

**UAB**

**TESIS DOCTORAL**

**VALOR PRONÓSTICO DEL TAMAÑO  
NUCLEOLAR EN EL CARCINOMA DE  
CÉLULAS RENALES - ESTUDIO  
MEDIANTE MORFOMETRÍA  
ULTRAESTRUCTURAL**

**AUTOR: GUILLERMO CONDE SANTOS**

**DIRECTORES: DR. OSCAR BIELSA GALI  
PROF. DR. JOSEP LLORETA TRULL**

**TUTOR: PROF. DR. ANTONI GELABERT MAS**

**DEPARTAMENT DE CIRURGIA  
FACULTAT DE MEDICINA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
2006**



**Universitat  
Autònoma  
de Barcelona**

**FACULTAT DE MEDICINA  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

**VALOR PRONÓSTICO DEL TAMAÑO  
NUCLEOLAR EN EL CARCINOMA DE  
CÉLULAS RENALES - ESTUDIO MEDIANTE  
MORFOMETRÍA ULTRAESTRUCTURAL**

Memoria presentada por Guillermo Conde Santos para optar al  
grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Tesis doctoral realizada en el Servicio y Cátedra de Urología y de Anatomía  
Patológica del Hospital del Mar, Institut Municipal d'Assistència Sanitària  
(IMAS), Barcelona, bajo la dirección del Dr. Oscar Bielsa Gali y del  
Prof. Dr. Josep Lloreta Trull. Tutor Prof. Dr. Antoni Gelabert Mas

Tesis Doctoral adscrita al Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina,  
Universitat Autònoma de Barcelona.

Palma de Mallorca, diciembre 2006.

*“...todos los fenómenos que percibimos, la inteligencia, la razón, los individuos y seres particulares que observamos en el mundo, son efectos, evoluciones, fases, productos de una esencia única, que es la voluntad, la cual existe y se manifiesta como fuerza inconsciente en unas cosas y como fuerza consciente en otras”.*  
**Schopenhauer, Arthur (1788-1860)**

*A mi esposa Mayte por su apoyo incondicional y a nuestros hijos Guillermo y Diego, por los momentos*

*que dejamos de compartir para la  
realización de este trabajo.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Profesor Antoni Gelabert, tutor de este trabajo, por su ayuda en la supervisión del mismo, sus consejos y su apoyo personal y profesional.

A los Doctores Oscar Bielsa y Josep Lloreta, directores de esta tesis, gracias por la confianza demostrada en la cesión del tema de investigación de este trabajo. Por todo su apoyo en el desarrollo y en la materialización del mismo, por su infinita paciencia y sobretodo por honrarme con su amistad.

A la Dra Maria Dolores Ferrer, por su ayuda en el desarrollo inicial de las técnicas morfométricas durante las interminables horas de medición de nucleolos.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital del Mar de Barcelona con los que compartí mis primeros años de profesión y de los que guardo un afectuoso recuerdo. Los años de vinculación a este servicio fueron mi escuela inicial en la investigación clínica y en mi trabajo, gracias a mis compañeros de esos días.

A los miembros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar que toleraron mi presencia durante los momentos de realización de este estudio, gracias por su colaboración.

## ÍNDICE.

<b>Capítulos</b>	<b>Página</b>
<b>1-INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>7</b>
2-1 Reseña histórica	9
2-2 Epidemiología	10
2-3 Factores de riesgo	12
2-3-1 Factores exógenos	12
2-3-2 Factores endógenos	14
2-4 Clasificación anatomopatológica y genética molecular de los tumores renales	18
2-4-1 Neoplasias benignas	19
2-4-2 Neoplasias malignas	20
2-5 Manifestaciones clínicas del carcinoma renal	24
2-5-1 Manifestaciones locales	24
2-5-2 Manifestaciones sistémicas	26
2-5-2-1 síndromes paraneoplásicos	26
2-5-2-2 manifestaciones secundarias a enfermedad metastásica	31
2-6 Diagnóstico	33
2-6-1 Radiografía simple de abdomen	33
2-6-2 Urografía intravenosa	34
2-6-3 Ecografía y eco-doppler	35
2-6-4 Tomografía computarizada (TC)	35
2-6-5 Resonancia Magnética (RM)	38
2-6-6 Punción biopsia percutánea	38
2-6-7 Otras exploraciones	39
2-7 Sistemas de estadiaje	41
2-8 Tratamiento del carcinoma renal	45
2-8-1 Tratamiento de la enfermedad localizada	45
2-8-1-1 Nefrectomía radical	45
2-8-1-2 Nefrectomía radical laparoscópica	49
2-8-1-3 Tratamiento quirúrgico conservador	51
2-8-2 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada	54
2-8-2-1 Tratamiento de la afectación de la vena cava inferior	54

2-8-2-2 Tratamiento del carcinoma renal con invasión local	55
2-8-2-3 Tratamiento de la recidiva local postnefrectomía radical o postcirugía conservadora	56
2-8-3 Tratamiento de la enfermedad metastásica renal	57
2-8-3-1 Tratamiento quirúrgico	57
2-8-3-2 Angioinfarto	58
2-8-3-3 Radioterapia	59
2-8-3-4 Tratamientos sistémicos	59
Quimioterapia	59
Hormonoterapia	60
Inmunoterapia	60
Tratamientos en desarrollo	64
<b>3-FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA RENAL</b>	<b>65</b>
3-1 Principales factores pronósticos relacionados con el tumor	70
3-1-1 Factores histopatológicos	70
3-1-1-1 Estadio tumoral	70
3-1-1-2 Grado histológico	75
3-1-1-3 Subtipos histológicos del carcinoma renal	79
3-1-1-4 Morfometría nuclear	81
3-1-2 Factores biomoleculares	85
3-1-2-1 Ploidía tumoral	85
3-1-2-2 Marcadores de proliferación celular	86
3-1-2-3 Marcadores relacionados con la apoptosis celular	87
3-1-2-4 Angiogénesis	88
3-1-2-5 Moléculas de adhesión celular y proteasas	88
3-1-2-6 Factores de crecimiento	89
3-1-2-7 Marcadores genéticos	90
<b>4- EL NUCLEOLO. FUNCIÓN CELULAR Y RELACIÓN CON LA BIOLOGÍA TUMORAL</b>	<b>91</b>
4-1 Arquitectura y función nucleolar	93
4-2 Relación de la función y morfología nucleolar con la patología tumoral	94
<b>5- HIPÓTESIS</b>	
<b>5-1 Hipótesis de trabajo</b>	<b>99</b>
<b>6- OBJETIVOS</b>	<b>103</b>

<b>7- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>105</b>
7-1 Material	107
7-2 Métodos	108
7-2-1 Revisión de historias clínicas	108
7-2-2 Revisión histopatológica	109
7-2-3 Estudio de microscopía electrónica	110
7-3 Análisis estadístico	114
<b>8- RESULTADOS</b>	<b>117</b>
8-1 Análisis descriptivo	119
8-1-1 Tiempo de seguimiento	119
8-1-2 Sexo	119
8-1-3 Edad	119
8-1-4 Tamaño	120
8-1-5 Subtipo tumoral	120
8-1-6 Multifocalidad y bilateralidad	121
8-1-7 Grado Nuclear de Fuhrman	121
8-1-8 Estadiaje tumoral	121
8-1-9 Estado de la población	122
8-1-10 Progresión y mortalidad	123
8-1-11 Metástasis	124
8-1-12 Valores de morfometría ultraestructural nucleolar	125
8-2 Análisis inferencial bivalente	126
8-2-1 Sexo	126
8-2-2 Edad	126
8-2-3 Subtipo histológico	127
8-2-4 Tamaño tumoral	128
8-2-5 Multifocalidad y bilateralidad	130
8-2-6 Grado nuclear de Fuhrman	131
8-2-7 Estadio TNM	134
8-2-8 Estadiaje TNM, agrupado	137
8-2-9 Variables morfométricas	140
8-3 Análisis multivariante	159
<b>9- DISCUSIÓN</b>	<b>161</b>
9-1 Consideraciones generales de la serie	165
9-1-1 Distribución por sexo	165
9-1-2 Edad	166
9-2 Análisis de la supervivencia y del intervalo libre de progresión	166



9-3 Análisis de los factores pronósticos	167
9-3-1 Tamaño tumoral	167
9-3-2 Subtipo histológico	169
9-3-3 Tumor bilateral y multifocal	171
9-3-4 Grado nuclear de Fuhrman	172
9-3-5 Estadio TNM	177
9-4 Análisis de la morfometría ultraestructural nucleolar	181
9-4-1 Análisis de la relación entre las distintas variables morfométricas	181
9-4-2 Análisis de la relación entre las variables morfométricas y los factores pronósticos en el carcinoma renal	182
9-4-3 Análisis de las variables morfométricas como factor pronóstico negativo	186
<b>10- CONCLUSIONES</b>	<b>191</b>
<b>11- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>195</b>

**1-INTRODUCCIÓN**



## 1-INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas con el que nos encontramos en la práctica cotidiana, es determinar el pronóstico de nuestros enfermos oncológicos. En ocasiones, nos hallamos en nuestra consulta ante la humana obligación de informar al paciente o sus familiares de como transcurrirá la evolución de una determinada neoplasia. Ante la incógnita, intentamos dar una respuesta basada en la mayoría de las ocasiones en nuestra propia experiencia y en el rápido análisis mental de los llamados factores pronósticos de la enfermedad que en ese momento conozcamos. "Nuestra propia experiencia", en ocasiones tan objetiva o subjetiva, puede convertirse en "estadísticamente significativa", dependiendo de los años de ejercicio profesional, de nuestros conocimientos, del número de pacientes que hubieramos tenido la suerte de ver evolucionar o de nuestras dotes de adivinación. Quizás el análisis detallado y pormenorizado de los factores pronósticos de la enfermedad, pueda ayudarnos en mayor medida en nuestra práctica médica cotidiana.

