráneo han sido rara vez descritas en la literatura.

Reporte de caso

Paciente masculino de 44 años de edad, sin antecedentes crónico degenerativos, ni quirúrgicos, con tabaquismo intenso de 20 años de evolución a razón de una cajetilla al día y etilismo una vez por semana llegando hasta la embriaguez desde hace 5 años. *Cuadro clínico* de 8 meses de evolución, con crecimiento progresivo de lesión indurada, no dolorosa, inmóvil, redondeada, adherida a planos fijos, de bordes bien definidos, sin ninguna coloración en particular, sin cambios tróficos en la piel circundante; el paciente relaciona de manera directa esta lesión con el antecedente de un golpe directo a la región frontal en la línea media con la puerta de su vehículo misma que le ocasionó en apariencia un hematoma subgaleal, siendo este golpe de intensidad moderada; 2 meses previos a su ingreso presenta cefalea generalizada de intensidad moderada a intensa que cede a la ingesta de AINE's y que en las últimas 2 semanas se vuelve incapacitante; por lo anterior acude a Consulta Externa de Neurocirugía del Hospital Juárez de México, donde los familiares refieren cambios del estado anímico al mostrarse más agresivo, con poca tolerancia ante situaciones de estrés. Clínicamente sólo refiere náuseas y vómito intermitentes, además de la cefalea ya comentada. A la exploración física se encuentra con *Glasgow* de 15 puntos, sin alteraciones en el lenguaje, con funciones mentales superiores conservadas, con edema de papila bilateral, sin más alteraciones en el resto de la exploración física; el paciente presenta una lesión frontal muy evidente de aproximadamente 12 x 11 cm con las características mencionadas, además de referir, pérdida de peso de aproximadamente 30 kg en los últimos 8 meses. Presenta una tomografía de cráneo en fase simple, cortes axiales desde la base hasta la convexidad, en donde se aprecian las cisternas de la base sin alteraciones, la relación sustancia gris blanca en forma general conservada, línea media conservada sobre todo en los cortes inferiores; en la última porción del *tectum* mesencefálico existe compresión de la cisterna crural derecha; el cuarto ventrículo visible sin alteraciones, pero las astas frontales de los ventrículos laterales se encuentran borradas. Es muy notoria la presencia de una lesión redondeada, hipodensa, a nivel frontal en la línea media, que mide 10.29 x 8.19 cm que inicia justo por arriba del seno frontal izquierdo que en cortes más rostrales destruye en su totalidad el hueso

frontal de manera bilateral, con áreas hiperdensas diseminadas en el interior de la lesión compatible con calcificaciones y que ocasiona efecto de masa sobre ambos lóbulos frontales, con un borde bien definido en su porción intracraneal, con un área hipodensa hacia el asta frontal derecha que presupone edema escaso perilesional (figura 1).

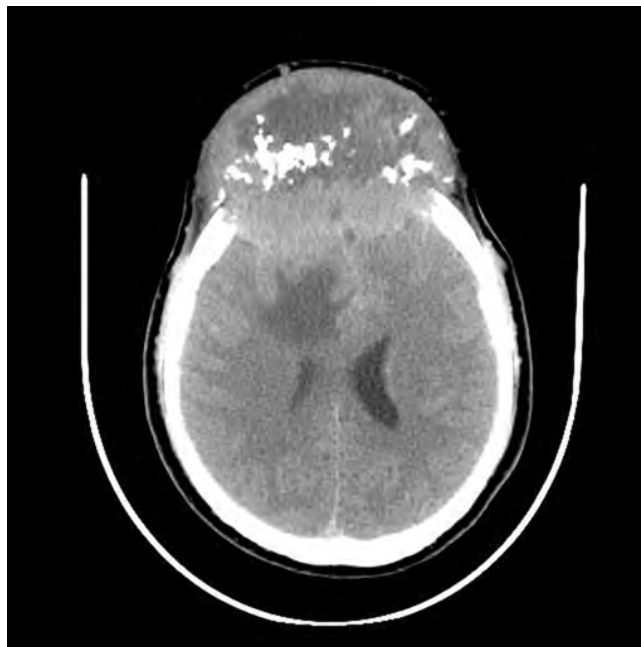


Figura 1. Tomografía de cráneo en fase simple, corte axial en donde se evidencia lesión infiltrativa con destrucción del hueso frontal e invasión intracraneal, con efecto de masa sobre lóbulos frontales y sistema ventricular.

Se sospechó presencia de un meningioma frontal gigante como primera posibilidad diagnóstica, se envió para realización de resonancia magnética de encéfalo simple y contrastada; esta se realizó un mes después con cortes axiales, parasagitales y coronales en ponderaciones T1, T2, *flair*, contrastada con gadolinio en donde es evidente la presencia de una lesión bifrontal que mide 11 x 8.35 cm en sus diámetros anteroposterior y transversal respectivamente, desde la región supraciliar, respetando senos frontales hasta la convexidad, heterogénea, con una periferia hiperintensa e hipointensa en su centro en T1; en T2 se aprecia la misma lesión isointensa en su periferia e hiperintensa en su centro; misma presentación manifiesta en *flair*; en fase contrastada se aprecia la totalidad de la lesión muy vascularizada; además, presenta un halo hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y *flair* hacia la porción intracerebral que comprime el polo frontal derecho principalmente; así como, el asta frontal del ventrículo lateral ipsilateral principalmente (figura 2). En cortes coronales y parasagitales se evidencian estas mismas

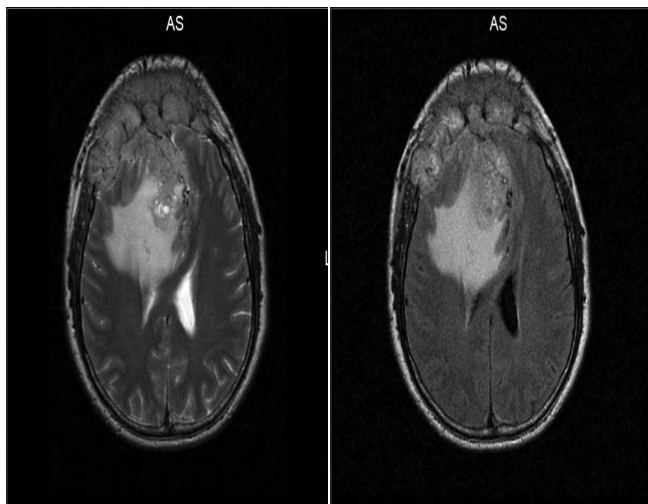


Figura 2. Corte axial en T2 y flair de RMN de encéfalo con presencia de lesión extra e intracraneal frontal, heterogénea, en su mayor parte isointensa, de bordes irregulares, bien definidos e importante compresión sobre ventrículos laterales, con área hiperintensa en T2 hacia el lóbulo frontal derecho principalmente que corresponde a edema peri lesional.

características con desviación de la línea media hacia el lado izquierdo en aproximadamente 1.2 cm (figura 3). Se realizó embolización de la lesión en un 100% con microesferas de polivinil alcohol de 50 a 150 μ para alcanzar, de manera progresiva, la ocupación de la red capilar, red arteriolar y, por último, el pedículo principal, todo por acceso a vasos extracraneales para no arriesgar la vascularización intracraneal y disminuir riesgos angiográficos (figuras 4, 5); 3 días después fue intervenido quirúrgicamente, se resecó primero la porción extracraneal, luego se aborda la duramadre la cual se encuentra infiltrada además de involucro de ambos polos frontales y el tercio anterior y medio del seno frontal; se logra resecar aproximadamente el 70% de la lesión; el 30% restante no se manipula por sangrado de 3000 cc hasta ese momento quirúrgico a pesar de la embolización y el involucro del seno longitudinal superior (figura 6).

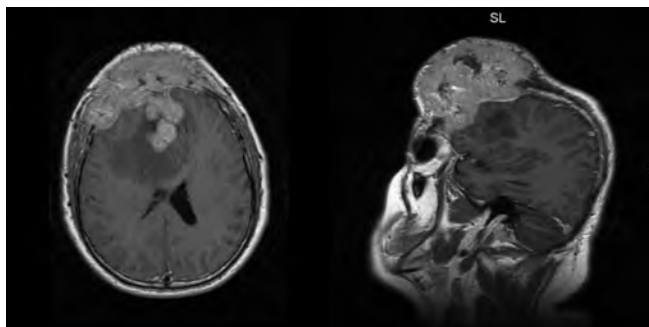


Figura 3. Corte axial y parasagital de RMN contrastada con gadolinio donde existe un reforzamiento generalizado de la lesión; además, demuestra una infiltración mayor en sentido antero-posterior.