Clásicamente se ha denominado factores o criterios pronósticos a una serie de características, propias del tumor o dependientes del huésped, que van a influir en la historia natural del tumor.

A pesar de la dificultad que supone trasladar los resultados de los diferentes estudios que analizan la evolución tumoral en grupos de pacientes a nuestro enfermo individual, hoy en día nuestra mejor herramienta para predecir el curso de la enfermedad y poder ofrecer el tratamiento más adecuado "basado en la evidencia", pasa por el mejor conocimiento de los factores pronósticos.

El carcinoma renal, una enfermedad con una prevalencia que ha aumentado en las sociedades industrializadas en las últimas décadas, posee un pronóstico claramente desfavorable, con una mortalidad de casi el cuarenta por ciento a largo plazo. Además, en la actualidad el único tratamiento con capacidad curativa sigue siendo la cirugía en una fase temprana de la enfermedad.

Esta enfermedad, ha sido conocida por el sobrenombre del "tumor del internista", debido a un curso clínico en ocasiones caprichoso o el ya superado concepto de regresión espontánea de las metástasis, que no supera el 1% de los enfermos. El carcinoma renal ha experimentado, sin embargo, cambios fundamentales en las dos últimas décadas. El uso generalizado de pruebas diagnósticas de imagen abdominal, que ha hecho que aumente el número de tumores diagnosticados en una fase curativa, o el establecimiento de criterios más consolidados para una cirugía conservadora, está cambiando la forma de tratamiento quirúrgico clásico hacia formas menos invasivas. El mejor conocimiento de la biología molecular y la genética de estos tumores, ha permitido que podamos diferenciar subtipos histológicos tumorales con pronóstico claramente más

favorable y se inicie el desarrollo de líneas de investigación sobre nuevos tratamientos basados en terapias génicas y nuevos quimioterápicos.

Este salto cualitativo en el conocimiento de la enfermedad nos plantea que quizás la reputación adquirida de cáncer clínicamente caprichoso, sea más aparente que real.

Las nuevas modalidades de tratamiento quirúrgico no invasivo y las posibilidades futuras de nuevas líneas terapéuticas para enfermedad diseminada, hacen necesario el estudio de nuevos factores pronósticos, que permitan clarificar el comportamiento biológico del carcinoma renal y nos ayuden a elegir la terapia más adecuada.

Diferentes factores patológicos y morfológicos tumorales se han relacionado de forma más o menos constante con la supervivencia, en los pacientes afectos de carcinoma renal.

Indudablemente, como en la mayoría de neoplasias, el factor pronóstico mejor relacionado con el comportamiento biológico tumoral y la supervivencia es el estadiaje patológico. El grado tumoral es el segundo factor pronóstico en importancia. Diferentes clasificaciones determinan el grado tumoral, siendo la descrita por Fuhrman en 1982, la más utilizada. Este sistema clasifica en cuatro grados, analizando el tamaño, el contorno nuclear y la presencia de nucleolo. El grado nuclear de Fuhrman tiene el inconveniente de su reproductibilidad y la subjetividad de los observadores, como se demuestra en varios trabajos en la literatura que revisaremos posteriormente. Para obviar estos inconvenientes se desarrollaron diferentes sistemas de magnificación de imagen y de medición mediante morfometría óptica, con la idea de obtener una cuantificación objetiva de diferentes parámetros del núcleo celular, sin embargo la aplicación clínica no se ha generalizado, posiblemente por utilizar métodos complejos de difícil reproductibilidad en la práctica diaria.

A pesar de que la presencia del nucleolo sea uno de los parámetros que definen la clasificación del grado nuclear de Fuhrman, el significado clínico y su relación con el comportamiento biológico del carcinoma renal no ha sido estudiado con profundidad.

La morfometría celular ultraestructural mediante Microscopía Electrónica, aplicada al campo de la oncología, se ha desarrollado principalmente en el estudio de tumores de estirpe Hematopoyética, Leucemias y Linfomas. Se han realizado muy pocos estudios sobre algunos tumores sólidos; pulmonares, colónicos y cervicales. Investigadores de nuestro grupo, en colaboración con el Departamento de Patología del MD Anderson Cancer Centre, llevaron a cabo un estudio que relacionaba el grado de diferenciación de tumores neuroendocrinos de fosas nasales con el

pronóstico. Este fue uno de los primeros trabajos realizados, que comparaban patrones morfométricos de microscopía electrónica con el pronóstico en tumores sólidos. Esta línea de investigación ha tenido continuidad en nuestro centro con el estudio de tumores de mama y colon. En el campo de la patología urológica, se realizó un primer estudio aplicado al carcinoma de células renales en el proyecto de investigación, "Valor pronóstico de la morfometría ultraestructural aplicada al carcinoma de células renales en estadio I" (FIS 93/0393).

En este estudio, se apreciaba una correlación significativa que superaba al grado de Fuhrman, entre el valor del área nucleolar y el pronóstico de los enfermos con enfermedad órgano-confinada en estadio I.

El presente trabajo, basado en una serie más amplia de pacientes, pretende ser la continuidad de esta línea de investigación. Se pretende estudiar el significado biológico del tamaño del nucleolo en las células del carcinoma renal, su significado pronóstico y su relación con el grado nuclear y otros factores pronósticos.



## **2- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**





## 2-1 RESEÑA HISTÓRICA

### (Del mal llamado hipernefroma)

El conocimiento de los tumores renales a lo largo de la historia de la medicina ha ido paralelo a su tratamiento quirúrgico. La extracción de los primeros riñones en nefrectomías y en autopsias, proporcionó la información clínica e histopatológica, que es la base de los conocimientos actuales de esta enfermedad **(1)**.

La primera referencia histórica respecto a un proceso renal de posibles características malignas se debe a Daniel Sennert, en su libro, *Practicae Medicinae* publicado en 1613 **(2)**. Carson en 1928, hace referencia a la primera clasificación macroscópica tumoral realizada por Konig en 1826 **(1)**.

La patogénesis de los tumores renales epiteliales, ha proporcionado una de las controversias más interesantes en la historia de la Patología Quirúrgica. En 1855, Robin llegó a la conclusión que los tumores renales procedían del epitelio tubular renal. Tres autores, Waldeyer (1867), Klebs (1876) y Lancereaux en 1879 confirmaron esta teoría. En 1883, Grawitz siendo asistente de Virchow en Berlín, inició el debate postulando una teoría donde afirmaba, que las tumoraciones subcapsulares renales provenían de restos suprarrenales ectópicos y los denominó, "estruma suprarrenalis aberrata". A partir de esta fecha, se inició una pugna entre patólogos partidarios y detractores. Es de destacar Lubarsch, que defendiendo a Grawitz en 1894, acuñó el término "tumor hipernefroide" y que posteriormente Birch-Hirschfeld, cambió por "hipernefroma", término este último que ha perdurado hasta nuestros días **(3)**. En 1959, Oberlig y colaboradores proponen definitivamente mediante estudios de microscopía ultraestructural, que la estirpe del carcinoma renal estaría relacionada con el túbulo contorneado proximal **(1)**.

A pesar del progreso médico, el único tratamiento curativo de esta patología sigue siendo la nefrectomía. En 1861, se documentó la primera nefrectomía practicada por Wolcott, que realizó esta intervención considerando erróneamente que la masa tumoral era un "tumor quístico hepático". Otra situación similar se comunicó en 1867, cuando Spiegelberg extirpaba accidentalmente un riñón durante la escisión de un quiste equinocócico **(1)**.

La primera nefrectomía reglada con éxito fue realizada por Gustav Simon en 1869 para el tratamiento de una fistula ureteral persistente secundaria a una histerectomía parcial practicada 18 meses antes **(4)**. En 1875, Langenbuch practicó la primera nefrectomía por tumor renal a una mujer de 32 años diagnosticada de un sarcoma de riñón izquierdo o de los músculos lumbares. La primera nefrectomía realizada en España data de 1887 y se debe al creador del Instituto de Técnica

Operatoria en Madrid, Federico Rubio y Gali **(3)**. En 1890 Czerny practicó la primera nefrectomía parcial por cáncer **(5)**.

Como muchos otros procedimientos quirúrgicos, la nefrectomía contaba con malos resultados y elevadísima mortalidad, hasta la llegada de los procedimientos antisépticos a la rutina de los quirófanos. Gregoire en 1905, describe los principios básicos de la nefrectomía radical. Este autor, consideraba necesario la extirpación de la grasa perirrenal, fascia de Gerota, suprarrenal y ganglios linfáticos. Los criterios de los márgenes de resección fueron actualizados por Robson en 1963 sin apenas modificaciones hasta nuestros días.

## **2-2 EPIDEMIOLOGÍA**

Las neoplasias renales son responsables de aproximadamente el 2% de todas las muertes por cáncer en países desarrollados. Más del 80% de estos casos son carcinomas procedentes del parénquima renal, concretamente carcinomas de células renales **(6)**.

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia en Norte América y en países del Norte de Europa, pero no en otras áreas del mundo **(6, 7)**. El incremento en la incidencia ocurre en todos los grupos de edad con un mayor aumento en pacientes con tumores organo-confinados, sugiriendo una migración hacia estadios tumorales más precoces al diagnóstico, como resultado de una detección precoz **(7)**. Este fenómeno de incremento en el número de tumores incidentales, puede ser parcialmente explicado como resultado del uso generalizado de técnicas de imagen abdominal no invasivas, ecografía, tomografía computerizada (TC) o Resonancia Magnética **(8, 9)**. En EEUU, en 1970, el 10% de los tumores se descubrían incidentalmente, frente al 61% en 1998 **(8)**. Sin embargo, el número de casos de tumores avanzados, incluyendo en estos los regionalmente avanzados y los metastásicos, han visto también un incremento en todos los grupos de raza y sexo **(9)**.