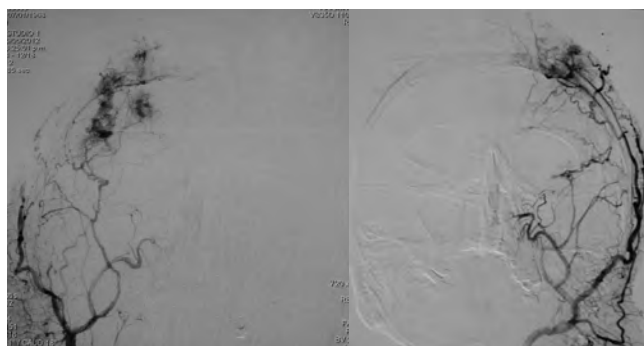


Figura 4. Vistas anteroposteriores de ambas carótidas externas irrigando de manera importante a la lesión. Aspecto pre-embolización.

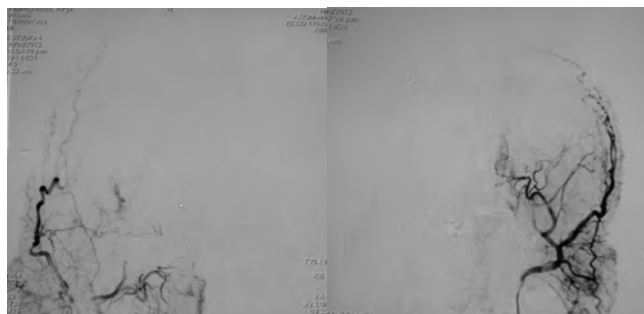


Figura 5. Vistas en anteroposterior de los mismos vasos previamente mencionados, donde se aprecia embolización de la lesión del 100 %.

En el posoperatorio inmediato, el paciente presentó hematuria franca motivo por el cual se inicia su estudio renal, culminando con tomografía toracoabdominopélvica simple y contrastada desde los ápices pulmonares hasta hueco pélvico evidenciando riñón derecho aumentado de tamaño, con lesión irregular mal



Figura 6. Aspecto transoperatorio de la lesión de aspecto rosáceo, muy vascularizada, adherida a planos profundos de consistencia semisólida, con fragmentos óseos diseminados.

definida en su polo superior, heterogénea de predominio hipodenso central, con imágenes hiperdensas cálcicas en su interior, la mayor de ellas de 6.9 mm de 10.8 por 10.5 por 8.4 cm en sus tres diámetros principales además de pérdida de la morfología de sistemas pielocaliciales, con la grasa perirrenal hiperdensa; no se



Figura 7. Corte axial de tac toracoabdominal simple evidenciando riñón derecho aumentado de tamaño, con lesión irregular mal definida en su polo superior, heterogénea de predominio hipodenso central, con imágenes hiperdensas cálcicas en su interior, la mayor de ellas de 6.9 mm, de 10.8 x 10.5 por 8.4 cm en sus tres diámetros principales además de pérdida de la morfología de sistemas pielocaliciales con la grasa perirrenal hiperdensa.

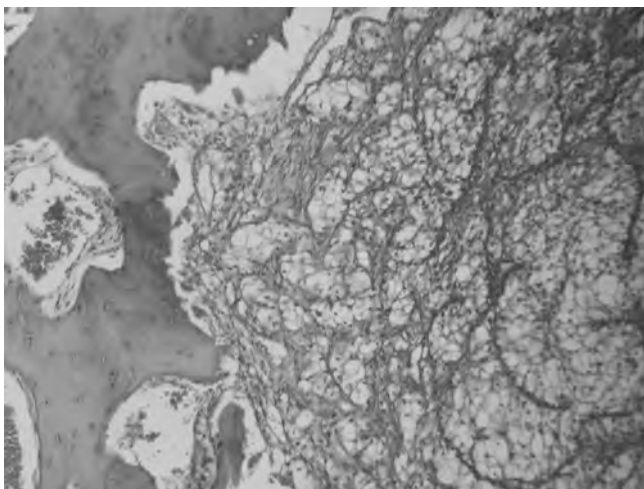


Figura 8. Corte histológico tinción hematoxilina-eosina de lesión que infiltra tejido óseo compuesta por células grandes, poligonales, con membrana celular bien definida, abundante citoplasma claro, núcleo redondo a oval y algunas de ellas con nucléolo evidente.

aprecian otras lesiones (figura 7). El reporte histopatológico transquirúrgico y definitivo con estudio inmunohistoquímico (CD10 y citoqueratinas 7 y 20) de la lesión tumoral reportaron metástasis de carcinoma renal de células claras con infiltración focal a hueso frontal, con infartos isquémicos en su interior (figuras 8, 9). Se realizó estudio histopatológico de duramadre resultando este negativo para tumor en dicho sitio. El paciente fue dado de alta del servicio con seguimiento como paciente externo, enviado a la consulta de oncología a la cual no acudió sino hasta 6 meses después, dada su sintomatología se le realizó nueva tomografía torácica evidenciando ya, presencia de lesiones pulmonares metastásicas bilaterales, determinándose que se encuentra fuera de tratamiento alguno. Falleció en diciembre de 2012.

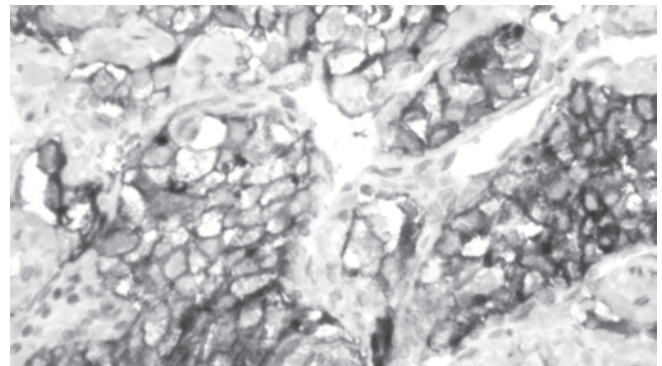


Figura 9. Inmunomarcación con CD10 positivo en membrana de células neoplásicas.

DISCUSIÓN

Del 20 al 60 % de los pacientes con carcinoma renal de células claras desarrollan metástasis al sistema esquelético; estas metástasis suelen evidenciarse al estudiar fracturas en terreno patológico, que suceden en alrededor del 10 % de los casos¹. Los hallazgos encontrados tanto en radiografías como en resonancia magnética son inespecíficos, ya que las metástasis óseas pueden simular un tumor óseo primario¹. Aproximadamente un tercio de los pacientes recientemente diagnosticados con este tipo de tumores ya tienen enfermedad metastásica en el momento de su diagnóstico².

El sitio más común de metástasis es el pulmón en el 75 % de los casos, seguido del hígado (40 %), sistema esquelético (40 %) y pleura (31 %)³, además, las metástasis cerebrales se han reportado en diversas series entre un 2 al 17 %; en estos últimos casos, las metástasis cerebrales se caracterizan por desarrollar edema perilesional importante, debido a su gran vascularización suelen ocasionar hemorragias intra-

craneales espontáneas⁴. Fottner *et al*, realizaron un estudio retrospectivo de 101 casos de metástasis óseas de carcinoma renal de células claras en donde el género predominante es el masculino, la edad promedio es de 64.5 años, el rango de ésta es entre 57 a 72 años; el tiempo que reporta entre el diagnóstico del carcinoma y metástasis es en promedio de 9.5 meses; los sitios más frecuentes afectados son extremidades superiores, columna vertebral, fémur y pelvis; el resto son casos menos frecuentes de afección a clavícula, escápula y el pie, pero no reporta un sólo caso a huesos del cráneo, además, reporta que la sintomatología previa al diagnóstico se presentó con 2 meses de anticipación.