A pesar del aumento en el número anual de casos avanzados, la incidencia de todos los estadios se ha incrementado tres veces más que la mortalidad global de la enfermedad. Como consecuencia, la supervivencia a los cinco años en todos los estadios se ha duplicado desde el 34% en 1954 al 62% en 1996. El incremento en las tasas de supervivencia global podría justificarse por dos hechos: En la década de los 60 a los 80 por la aplicación de las modificaciones en la técnica de nefrectomía introducidos por Robson; y a partir de los 80 por el incremento en el diagnóstico del número de tumores incidentales gracias a las técnicas de imagen no invasivas **(9)**. Sin embargo, el incremento

atribuido a la detección de tumores asintomáticos, biológicamente menos agresivos, podría ser artificial debido a que no ha transcurrido el tiempo suficiente para conocer la historia natural de este tipo de tumores **(10)**. Algunos autores, han descrito un aumento global de la incidencia de casos avanzados desde 1980, aunque la proporción de estos ha disminuido con respecto a los tumores incidentales. Este hecho justificaría, que la tasa de mortalidad se viera negativamente afectada. Esto sugiere que desde la década de los 70 u 80, habrían ocurrido cambios negativos en el comportamiento biológico de los tumores renales, quizás debido al aumento de exposición a factores ambientales, como los cambios dietéticos, el abuso del tabaco, o la exposición a otros carcinógenos. Por estos motivos la tasa de mortalidad podría haber aumentado en mayor medida, si no fuera por el incremento del diagnóstico de tumores incidentales **(7)**.

Dado que los pacientes con carcinoma renal localizado sobreviven más tiempo que los que tienen enfermedad diseminada, un programa de detección precoz podría mejorar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, en ausencia de poblaciones de alto riesgo definidas, la detección sistemática precoz puede no ser efectiva para su coste **(11)**.

Con referencia a la edad, los pacientes con carcinoma renal suelen ser mayores de 40 años, habitualmente entre la 5ª y 6ª década de la vida. Este tumor, es más frecuente en áreas urbanas que en residentes de zonas rurales, y no se ha conseguido demostrar una clara asociación con el nivel de educación, social o económico **(12)**.

Entre 1988 y 1992, en el ámbito internacional, la tasa (ajustada por edad y población mundial) de incidencia de carcinoma renal más alta se comunicó en Francia con 16,1/100.000 varones/año y 7,3/100.000 mujeres/año, situándose la más baja en la India con 2,0 y 0,9/100.000 varón y mujer respectivamente. Durante el mismo periodo, el mayor incremento en las tasas de incidencia en varones se situó en Japón (171%) y para mujeres en Italia (107%) **(13)**.

En España se disponen de pocos datos sobre la incidencia actualizada de esta neoplasia. En la provincia de Zaragoza, la incidencia entre los años 1987 y 1990, es de 6,3 casos por 100.000 hab/año en hombres y 2,8 casos por 100.000 hab/año en mujeres. La frecuencia global es de 2,1% sobre el total de neoplasias, en esta provincia (Datos obtenidos del registro de tumores de la provincia de Zaragoza, entre 1987 y 1990). Según datos del registro de tumores de la provincia de Tarragona, la tasa ajustada de tumores renales en hombres sería de 6,0/100.00 y de 2,4/100.000 en mujeres, con un porcentaje de 2,5% y 1,6% respectivamente sobre el total de neoplasias. En el estado Español, la tasa de incidencia en hombres en el País Vasco, es el doble de las registradas en

poblaciones como la de Granada, Zaragoza o Tarragona, mientras que Navarra se sitúa en una posición ligeramente inferior a la del País Vasco. En lo que se refiere a la incidencia en mujeres, Navarra tiene la tasa más elevada.

## **2-3 FACTORES DE RIESGO**

Clasificamos los factores de riesgo en dos grupos, exógenos y endógenos.

### **2-3-1 Factores exógenos**

Diversos estudios poblacionales han involucrado numerosos factores exógenos en el desarrollo del carcinoma renal. Aunque no se ha podido demostrar el mecanismo específico que los relaciona con el desarrollo tumoral, sí que se observa un aumento de riesgo en la exposición a varios factores.

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo relacionados con el carcinoma renal. Los fumadores tienen un riesgo relativo que varía según los autores de 1.35 a 9,3 veces de desarrollar un carcinoma respecto a los no fumadores. Esta relación se incrementa con relación al tiempo exposicional y es dosis-dependiente **(11,14,15,16)**. La sustancia implicada como carcinógeno parece ser una nitrosamina específica, la dimetil-nitrosamina **(17)**. Además de observarse un incremento de riesgo de padecer un tumor renal, en la literatura encontramos un aumento de mortalidad en los pacientes diagnosticados de carcinoma renal fumadores respecto a los no fumadores, a igual estadio patológico **(18,19)**.

La exposición laboral es un factor de riesgo según se demuestra en varios estudios **(11,16,20,21)**. Aunque en la mayoría de estos trabajos no se analiza la duración de la exposición, parece que, los trabajadores de altos hornos, metalúrgicos, fogoneros de hornos de carbón y los expuestos al asbesto tienen un mayor riesgo de desarrollar un tumor renal. Los bomberos y los cristaleros, son otras dos ocupaciones con un riesgo aumentado **(11,22)**.

Factores dietéticos, como las dietas con alto contenido en grasas, las dietas hipercalóricas, el consumo de carne en fritos y las dietas con bajo contenido en magnesio y vitamina E son citados como factores de riesgo en la literatura **(21)**. El aumento del calcio total de la dieta ha sido asociado con una reducción de riesgo de padecer un carcinoma de células renales en mujeres postmenopáusicas **(23)**.

La obesidad medida como índice de masa corporal es considerada como factor de riesgo en el caso de obesidad severa o cuando el índice de masa corporal está por encima del cuarto cuartil **(11)** tanto en hombres, como en mujeres **(24,25)**. La hipertensión es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma renal, incluso algunos autores demuestran que los incrementos de la presión independientemente de la presión basal son un factor de riesgo independiente en varones **(26)**. La asociación de hipertensión y obesidad ha sido considerada como un factor de riesgo por varios autores, especialmente en mujeres con más de 5 hijos **(27)**.

Se han relacionado otros factores reproductivos con el riesgo de desarrollar la enfermedad. La edad del primer embarazo tendría una relación inversa con el riesgo de enfermedad. Se ha visto un incremento de riesgo en pacientes que sufrieron histerectomía mas anexectomía. El uso de anticonceptivos orales en mujeres no fumadoras se ha implicado como factor reductor del riesgo, y esta relación aumenta proporcionalmente al tiempo de exposición. No se ha encontrado ninguna relación entre el uso de terapia hormonal sustitutiva y el riesgo de enfermar por carcinoma de células renales **(27,28)**.

El consumo de diversos fármacos como antihipertensivos y analgésicos se han relacionado de forma mas o menos constante con el riesgo de desarrollar un carcinoma de células renales **(11)**. Dentro del grupo de analgésicos, un amplio estudio internacional **(29)**, no encontró asociación entre aspirina, paracetamol y pirazolonas y riesgo de cáncer renal. En el año 2001 se publicó un nuevo estudio que demuestra un riesgo aumentado en grandes consumidores de paracetamol **(30)**. Los únicos antihipertensivos con los que se ha demostrado un riesgo incrementado en estudios epidemiológicos es con el uso de diuréticos **(31,32)**; dentro de estos, las tiazidas fueron objeto de un estudio donde se demostraba un riesgo más alto de carcinoma renal **(33)**. Otros estudios encuentran un incremento de riesgo en mujeres hipertensas que usan antihipertensivos, no observando una asociación específica con el uso de diuréticos, y no pudiendo diferenciar si el riesgo aumenta por el uso de antihipertensivos o por la propia hipertensión **(34)**.

Los estudios epidemiológicos de factores exógenos pueden ser cuestionados por depender del recuerdo personal de los sujetos implicados y por la dificultad en cuantificar la magnitud de la exposición. No se ha conseguido relacionar estos factores con los mecanismos de la oncogénesis en el desarrollo de las neoplasias renales. Esto hace más difícil de precisar la implicación directa de cada uno de ellos aisladamente, en la tumorogénesis.

### **2-3-2 Factores endógenos**

La mayoría de los pacientes que desarrollan un carcinoma renal lo hacen de forma espontánea. Sin embargo, existe una variedad de enfermedades renales hereditarias y una adquirida que se asocian con predisposición a desarrollar un carcinoma renal.

La *Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)* es una hemangioblastosis cerebeloretiniana de transmisión autosómico dominante, con una prevalencia de 1 caso por cada 30,000 a 50,000 personas. El gen Von Hippel-Lindau, está localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25), cerca del defecto asociado con el carcinoma renal esporádico (16). Tiene características de gen supresor de tumores, lo que implica que la pérdida de función de ambas copias del gen origine un carcinoma de células renales. Los pacientes afectados desarrollan hemangiomas de retina, carcinomas de células renales, feocromocitomas, tumores pancreáticos endocrinos y cistoadenomas epididimarios (35).

Otra característica es el desarrollo de quistes hepáticos, renales y pancreáticos. La afectación renal quística se produce entre el 50% al 75% de los casos. La incidencia de carcinoma renal es del 30% y el 50% según las series. Aproximadamente, entre el 30% al 50% de los pacientes mueren por metástasis de carcinoma renal. Los tumores suelen ser múltiples, bilaterales y de aparición precoz (16,36,37). La correlación genotipo-fenotipo ha originado la subdivisión de la enfermedad. El tipo 1, se caracteriza por la predisposición a desarrollar el patrón clásico de lesiones de la enfermedad con excepción de los feocromocitomas. En el tipo 2A, la excepción al patrón clásico es la ausencia de carcinoma renal. El tipo 2B desarrolla la enfermedad al completo y el tipo 3, se caracteriza por feocromocitomas aislados (35).