La sintomatología de presentación fue de dolor en el sitio patológico (83 %) y fracturas en el mismo sitio (11 %)⁵. Lo anterior, contrasta con el caso reportado en varios aspectos: primero, nuestro paciente se encuentra por debajo de edad promedio reportada (44 años), no existía un primario identificado, afectó primeramente un hueso plano del cráneo y no un hueso largo o columna vertebral como en la gran mayoría de esta serie y, por último, presentó sintomatología de hipertensión intracraneal con 2 meses previos a su diagnóstico, sin considerar la pérdida de peso importante de 30 kg en 8 meses. En otra revisión, Zekri, *et al*, reportan 103 pacientes con este tipo de tumor renal, 31 (30 %) desarrollaron metástasis óseas radiológicamente demostradas, de ellas, el sitio predominante de lesión fue el esqueleto axial, siendo las lesiones predominante líticas; además, lesiones únicas óseas fueron encontradas en el 14% de los casos⁶. En este caso, el hueso frontal como lesión solitaria, mostraba un aspecto totalmente lítico. El compromiso esquelético es comúnmente agresivo, se relaciona con diversos eventos de morbilidad esquelética; sin embargo, comparado con metástasis óseas de tumores de mama o próstata, estos pacientes desarrollan menor número de complicaciones óseas. En una revisión de 801 casos de pacientes con carcinoma renal avanzado y metastásico, Woodward, *et al*, encontraron que, a lo largo de toda su evolución, los pacientes con metástasis óseas, desarrollan hasta 2.4 eventos de morbilidad ósea, muy a menudo, fracturas⁷.

Por otra parte, Senji Hoshi, *et al*, en su serie publicada de 29 casos indican que el principal síntoma metastásico es dolor, que las metástasis se evidenciaron después de haber iniciado el tratamiento en el sitio primario, que en la mayoría de los casos fue un riñón de manera unilateral⁸. Asimismo, se ha descrito que la presentación clínica habitual además del dolor, es la presencia de una masa palpable en la fosa renal, la presencia de hematuria, esta última se presenta sólo en el 10 % de los casos⁹; en el 38 al 48 % de los pacientes

con metástasis óseas, el dolor local llevó a los médicos a investigar y diagnosticar tumores renales¹⁰.

Acerca de las variedades histológicas, el carcinoma renal, según la clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer, tiene 5 subtipos, de los cuales, el subtipo de células claras es el más frecuente, se presenta en el 60 al 75 % de los casos. Las metástasis óseas del carcinoma renal representan los únicos tipos histológicos de metástasis óseas en los que los conceptos de control de enfermedad, son similares a tumores primarios óseos^{11,12}. Existe un factor bien identificado que coadyuva al establecimiento de las metástasis óseas, es que el hueso provee un microambiente extremadamente fértil para angiogénesis, siendo ésta muy propicia para el desarrollo del tumor óseo, mayormente metastásico¹³; la microvascularización en metástasis óseas de tumores de células renales es un factor determinante en el desarrollo de dichas metástasis^{14,15}; es decir, que en todos los tipos tumorales, la vascularización influye directamente en su desarrollo, pero también es un factor pronóstico para determinar su respuesta a diferentes tipos de tratamientos de manera semejante a como responderían los primarios de dichas metástasis^{16,17}.

En el caso que presentamos, la vascularización de la lesión es tal, que obliga a suspender el primer procedimiento quirúrgico para realizar después embolización con microesferas de dicha lesión, considerando que con esto, el sangrado quirúrgico fue aún muy alto; además, obliga a no resecar un porcentaje de la lesión por estar adherida a vasos importantes del sistema venoso. Este tipo de terapia coadyuvante, nace con los estudios de Feldman *et al*¹⁸, desde entonces ha presentado un importante desarrollo; es una opinión generalizada, que la embolización de lesiones tumorales es una terapéutica segura y eficaz en la gran mayoría de los casos para reducir morbilidad y sangrado intraoperatorio, inclusive, si sólo se realiza embolización de manera parcial¹⁹; sin embargo, aunque en la mayoría de las series se demuestra una disminución importante del sangrado intraoperatorio, existe una amplia variación en los resultados obtenidos; a saber, Barton *et al*²⁰, informó un sangrado intraoperatorio de 500 a 1500 cc en lesiones embolizadas al 100 % comparativamente con sangrado de 2000 a 18500 cc en lesiones no embolizadas, mientras que Wirbel, *et al*²¹, informó de sangrados promedio de 1650 cc en lesiones espinales previamente embolizadas. Aunque no existe una relación directa entre el tamaño de la lesión y cantidad de sangrado intraoperatorio, es innegable que existen otros factores que condicionarán los resultados posquirúrgicos en lesiones previamente embolizadas^{22,23}.