La *Esclerosis Tuberosa* (Enfermedad de Pringle-Bourneville) es una facomatosis autosómica dominante con una prevalencia de 1 caso por cada 6000 a 14500 personas, con predominancia por el sexo femenino. Hay dos localizaciones genéticas que incluyen el TSC1 en el cromosoma 9q34 y el TSC2 en el 16p13.3. Dos tercios de los casos son de aparición esporádica y los pacientes desconocen la afectación familiar por la enfermedad.

Clínicamente, se caracteriza por la aparición de adenomas sebáceos en mejillas y frente, convulsiones y retraso mental. Los Hamartomas se desarrollan en múltiples órganos, piel, sistema nervioso central, pulmón y corazón. La afectación renal ocurre entre el 40% y el 80% y consiste en quistes, angiomiolipomas y raramente en carcinomas renales. Los angiomiolipomas son la lesión típica renal y ocurre entre el 45% y el 65% de los casos. Clásicamente, se ha considerado esta

lesión como benigna, aunque en algunas piezas se ha descrito la presencia de aneuploidía y comportamiento agresivo, lo que indicaría su naturaleza neoplásica. Se desconoce la incidencia exacta de esta lesión en la esclerosis tuberosa. Los quistes renales son también frecuentes, estos pueden presentar atipias e hiperplasia en sus células de modo similar a la enfermedad de Von Hippel-lindau. Se considera que este hecho estaría implicado en el desarrollo de carcinomas renales. La presencia de neoplasias asociadas es mucho menor que en la Enfermedad de Von Hippel-lindau, aunque se desconoce su incidencia real (36).

La *Enfermedad Poliquística del Adulto* es un trastorno autosómico dominante, que se considera la más frecuente dentro de las enfermedades quísticas renales hereditarias. La incidencia es de 1 caso por cada 500 a 1000 personas según la series. Es la cuarta causa de insuficiencia renal terminal y el 50% de los afectados acabaran con fallo renal. Existen dos defectos genéticos mayores que se localizan en el cromosoma 16 en el 85 a 90% de los casos y en el cromosoma 4 entre el 10 y el 15%. No existen diferencias fenotípicas en la afectación renal de los 2 tipos. Los pacientes desarrollan progresivamente quistes, adenomas papilares y un 1% carcinomas renales. Las lesiones hiperplásicas y los adenomas papilares son frecuentes, pero parece según algunas publicaciones de grandes series, que no hay un aumento de riesgo real de padecer carcinoma renal. Los pacientes que desarrollan carcinomas renales cursan con un comportamiento biológico de la enfermedad distinto del patrón clásico de carcinoma renal esporádico. Estos suelen aparecer en edades tempranas, con tendencia a mostrar patrones sarcomatoides agresivos (16,37,39,40).

La *Enfermedad renal quística adquirida del adulto*, es un trastorno descrito en 1977 por Dunnill (25), sobre 30 pacientes que eran sometidos a diálisis. Consiste en una sustitución progresiva del parénquima renal atrófico por quistes corticomedulares bilaterales en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica. El desarrollo de esta patología es independiente del tipo de enfermedad renal inicial y del sistema de diálisis. La incidencia de quistes tiene una clara relación con la duración del fallo renal y con el tiempo desde el inicio de la diálisis, siendo más frecuente en varones con más de 5 años de diálisis.

El 10% de los pacientes desarrollan neoplasias renales y de estos un 20% mueren de enfermedad metastásica. Varios tipos de neoplasias se ven implicados en el proceso, los carcinomas papilares renales comprenden el 50% de estas, siendo la lesión más frecuente. El carcinoma de células claras aparece a edad más temprana que el papilar, y curiosamente presentan defectos genéticos distintos al carcinoma renal esporádico convencional. El trasplante renal disminuye el número y el desarrollo progresivo de nuevos quistes, pero no el riesgo de desarrollar una neoplasia (42,43).



Dentro de los trastornos hereditarios, los recientes avances en investigación genética han permitido clasificar una variedad de *carcinomas renales familiares*, que afectan a varias generaciones de una misma familia, y que suelen ser bilaterales o múltiples. Para poder establecer el componente hereditario de los tumores renales es necesario conocer la existencia exacta de otros casos de cáncer renal familiar. Pero tan importante como esto, es descubrir, la presencia de otros tipos de tumores no renales en el árbol genealógico familiar. En algunas de estas enfermedades existe un predominio de afectación orgánica no renal, pero hay una clara predisposición a desarrollar carcinomas renales. La presencia de un caso de tumor renal bilateral, incluso en ausencia de historia familiar, debería de ser tenido en cuenta. En ocasiones, estos pacientes, poseen defectos genéticos no conocidos en el ámbito familiar o pueden ser portadores de mutaciones "de novo" y ser el "primer mutante" de un síndrome familiar **(35). Tabla 1**

**Tabla 1. Neoplasias renales familiares.**

Enfermedad	Genética Molecular		Hallazgos clínicos	
	Localización gen/translocación	Gen implicado	Lesión principal	Otras lesiones asociadas
Enfermedad Von Hippel-Lindau (VHL).	3p25	VHL	Hemangioma retiniano, CCCR, hemangioblastoma cerebelar, feocromocitoma	Tumores pancreáticos endocrinos, cistoadenoma epididimario
Carcinoma de células claras renales (CCCR) con translocación en el cromosoma 3, familiar no-VHL.	3p14 3q13.3 3q21	FHIT Desconocido Desconocido	Carcinoma de células claras renales (CCCR).	Cáncer tiroides, cáncer vesical, cáncer pancreático, cáncer gástrico.
CCCR familiar no-VHL, sin translocación en cromosoma 3.	Desconocido	Desconocido	CCCR	
Carcinoma renal papilar(CRP) hereditario.	7q34	c-MET	CRP tipo1	Cáncer mama, cáncer pancreático, cáncer del tracto biliar, cáncer pulmón, melanoma maligno.
Hyperparatiroidismo-Tumor mandibular (HPT-JT)	1q21-q32	Desconocido	Adenoma/Carcinoma de glándula paratiroidea. Tumores osificados de mandíbula	Quistes renales, hamartoma renal, tumor de Wilms del adulto, CPR tipo 1.
Complejo Esclerosis Tuberosa(TSC)	9q34 16p13.3	TSC-1 TSC-2	Angiomiolipoma, Raddomioma	CCCR
Síndrome Birt-Hogg Dube (BHD)	17p12q 11.2	Desconocido	Fibrofoliculoma múltiple, tricodiscoma, oncocitoma renal, Carcinoma renal cromófono.	CPR tipo 1, CCCR, lipoma múltiple, quistes pulmonares.
Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales(HLPRC).	1q42 q44	Desconocido	leiomioma uterino, CPR tipo 2	Leiomiosarcoma uterino, leiomioma cutáneo, cáncer de mama, carcinoma vesical.
Carcinoma papilar tiroideo familiar-neoplasia papilar renal (FPTC-PRN)	1q21	Desconocido	Carcinoma papilar tiroideo	CPR tipo 1, adenoma papilar renal, oncocitoma renal.
Oncocitoma familiar	Desconocido	Desconocido	Oncocitoma renal, quistes renales.	
Cáncer colorectal no polipoideo hereditario(HNPCC)	2p22 p21 3p22 p21 2q31 q33 7p22 2p16	hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2 hMSH6	Cáncer colorectal, cáncer endometrial.	Cáncer gástrico, cáncer ovárico, cáncer hepatobiliar, carcinoma renal y ureteral (transicional), cáncer de intestino delgado.

## **2-4 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA Y GENÉTICA MOLECULAR DE LOS TUMORES RENALES.**

La primera clasificación de los carcinomas de células renales data de 1883, cuando Grawitz atribuye el origen de los tumores renales a restos ectópicos de glándula suprarrenal **(44,45)**, origen del que derivaría el término hipernefroma que ha durado hasta nuestros días. En décadas pasadas, la clasificación de los tumores renales se basaba en las características citomorfológicas y en su supuesto origen celular. Thoenes en 1986, desarrollo una clasificación basada en las características celulares, que incluían el patrón arquitectural y citológico. Definió varios tipos de tumores, entre ellos, el tipo de células claras, cromofílico, cromóforo, el fusiforme pleomórfico y el oncocitoma **(46)**. Los avances en el conocimiento genético han ayudado a la definición de los distintos tipos tumorales. En 1993, Kovacs describió una clasificación genética con 4 tipos, que denominó, carcinoma con patrón morfológico papilar, carcinoma sin patrón papilar, carcinoma de células renales cromóforo y oncocitoma **(47)**.

La clasificación internacional vigente de los tumores renales y sus subtipos se basa principalmente en las características del aspecto microscópico óptico, pero muestran una gran correlación con los conocimientos genéticos de dichos tumores. Se han escogido términos que fueran prácticos, concisos y que reflejen la apariencia del tumor. Por otro lado, se han eliminado términos como el carcinoma renal de células granulares, que se clasifica como carcinoma renal de células claras o como carcinoma papilar cuando presentan este patrón; el carcinoma renal quístico se reconoce como una variante inusual del carcinoma de células claras y no como una entidad distinta. Los cambios sarcomatoides en el carcinoma renal dejan de considerarse un tipo específico de carcinoma y pasa a considerarse el extremo de alto grado en el espectro citológico que se origina tras la evolución de cualquiera de los patrones histológicos clásicos y se distingue por la presencia de un cambio hacia células fusiformes con evidente pleomorfismo **(48,49,50)**.