Se ha reportado, que la sintomatología *per se* que

ocasionan las metástasis cerebrales (ya sea a parénquima o a huesos craneales) no es la directamente responsable del deterioro de estos pacientes, sino, se relaciona más, con la progresión de la enfermedad en otros sitios extracraneales, por agudización de la patología renal inicial o por afección a otros sitios metastásicos; asimismo, el número de lesiones metastásicas cerebrales presentan un factor pronóstico independiente²³⁻²⁵. Hará *et al* informó que un mal estado general de los pacientes sin metástasis cerebrales presentan una menor supervivencia de aquellos que tienen una lesión metastásica cerebral, por tanto, es determinante un control adecuado de afecciones sistémicas en estos pacientes para prolongar su calidad de vida y tiempo de supervivencia²⁶. Se menciona lo anterior, porque, de manera general, es observado y aceptado, que las metástasis craneales de pacientes con tumor renal de células claras, es un evento que sucede de manera tardía en la evolución natural de esta patología, presentándose primeramente afección a otros sistemas; por lo que es preciso establecer estrategias terapéuticas específicas para contrarrestar los efectos sistémicos de esta patología; en este caso, se presentó la metástasis a hueso frontal como manifestación única del primario desconocido, sin manifestarse otra sintomatología previamente.

Ahora bien, el hecho de presentar metástasis óseas es un factor de peor pronóstico en estos pacientes, de manera que aquellos que tienen metástasis renales óseas tienen mayor probabilidad de desarrollar metástasis en otros sitios; se desconoce exactamente el porqué de este comportamiento; no obstante, Beuselinck *et al*; sugiere la teoría de que aquellos tipos tumorales que metastatizan a hueso, son un subtipo más agresivo de entre este tipo de tumores renales; él encontró que los pacientes con metástasis a hueso (independiente del sitio de las mismas) 51 % de ellos presentaban metástasis al momento del diagnóstico y 49 % de los mismos desarrollaron otras metástasis, mientras que en el grupo sin metástasis a hueso, sólo el 30% desarrollaron metástasis en otros sitios^{27,28}.

Aproximadamente, el 50 % de los pacientes con tumores metastásicos mueren en el primer año posterior al diagnóstico y sólo el 10% sobrevive más de 5 años²⁹. En comparación con otros tipos de carcinoma que con frecuencia afectan al hueso, el tumor renal de células claras tiene mejor pronóstico comparándolo con el cáncer de pulmón, pero no tan bueno como el de mama o próstata³⁰. La razón principal para el peor pronóstico es la escasa respuesta a la radiación y manejo con quimioterapia; los pacientes con primario renal y metástasis ósea solitaria, supuestamente tienen el mejor pronóstico con una supervivencia a 5 años de

entre el 35 y 60 %³¹. Por ello, al igual que muchos autores, recomendamos también un abordaje quirúrgico inmediato con la intención de estabilizar el implante metastásico y prevenir la progresión local o distal de la misma^{32,33}.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la patología presentada en este artículo definitivamente es un caso raro dentro de la gama de patologías de nuestra área; sin embargo, dada la agresividad del cuadro y del mejor pronóstico que pueden tener los pacientes con un diagnóstico y manejo oportuno, debe tenerse en cuenta la posibilidad de su presentación, además de que con ello, se pudieran controlar otros focos metastásicos. El tumor renal de células claras es un tumor que metastatiza a huesos largos de manera frecuente, no así a huesos del cráneo, siendo este el segundo caso reportado en las revisiones realizadas por los autores; aún así, debe ser considerado como diagnóstico diferencial ante cualquier sospecha de metástasis óseas.