Tres son las clasificaciones más importantes de los tumores epiteliales renales; la clasificación de la OMS, cuya última revisión es de 1998 **(Tabla 2) (51)**; la clasificación de Heidelberg de 1997**(52)** y la clasificación adoptada por la Union Internacionale Contre le Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 1997 **(Tabla 3) (53)**. Estas dos últimas clasificaciones son prácticamente idénticas y se detallan a continuación.

## 2-4-1 Neoplasias benignas

### Adenoma Papilar:

Es el tumor del cortex renal, que más frecuentemente se observa como hallazgo incidental en autopsias de adultos. Estos tumores están formados por pequeñas células basófilas o en ocasiones por células grandes eosinófilas. Muestran un patrón sólido tubulo-papilar o puramente papilar. Habitualmente las lesiones tienen un tamaño menor de 5 mm (47,53,54). La apariencia morfológica recuerda al carcinoma renal papilar de bajo grado, no existiendo criterios citológicos, ultraestructurales o inmunohistoquímicos para distinguir entre adenomas y pequeños carcinomas. Algunos autores consideran que el tamaño es el único criterio que diferencia el carcinoma del adenoma. Se han descrito casos de carcinomas renales de menos de 3 mm, que originaron lesiones metastásicas extrarrenales. El diagnóstico de adenoma renal genera cierta controversia entre algunos autores, que consideran que toda masa renal epitelial debería ser considerada una lesión potencialmente maligna y tratada como tal (55). Las anomalías genéticas típicas son la pérdida del cromosoma Y, y las ganancias en el cromosoma 7 y 17, similares a las descritas en el carcinoma papilar renal. Las semejanzas entre histología y genética de adenomas y carcinoma papilar renal sugieren que los adenomas podrían ser una forma precoz de carcinoma (49,56).

### Oncocitoma Renal

Representan el 5 % de las neoplasias renales corticales. Se cree que se origina en las células intercalares del túbulo distal renal de la nefrona. Se define macroscópicamente por coloración marrón caoba y una cicatriz estrellada central cuando su tamaño es grande, asociado en ocasiones a áreas de esclerosis (49,50). Histológicamente, las células se disponen en islotes, áreas sólidas, túbulos o quistes y muestran una marcada eosinofilia citoplasmática debido a su alto contenido en mitocondrias. El oncocitoma renal carece por definición de áreas de carcinoma de células claras, necrosis significativa, mitosis o formación de papilas visibles. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otros tumores renales con un componente eosinofílico como el carcinoma renal cromóforo, el convencional o células claras y el papilar. Debido a que se considera un tumor benigno, no es necesario determinar su grado histológico. Las alteraciones genéticas consisten en un subgrupo con pérdida del cromosoma Y y del 1, un segundo subgrupo con traslocaciones de los cromosomas 11q13 y un tercero con monosomías, trisomías 1,7, 12,14 y pérdidas de heterocigosidad del cromosoma 17q, 17p, 10q y 3p. Raramente se encuentran alteraciones del cromosoma 3 (49,50,57,58).

### **Adenoma metanéfrico y Adenofibroma**

Neoplasia de reciente descripción, se caracteriza por un inusual grado de maduración celular y diferenciación. Macroscópicamente, los tumores están bien delimitados, nodulares, de color rosa marronáceo y con tamaños entre 0,6 y 8 cm. Está compuesto por formaciones papilares o tubulopapilares uniformes de pequeñas células epiteliales cuboideas. Se ha sugerido que podría corresponder a una variedad del tumor de Wilms (48). Aún no está claro si existen alteraciones genéticas específicas de este tipo de tumoración. Los estudios citogenéticos y de hibridación in situ con inmunofluorescencia, de dos varones y una mujer no mostraron alteraciones genéticas (59).

En 1996, se publicó el primer caso que describía alteraciones cromosómicas, con cariotipo 47, X, -Y, +7, +17(60). La consideración de neoplasia benigna se considera provisional hasta la aparición de nuevos trabajos (50).

## **2-4-2 Neoplasias malignas**

### **Carcinoma renal convencional, carcinoma de células claras**

Es el cáncer más frecuente del córtex renal y constituye el 70% de las neoplasias malignas de este órgano. Macroscópicamente, es característico su color amarillento o naranja pálido (48,49,50).

Su patrón habitual es de crecimiento sólido, asociándose con frecuencia quistes. Se han descrito carcinomas renales con predominio de quistes, aunque en muy pocos casos es el patrón predominante; estos presentan un número mínimo de células malignas en las paredes del quiste o en los septos que los separan, a esta variedad se la denomina carcinoma renal quístico multilocular. Los cambios sarcomatoides ocurren en el 5% de estos tumores. La mayoría de sus células tienen citoplasma claro, pero existen variedades con citoplasma eosinófilo o granular. Muchos autores consideran que el término convencional debería desaparecer como denominación de este tipo de tumores. Este tumor recapitula las características de las células epiteliales del túbulo proximal renal (49,50).

La alteración génica más frecuente es la pérdida de material genético en el cromosoma 3. La pérdida de heterocigosidad del cromosoma 3p ocurre entre el 81 a 98% de todos los carcinomas renales de células claras esporádicos. En la mitad de los casos de alteraciones del cromosoma 3p, se demuestran mutaciones en el gen Von Hippel-Lindau (VHL) (cromosoma 3p25). Entre un 50% y 70% de las mutaciones del gen VHL se deben a pérdida de heterocigosidad secundaria a pérdida de un alelo, y un 20% muestran inactivación del gen VHL por hipermetilación. Muchos tumores

presentan delección en un alelo y un segundo alelo hipermetilado. Otras mutaciones del cromosoma 3 comprenden pérdida de heterocigosidad en 3p13-14, 3p21 y 3p25-p26 (49,61,62). En la literatura se han descrito otras alteraciones cromosómicas y la expresión de varios oncogenes como el myc o el factor transformador del crecimiento (TGF)- $\alpha$  y  $\beta$ 1, que precisan más estudios para determinar el grado de participación en el desarrollo tumoral (49).

### **Carcinoma papilar renal (carcinoma cromofílico)**

Representa del 10 al 15% de los carcinomas renales, constituyendo la segunda variedad más frecuente, tras el de células claras. Se ha sugerido que la contrapartida normal de este tumor serían las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (46,47,63). Microscópicamente se trata de un tumor bien circunscrito, delimitado del parénquima renal por una pseudocápsula fibrosa, en los tumores de mayor tamaño. Es de coloración pardo-rojiza, oscura, de consistencia friable, con frecuentes áreas de necrosis y hemorragia. Es posible encontrar áreas de calcificación y degeneración quística (63). Existen dos subtipos histológicos diferentes definidos por Delahunt y Eble, el subtipo 1 y el subtipo 2 que correspondían a las categorías de cromofílico basófilo y cromofílico eosinófilo respectivamente definidos por Thoenes. El subtipo 2 tiene tendencia a presentar grados histológicos más elevados y se considera de peor pronóstico (46,64).

Las principales alteraciones genéticas incluyen trisomías de los cromosomas, 7 y 17, así como pérdidas del cromosoma Y (49,54,56). Existe una variedad de carcinoma renal papilar familiar cuyo gen responsable, es el protooncogén c-met, localizado en el cromosoma 7q31.1-34. Este oncogén también se ha aislado en el carcinoma papilar espontáneo, siendo más prevalente en el subtipo 1. Un reciente trabajo sugiere que la expresión del protooncogén c-met, se relacionaría con tumores más agresivos de mayor estadio tumoral (65). Se han descrito otras alteraciones genéticas en distintos trabajos, aunque no son tan constantes como las descritas anteriormente (49,54).

La actual clasificación considera que el término papilar se ha de aplicar cuando los mencionados defectos estén presentes, aunque no exista un predominio del patrón papilar. Los carcinomas con claro patrón papilar, que no presenten las demás características morfológicas propias de este tumor o que carezcan de las alteraciones genéticas típicas no deben clasificarse como papilares (49,53).

### **Carcinoma renal cromóforo**

Un 5% de los carcinomas renales pertenecen a este grupo. Su pronóstico se considera más favorable que el del resto de carcinomas renales **(50)**. Macroscópicamente son tumores de tamaño similar al carcinoma de células claras renales. Su superficie al corte es marronacea, a veces más amarillentos o blanco-grisáceos. Descrito por Thoenes en 1985, se caracteriza por un patrón de crecimiento compacto de grandes células poligonales con características vesículas en su citoplasma, visibles al microscopio electrónico **(66)**. Sus células tienen menor contenido glicogénico, comparado con las células del carcinoma de células claras. Otra característica que ayuda al diagnóstico diferencial con el carcinoma de células claras es la pérdida de color del citoplasma con las tinciones de rutina y la intensa positividad citoplasmática en las tinciones con hierro coloidal, tinción de Hale. Parece que su histogénesis estaría relacionada con las células intercalares de los túbulos colectores **(49, 50)**.

Citogenéticamente muestra múltiples pérdidas cromosómicas aleatorias. Se han descrito cambios cariotípicos como monosomías de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17 **(67)**. Las alteraciones genéticas no se han correlacionado estadísticamente con el grado nuclear o con el estadio patológico **(49)**.

### **Carcinoma de los conductos colectores (Bellini)**

Es una variedad muy poco frecuente, representa menos del 1 % de los carcinomas renales. Principalmente localizados en la médula o parte central renal. De color blanco grisáceo, presentan un crecimiento túbulo-papilar combinado con microquistes y patrón sólido. Es una variedad más agresiva que el resto de carcinomas. Por su fenotipo y topografía se han relacionado con los conductos colectores de la región medular renal. Presentan un alto grado de atipia citológica. Es frecuente su tendencia a invadir la grasa perirrenal, la pelvis renal y a desarrollar metástasis linfáticas regionales **(49,68)**. Aún no existen conocimientos amplios de las alteraciones genéticas. Las alteraciones del cromosoma 3, típicas del carcinoma renal de células claras, son poco frecuentes. La monosomía del cromosoma 18 y 21, la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 8p o 13q así como la pérdida del Y han sido descritas en la literatura por varios autores **(49,69,70)**.