REFERENCIAS

1. Choi J, Ho Lee K, Sun Jun W, Gyung Yi M, Lee S. Osseous metastasis from renal cell carcinoma: Flow-Void Sign at MR Imaging. *Radiology* 2003;228:629-34.
2. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, Stähler M, Baur-Melnyk A. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11:145.
3. Setlik D, McCluskey K, McDavit J. Renal cell carcinoma manifesting as a solitary bone metastasis. *Radio Graphics* 2009;29:2184-9.
4. Shuch B, La Rochelle G, Klatte T, Riggs S, Liu W. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113(7):1641-8.
5. Miwa S, Mizokami A, Konaka H, Izumi K, Nohara T. A case of bone, lung, pleural and liver metastases from renal cell carcinoma which responded remarkably well to zoledronic acid monotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(11):745-50.
6. Zekri J, Ahmed N, Coleman R, Hancock B. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Intern J Oncol* 2001;19:2.
7. Woodward E, Jagdev S, Mcparland L, Clark K, Gregory W, Newshan A, *et al*. Eskeletal complications and survival in renal cancer patient with bone metastases. *Bone* 2011;48(1):160-6.
8. Hoshi S, Orikasa S, Yoshikawa K, Metoki R, Tochigi T. Evaluation of bone metastases from renal cell carcinoma. *Japa J Urol* 1991;82(4):649-54.
9. Ribeiro Batista R, Marchiori E, Chinem Takayassu T, Caseira Cabral F. Sternal metástasis as an initial presentation of renal cell carcinoma: a case report. *Cases Journal* 2009; 2:9045.
10. Kozlowski JM. Management of distance solitary recurrence in the patient with renal cancer. Contralateral kidney and other sites. *Urol Clin North Am* 1994;21:601-24.
11. Lim C, Wong A, Chuah B, Putti T, Stanley A. The patella as an unusual site of renal cell carcinoma metastasis. *Singapore*

- Med J* 2007; 48(12): e314.
12. Fuchs B, Trousdale R, Rock M. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 431:187-92.
 13. Lorincz T, Timar J, Szendroi M. Alteration of microvascular density in bone metastases of adenocarcinomas. *Pathol Oncol Resear* 2004;10(3):149-53.
 14. Yang C, Haworth L, Sherry R. A randomised trial of bevacizumab, an antivasular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:427-34.
 15. Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene* 2000; 19: 6122-9.
 16. Hasan J, Byers R, Jayson G. Intra-tumoral microvessel density in human solid tumours. *Br J Cancer* 2002; 86:1566-77.
 17. Ellis L, Liu W, Ahmad S. Overview of angiogenesis: Biologic implications for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2001; 28:94-104.
 18. Feldman F, Casarella W, Dick H, Hollander B. Selective intraarterial embolization of bone tumors:a useful adjunct in the management of selected lesions. *AJR* 1975;123:130-9.
 19. Chatziioannou A, Johnson M, Pneumáticos S, Lawrence D, Carrasco C. Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10:593-6.
 20. Barton P, Warneck R, Karnel F, Ritschl P, Kramer J, Lechner G. Embolization of bone metastases. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:81-8.
 21. Wirbel R, Roth R, Schulte M, Kramann B, Mutschler W. Preoperative embolization in spinal and pelvic metastases. *J Orthop Sci* 2005; 10:253-7.
 22. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel H, Ludwig K, Beck M, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR* 2008; 191:240-7.
 23. Vogl U, Bojic M, Lamm W, Frischer J, Pichelmayer O, Kramer G, et al. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10:480-90.
 24. Sperduto P, Chao S, Sneed P, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.
 25. Fidler I, Yano S, Zhang R, Fujimaki T, Bucana C. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. *Lancet Oncol* 2002; 3(1):53-7.
 26. Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR, et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurg* 2009; 64(2 Suppl):A26-32.
 27. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, Wolter P, Blesius A, et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Annals of Oncology* 2011; 22: 794-800.
 28. Choueiri T, Garcia J, Elson P. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2007; 110: 543-50.
 29. Motzer R, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res* 2004; 15; 10(18 Pt 2):6302S-3S.
 30. Chow W, Devesa S, Warren J, Fraumeni J Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 5; 281(17):1628-31.
 31. Jung S, Ghert M, Harrelson J, Scully S. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 409:223-31.
 32. Lavrenkov K, Meller I, Cohen Y. Solitary bone metastasis of renal cell carcinoma treated with limb-sparing surgery followed by radiotherapy. *IMAJ* 2002;4:385-86.
 33. Lin P, Mirza A, Lewis V, Cannon C, Tu S, Tannir N, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(8):1794-801.