Carcinoma renal inclasificable

Este diagnóstico se ha reservado para los casos que no se ajustan a los criterios definidos en las anteriores categorías. Estos tumores suelen ser de alto grado. Menos del 3% de neoplasias renales cumplen este criterio o bien se incluyen en este grupo **(50)**.

**Tabla 2. Clasificación de la OMS de las neoplasias renales corticales -1998.*****Benignas***

- Adenoma tubulo-papilar
- Oncocítico
- Metanéfrico

***Malignas***

- Carcinoma de células renales
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma de células granulares
- Carcinoma cromóforo
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinoma renal asociado a quistes
- Carcinoma renal originado en un quiste
- Carcinoma renal quístico
- Carcinoma renal papilar
- Carcinoma de conductos colectores

**Tabla 3. Clasificación de neoplasias renales corticales según la UICC y AJCC-1997.*****Neoplasias benignas***

- Adenoma papilar.
- Oncocitoma.
- Adenoma metanéfrico y Adenofibroma

***Neoplasias malignas***

- Carcinoma de células claras (convencional).
- Carcinoma papilar renal.
- Carcinoma cromóforo.
- Carcinoma de los conductos colectores (Bellini).
- Carcinoma renal inclasificable.



## **2-5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CARCINOMA RENAL.**

Dentro del ámbito de las neoplasias urológicas, el carcinoma renal, es sin duda, el tumor que mayor variedad de síntomas y otras alteraciones puede ocasionar al paciente. En ocasiones, la sintomatología ni tan siquiera orienta hacia un proceso urológico. No era extraño encontrarnos con un paciente ingresado en un servicio de Medicina Interna, donde era estudiado por un síndrome paraneoplásico o por las manifestaciones metastásicas de un proceso primario de origen desconocido. No obstante, esta situación, que continua produciéndose, cada vez es menos frecuente. A partir de la década de los ochenta, el número de tumores detectados en una fase presintomática, de forma incidental, ha aumentado considerablemente. Este hecho se justifica por el incremento en el uso generalizado de pruebas de imagen abdominal no invasiva. El porcentaje de tumores diagnosticados de forma incidental ha pasado de un 10% aproximadamente en los 70 a más de un 50% en la actualidad (71,72,73).

La amplia variedad de manifestaciones y sintomatología, le reputó el sobrenombre de "tumor del internista" (74). Sin embargo, con el enfoque actual de la Medicina, el uso de nuevos marcadores tumorales (no es el caso del tumor renal), y la realización de pruebas de imagen, casi de forma indiscriminada, nos plantea que quizás el clásico sobrenombre podría cambiarse por el de "tumor del radiólogo". A pesar del aumento de casos diagnosticados de forma incidental, que en principio tendrían mejor pronóstico, ya que se asocian a tumores con menor potencial biológico y menor estadio patológico, el número de tumores diagnosticados en fase avanzada se ha incrementado también, en todos los grupos de edad y raza (7).

El carcinoma renal puede manifestarse por expansión local o por la repercusión clínica secundaria a un síndrome paraneoplásico o la presencia de metástasis.

Hemos agrupado las manifestaciones clínicas en dos categorías; manifestaciones locales y sistémicas, incluyendo en este grupo las secundarias a síndromes paraneoplásicos y a enfermedad metastásica diseminada.

### **2-5-1 Manifestaciones locales**

La disposición anatómica de los riñones permite que el crecimiento del carcinoma renal pueda pasar desapercibido hasta que alcanza un gran tamaño.

La clásica tríada de Guyón (denominada por algunos autores como tríada de Virchow) (75), que agrupaba hematuria, dolor lumbar y masa palpable, ha dejado de ser una manifestación frecuente y a lo largo de los años ha ido disminuyendo en las series publicadas, desde un 80% en 1928 según Marion (76), hasta un 2 a 10% en las últimas revisiones (77,1). Cuando aparece esta tríada indica enfermedad avanzada en un alto porcentaje de los casos (78).

De forma aislada, pueden aparecer como manifestaciones locales las siguientes:

### **Hematuria**

Aparece como consecuencia de la infiltración neoplásica de la vía urinaria, (sistema pielocalicilar) y suele ser un signo tardío. La frecuencia de aparición varía según los distintos autores entre el 30% al 60% de pacientes (1,74,77). Por lo tanto, podemos considerar que es un signo relativamente común, ya que la incidencia mínima descrita en las distintas series es de al menos el 30%. Habitualmente es macroscópica y asintomática, aunque puede simular un cólico nefrítico cuando obstruye la vía urinaria por la formación de coágulos. Su curso es bastante aleatorio, ya que la intensidad y el momento de aparición son muy variables (78).

### **Dolor lumbar**

Las características del dolor son variables dependiendo de su mecanismo causal. Habitualmente es un dolor continuo, sordo, no irradiado, secundario a una distensión crónica de la cápsula renal y de intensidad moderada. En ocasiones este dolor sordo se agrava o aparece de forma brusca una crisis aguda de dolor, secundario a una distensión brusca de la cápsula renal por sangrado tumoral (77,79).

El síndrome de Wunderlich hace referencia a la tríada de dolor lumbar, masa palpable en flanco y hemorragia retroperitoneal. Fue definido por Wunderlich en 1856, como "apoplejía espontánea de la cápsula renal". Coenen, en 1910, publicó 13 casos que calificó como Síndrome de Wunderlich (80). Esta tríada suele ser producida con más frecuencia por el carcinoma renal o por angiomiolipoma, aunque existen otras causas variadas de sangrado retroperitoneal.

La presencia de sangrado en la vía urinaria puede dar lugar a una crisis de dolor de tipo cólico agudo, por la presencia de coágulos obstructivos. La manifestación de dolor habitualmente es de aparición tardía (78). La incidencia de dolor ha disminuido progresivamente a lo largo de la historia, Marion lo cita en el 90% de los pacientes en 1928, frente al 36% recogido por Mevorach en 1992 (76,77).

### **Masa palpable en flanco**

Depende del tamaño tumoral y del hábito constitucional del paciente, aparece en tumores de gran tamaño y se asocia a casos evolucionados y de mal pronóstico.

### **Signos de origen vascular**

Secundarios a invasión del sistema venoso del paciente, por infiltración de la pared vascular o por crecimiento tumoral en la luz vascular que origina un trombo venoso. La aparición de estas manifestaciones depende de la velocidad de instauración con que se ocluye la luz vascular y del nivel de esta.

La presencia de invasión vascular y la formación de trombos en sistema venoso no contraindican la cirugía, aunque la presencia de infiltración transmural de la pared vascular ensombrece claramente el pronóstico (75).

Varicocele agudo: explicado por dos mecanismos fisiopatológicos distintos. En primer lugar la obstrucción de la vena espermática en la desembocadura de la vena renal o de la vena cava, que daría lugar a un varicocele agudo izquierdo o derecho respectivamente, este último mucho menos frecuente. En segundo lugar, la presencia de desarrollo progresivo de circulación colateral como drenaje venoso, secundario a una obstrucción de la vena renal. Este último mecanismo provocaría un reflujo venoso en el escroto, que se manifestaría como un varicocele.

Edemas de extremidades inferiores y circulación colateral en la pared abdominal, secundarios a oclusión total de la vena cava en estadios muy avanzados.

Insuficiencia cardíaca o síndrome de Budd-Chiari, secundaria a una obstrucción de la vena cava superior (78,81).

## **2-5-2 Manifestaciones sistémicas**

### **2-5-2-1 Síndromes paraneoplásicos**

Se definen por el conjunto de signos o síntomas que afectan de forma sistémica a los pacientes que padecen un cáncer y que no pueden ser explicados por la afectación local o metastásica del tumor.

Aparecen independientemente del momento del diagnóstico del tumor y suelen desaparecer al erradicar la neoplasia, pudiendo reaparecer al recidivar esta localmente o a distancia. Pocos síndromes paraneoplásicos responden a la terapéutica médica, excepto la hipercalcemia.

El tumor renal es la neoplasia urológica que con más frecuencia produce estas manifestaciones. El 10%-40% desarrollan un síndrome paraneoplásico a lo largo de su evolución **(79, 82)**.

La etiología es en general desconocida, aunque se han formulado varias hipótesis: la producción de sustancias biológicamente activas por parte de las células tumorales, con acción hormonal, enzimática, acción pirógena o proteínas fetales; la producción de péptidos por parte de células normales que responden al tumor; anticuerpos generados frente a la neoplasia y diversos mecanismos desconocidos **(79, 82)**.

Clasificamos estos síndromes en inespecíficos, no endocrinos y en específicos o de causa endocrina.

### **Síndromes paraneoplásicos inespecíficos, no endocrinos.**

#### *Alteraciones hematológicas.*

-Anemia: aparece en el 20%-40% de los casos, no justificable por sangrado o reemplazo de la médula ósea por metástasis. Generalmente con rasgos de cronicidad, microcitosis, descenso de la sideremia y de la transferrina, aumento del hierro localizado en los macrófagos del sistema retículo endotelial y disminución de la vida media eritrocitaria. El mecanismo causal podría ser debido a supresión medular secundaria a la secreción de citocinas inflamatorias por parte del carcinoma renal. También se han descrito anemias hemolíticas autoinmunes **(82)**.

-Elevación de la VSG: se encuentra elevada en un 55% de los carcinomas renales en el momento del diagnóstico. Es un dato totalmente inespecífico, no existe relación con el subtipo tumoral. Suele normalizarse tras la nefrectomía **(83)**.

-Reacción leucemoide y eosinofilia: se desconoce cual es el mecanismo causal exacto, aunque se considera como teoría más aceptada que el tumor renal libera factores estimulantes hematopoyéticos para las distintas series. La eosinofilia se ha considerado como factor de mal pronóstico en algunos estudios.

-Trombocitosis y trombocitopenia: ambas relacionadas con el carcinoma renal. Se desconoce la causa exacta y no parece empeorar el pronóstico **(83)**.

Hipertensión arterial:

Esta asociación, descrita desde las primeras series históricas, oscila en frecuencia entre un 10% y 40%. El grado de hipertensión suele ser moderado y desaparece tras la nefrectomía.

El mecanismo causal es desconocido. En un primer momento se intentó explicar por el mecanismo de Goldblatt (estenosis tumoral de la arteria renal o compresión de vasos arteriales vecinos por el propio tumor), pero se demostró mediante estudios de imagen que era poco probable que fuera éste el mecanismo causal. Se ha involucrado la secreción de sustancias vaso presoras del tipo renina, bien por secreción del propio tumor o por isquemia renal compresiva (efecto Page). Esta teoría, válida para un determinado número de casos, no es aplicable como mecanismo general, ya que es considerablemente mayor el número de casos de carcinomas renales que se asocian a hipertensión que los que producen renina. Se ha postulado, que la presencia de shunts arteriovenosos podría comportarse como una gran fístula arterio-venosa, que sería responsable de la hipertensión. Otras teorías menos citadas tendrían que ver con la hipercalcemia, obstrucción ureteral, policitemia o el aumento de presión intracraneal por metástasis cerebrales **(55,82)**.

Disfunción hepática.

La disfunción hepática no metastásica o Síndrome de Stauffer aparece en el 3 al 20% de los carcinomas renales **(82, 83)**. Descrito en 1961 por Stauffer de la clínica Mayo **(84)**, se caracteriza por la presencia de hepatomegalia con o sin esplenomegalia, elevación de las fosfatasas alcalinas, prolongación del tiempo de protrombina, aumento de alfa globulina-2, hipoalbuminemia, elevación de la bilirrubina y aumento de la GPT. El mecanismo etiopatogénico aún no está aclarado y las biopsias hepáticas muestran hepatitis inespecífica. No suelen producirse manifestaciones clínicas y desaparece con la nefrectomía cuando esta elimina la enfermedad. La reaparición de la disfunción hepática pone de manifiesto la presencia de recidiva local o metástasis **(82,83)**.

Fiebre.

Un 20 a 30% de los pacientes presentan fiebre no justificable por mecanismo infeccioso o inflamatorio, y en aproximadamente 2 a 12%, es el signo de presentación de la neoplasia. Se cree

que la producción de algún tipo de pirógeno por las células tumorales sería el mecanismo causal. Desaparece con la nefrectomía y su persistencia o reaparición se asocia con recidiva **(82,83)**.

#### Síndrome tóxico.

Aparece en una tercera parte de los carcinomas renales. La astenia, anorexia y pérdida de peso se cree que están producidas por metabolitos tumorales que deprimen el centro del apetito hipotalámico **(83)**.

#### Amiloidosis.

Esta asociación descrita por primera vez por Hyman y Leiter en 1946, aparece en el 2%-5% de los pacientes. Su etiología se desconoce. La presentación clínica no suele presentar rasgos específicos, aunque de manera casi constante produce hepatoesplenomegalia. La mayoría de los pacientes afectados de amiloidosis se encuentran asintomáticos y la presencia de ésta se descubre en la autopsia **(1,74,79)**.

#### Neuro-miopatías.

Se ha descrito una diversidad de cuadros con afectación neurológica, muscular o mixta, asociados a la presencia de carcinoma renal. Son muy poco frecuentes y su aparición puede preceder incluso en años al diagnóstico del tumor. La encefalitis límbica, la enfermedad de la neurona motora y la parálisis diafragmática bilateral son algunos de los cuadros clínicos descritos **(83)**.

### **Síndromes paraneoplásicos específicos**

El riñón produce de forma fisiológica diversas sustancias hormonales que le confieren la característica de órgano endocrino. Se ha atribuido al carcinoma renal la producción de diferentes hormonas y sustancias con efecto hormonal.

La secreción hormonal de las células tumorales se puede dividir en eutópica (aquellas producidas de forma fisiológica por el riñón sano) y ectópica (las no producidas de forma fisiológica por el riñón).

Existen una serie de síndromes paraneoplásicos bien documentados y característicos del carcinoma renal **(83)**.

Secreción inadecuada de renina.

Atribuida como uno de los mecanismos causales de la hipertensión asociada a carcinoma renal. Está bien establecida la secreción de renina en los hemangiopericitomas derivados del aparato yuxtaglomerular **(85)**, sin embargo, la producción de renina por el carcinoma renal no está tan clara. En 1975, Hollifield y cols., demostraron el primer caso de hipertensión en un carcinoma renal, provocado por un exceso de renina **(82)**. En 1977 Sufrin y cols., demostraron la actividad de la renina plasmática elevada en sangre periférica en el 37% de una serie de carcinomas renales **(86)**. Los resultados no son extrapolables a otros grupos y no parece que exista una asociación clara entre elevación de los niveles plasmáticos de renina e hipertensión, pues, aunque los dos factores suelen coexistir, no es suficiente un nivel elevado de renina en plasma para definir la hipertensión como renovascular. Son muy pocos los casos en los que se ha podido demostrar la actividad de la renina en las células tumorales del carcinoma renal. Hoy en día se acepta que la acción presora hormonal se produciría por una sustancia "renina-like" **(87)**.

Eritrocitosis.

El carcinoma renal es la neoplasia maligna que con mayor frecuencia se asocia a eritrocitosis, sin embargo su incidencia es baja, entre un 0,6 a un 10% **(87)**. El estímulo que aumenta la producción de hematies puede ser la secreción tumoral de eritropoyetina, por alguna sustancia tumoral que estimule la producción de esta o por sustancias denominadas "eritropoyetin-like". La poliglobulia en el carcinoma renal se considera un signo de buen pronóstico **(87)**.

Hipercalcemia.

La asociación entre carcinoma renal e hipercalcemia varía entre un 3% y 6% según las series **(1, 85)**.

El mecanismo etiopatogénico, en ausencia de metástasis óseas consiste en la producción, por parte del tumor, de una sustancia con acción similar a la paratohormona denominada "PTH-like". El polipéptido responsable posee una estructura amino terminal similar a la paratohormona. El gen responsable de la síntesis esta sustancia se localiza en el cromosoma 12.

El perfil bioquímico corresponde a un pseudohiperparatiroidismo, con hipercalcemia, hipercalciuria y habitualmente hipofosfonemia. Suele cursar con alcalosis hipopotasémica y con niveles bajos de paratohormona. El cuadro clínico se caracteriza por una aparición relativamente aguda, con pérdida de peso, polidipsia, poliuria, astenia, náuseas, dolor abdominal, y si la calcemia es muy elevada, somnolencia, desorientación temporo-espacial e incluso elevación aguda del calcio con alteraciones en la electrofisiología cardíaca, que pueden acabar en una asistolia del paciente.

Todas estas alteraciones desaparecen en su totalidad una vez extirpado el tumor **(85,87)**.

#### Otras manifestaciones neoplásicas endocrinas.

El carcinoma renal produce un Síndrome de Cushing por secreción inadecuada de ACTH, similar al observable en neoplasias como el Carcinoma de células pequeñas ("Oat Cell carcinoma") pulmonar o el carcinoma de páncreas. La frecuencia de este cuadro paraneoplásico es mucho menor en la neoplasia renal que en estos tumores **(87)**.

Se ha relacionado el carcinoma renal con la elevación de gonadotropina coriónica humana (HCG), hiperprolactinemia, secreción de prostaglandinas, insulina, glucagón y enteroglucagón **(83)**.

Las manifestaciones clínicas secundarias a la producción ectópica de estas sustancias, así como sus niveles, se normalizan con la realización de la nefrectomía.

#### **2-5-2-2 Manifestaciones secundarias a enfermedad metastásica.**

Desde la generalización de la ecografía y la TC en el estudio de la patología abdominal, el diagnóstico de carcinomas renales incidentales ha aumentado progresivamente hasta situarse en más del 50% en la actualidad. A pesar de este claro progreso en el diagnóstico, el número de casos avanzados también ha aumentado en las últimas décadas, aunque en menor proporción. La incidencia de metastásis varía ampliamente de unas series a otras.

La mayoría de autores estiman que, en la actualidad, entre un 25% al 30% de los pacientes presentan metastásis en el momento del diagnóstico (metastásis sincrónicas). De un 30% a 50% de los pacientes presentarán metastásis tras la nefrectomía, siendo el estudio de extensión inicialmente negativo (metastásis metacrónicas) **(55,79,88)**.



De todos estos datos se deduce que a pesar del progreso en el diagnóstico, la mortalidad de estos pacientes continua siendo muy elevada, sobre todo si tenemos en cuenta que el promedio de supervivencia tras el diagnóstico de metástasis es de menos de un año **(89)**.

Las vías de diseminación del carcinoma renal son la linfática y la hematógena. La vía linfática se puede considerar una vía linfohematológica, como la denominan algunos autores **(74)**, ya que los ganglios paraaórticos satélites del riñón están muy próximos al conducto torácico y por tanto a la vena cava superior. La extensión linfática del tumor se suele restringir a los ganglios linfáticos locales y regionales, siendo poco frecuente la diseminación linfática a distancia. La vía hematológica es fundamentalmente venosa, por invasión de las venas tributarias de la vena renal, por la cual desembocan en la vena cava inferior. Existen otras venas alternativas, como el plexo venoso paravertebral de Batson, que sería el origen de metástasis a nivel del esqueleto axial; y las venas correspondientes a la arcada exorrenal, que tiene comunicación con el territorio venoso mesentérico, gonádico, ureteral y suprarrenal. Tanto si la diseminación es hematológica (hacia la vena cava inferior), como si es linfohematológica (hacia la vena cava superior), el primer órgano de la circulación con el que se encuentran las células tumorales es el pulmón. Por orden de frecuencia, el primer órgano afectado por metástasis es el pulmón (60%), seguido de ganglios linfáticos (50%), hueso (40%), hígado (40%) y en menor proporción, cerebro, riñón contralateral, glándula suprarrenal, piel, tiroides, etc. **(88)**.

La afectación pulmonar más frecuente es en forma de nódulos múltiples bilaterales (suelta de globos), seguido del patrón nodular único, linfangítico, endobronquial y pleural.

Las metástasis óseas renales son típicamente osteolíticas y se asocian con fracturas patológicas y dolor, siendo blásticas en escasas ocasiones. Se distribuyen de manera más habitual en costillas, vértebras, coxis, fémur, húmero y cráneo.

Las metástasis hepáticas pueden ser únicas o múltiples y la clínica de presentación es inespecífica, habitualmente relacionada con ocupación hepática **(88)**.

El comportamiento del carcinoma renal en cuanto a su diseminación sistémica es caprichoso. Se ha descrito la aparición de un 11% de procesos metastásicos, tras largos periodos de ausencia de enfermedad, después de la nefrectomía.

El porcentaje de pacientes que presentan metástasis solitarias es del 1,5 al 3,5%. En ellos, la exéresis se asocia con frecuencia a periodos de supervivencia más larga, y en casos excepcionales,

a la remisión completa de la enfermedad. Se ha sugerido que, dentro del grupo de pacientes con metástasis únicas, las pulmonares serían las de mejor pronóstico **(79,88)**.

Tras el melanoma maligno, el carcinoma renal, es el segundo tumor que presenta mayor frecuencia de casos de regresión espontánea de metástasis, después de la realización de nefrectomía. Sin embargo, este fenómeno solo ocurre en menos del 1% de pacientes. Hoy en día, no se recomienda la nefrectomía para inducir una regresión metastásica, aunque la nefrectomía paliativa estaría indicada para disminuir la sintomatología acompañante del tumor y mejorar la calidad de vida del paciente **(55,79,88)**.

## **2-6 DIAGNÓSTICO.**

El carcinoma renal presenta una gran variedad de signos y síntomas, la mayoría de ellos inespecíficos. En la actualidad, todavía no existe ningún patrón analítico o marcador bioquímico que nos ayude en el diagnóstico. Por estos motivos, las exploraciones complementarias, ya sean dirigidas por una presunción diagnóstica o realizadas por otras causas, nos permitirán realizar un diagnóstico que en ocasiones será de certeza y en otros casos requerirán de confirmación histopatológica.

### **2-6-1 Radiografía simple de abdomen.**

Aunque no nos proporciona un diagnóstico de certeza, determinados signos, como el efecto "masa" sobre la silueta renal o la presencia de calcificaciones, nos darán información valiosa que nos hará sospechar la existencia de una tumoración renal **(88)**. Una masa ocupante de espacio puede determinar una alteración de las dimensiones y la morfología renal. Cuando la tumoración renal es de suficiente tamaño puede alterar la silueta renal, provocando una deformación en su contorno. Esta deformidad de la silueta debe diferenciarse de la giba esplénica y de las lobulaciones fetales, que son variantes fisiológicas de la normalidad. Si el tumor es muy grande puede desplazar otros órganos vecinos o elevar la silueta diafragmática **(88)**.

La presencia de calcificaciones sobre la silueta renal no es infrecuente en pacientes afectados de un carcinoma renal. Aproximadamente un 10-15% de los carcinomas renales presentan calcificaciones. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras causas de calcificaciones como; quistes serosos simples, aneurisma calcificado de la arteria renal, quiste hidatídico, tuberculosis renal, carcinoma transicional calcificado, etc.

La morfología de las calcificaciones puede ayudarnos en el diagnóstico diferencial. El patrón de calcificaciones difusas y amorfas sugieren un proceso maligno. Las calcificaciones curvilíneas sobre la periferia pueden corresponder tanto a un carcinoma renal, como a un quiste calcificado, proceso este mucho más frecuente (88). El carcinoma renal papilar es el subtipo tumoral que presenta con mayor frecuencia calcificaciones, que se identifican en un 50% de los casos (90).

### **2-6-2 Urografía intravenosa.**

Actualmente desplazada por la ecografía y la TC, era hasta hace 20 años la exploración principal ante la sospecha de un carcinoma renal. Hoy en día sigue siendo muy útil en determinadas situaciones: en pacientes monorrenos, cuando se plantee una cirugía conservadora y ante la sospecha de un carcinoma renal bilateral.

Existe una serie de signos radiológicos que sugieren la presencia de una masa renal, aunque no nos aclaren la naturaleza de esta: la presencia de imágenes de compresión, desplazamiento, dilatación o amputación de la vía urinaria; signos de circulación colateral y alteración de la silueta renal; riñón mudo por trombosis de la vena renal o destrucción del parénquima por el tumor, pueden orientarnos en la sospecha de la presencia de una tumoración renal (88).

### **2-6-3 Ecografía y eco-doppler.**

El estudio de las masas renales presentó un importante cambio cualitativo desde la generalización de la ecografía. El uso de los ultrasonidos ha modificado el diagnóstico y el pronóstico del carcinoma renal en las últimas dos décadas. Como se ha explicado previamente, a partir de la década de los 80, aumenta el número de carcinomas diagnosticados de forma incidental. Los carcinomas incidentales, se asocian con estadios más bajos que aquellos que presentan alguna sintomatología, lo cual mejora el pronóstico y la supervivencia.

La ecografía es una técnica de bajo coste y no invasiva. Actualmente, en la práctica médica diaria, no se utiliza como método de "screening", ya que su uso para este fin es controvertido si se atienden criterios de relación costo/beneficio.

Ante la sospecha de carcinoma renal, es la primera exploración a realizar. Permite diferenciar entre masas sólidas y líquidas con una fiabilidad superior al 95%. Los criterios ecográficos de quiste simple seroso están muy bien definidos ecográficamente. Si una masa renal tiene la característica de quiste simple, no serán necesarias más exploraciones. Cuando no se cumplen estrictamente estos

criterios se deberán realizar otras exploraciones para intentar filiar su naturaleza (habitualmente una TC).

Ecográficamente los criterios que debe cumplir una masa para definirla como quística son: pared lisa y bien delimitada, forma esferoidea o ligeramente ovoidea, con ausencia de ecos en su interior y refuerzo acústico posterior. Los quistes complicados o atípicos por haber sufrido hemorragias internas o infección, presentan ecos en su interior y/o carecen de refuerzo posterior.

Las masas renales sólidas son hiperecogénicas y carecen de refuerzo ecogénico posterior.

La ecografía no es un método útil para el estadiaje tumoral, exceptuando el estudio de posibles metástasis hepáticas.

La ecografía permite realizar punciones ecodirigidas para el estudio de masas renales complejas, principalmente en el diagnóstico diferencial de masas quísticas complicadas.

El eco-doppler complementa el estudio de la ecografía habitual, permite estudiar patrones de vascularización de masas renales y es un buen método diagnóstico para evaluar la extensión tumoral a la vena cava, superando esta a la cavografía **(88, 91, 92)**.

#### **2-6-4 Tomografía computarizada (TC).**

La TC es la técnica que de forma aislada, en una única exploración, permite realizar un estudio integral de la tumoración renal y su posible extensión abdominal y torácica, así como la evaluación del retroperitoneo.

El aspecto general de los tumores renales varía ampliamente. En los cortes sin contraste, la morfología es irregular y no muy bien definida. Pueden ser redondeados si están encapsulados, simulando un quiste, aunque presentan habitualmente una densitometría mayor a la de los quistes simples. En los cortes con contraste la densitometría aumenta de forma proporcional a su contenido en vasos. En la fase inicial tras la inyección de contraste, se muestra como un pequeño nódulo cortical, que altera o no el contorno renal y que capta más contraste que el parénquima sano. El crecimiento lesional, se asocia con necrosis, hemorragia y calcificaciones, lo que les confiere un aspecto muy heterogéneo. En muchas ocasiones la TC, solo confirma el diagnóstico ya establecido por la Ecografía previamente.

La TC permite realizar estudios de extensión locorregional, siendo esto de gran valor de cara al planteamiento de la estrategia quirúrgica **(88)**.

La TC presenta dos problemas diagnósticos fundamentales, que son las lesiones quísticas complicadas y las masas de pequeño tamaño.

Cuando nos encontramos con masas quísticas que no cumplen los criterios de quiste simple entramos en el concepto de "lesión quística complicada".

En 1986 Bosniak propone una clasificación para definir el manejo de las lesiones quísticas complejas (92). En 1993 este mismo autor revisa su clasificación, realizando algunas modificaciones para facilitar su manejo (93).

Sobre la base de esta clasificación, se dividen las lesiones en cinco categorías en función de su aspecto radiológico, y propone cual sería el manejo en cada caso.

Clasificación de Bosniak.

- a) Categoría I: quistes simples benignos. Masa de densidad cercana al agua. Bien definida, raramente causa dudas diagnósticas. No requiere más exploraciones.
- b) Categoría II: quistes mínimamente complicados. Quistes septados, mínimamente calcificados o con morfología irregular, quistes infectados y quistes hiperdensos. Lesiones benignas de las que en ningún caso se pone en duda la benignidad. No requieren más exploraciones.
- c) Categoría II F: Quistes mínimamente complicados, que requieren seguimiento (F de *follow-up*). Aquellos quistes definidos en la categoría anterior pero con mayor cantidad de calcio y septos más gruesos. No requieren tratamiento pero, sí seguimiento de su evolución, habitualmente mediante TC. El seguimiento se realizará para comprobar que las lesiones no cambian ni crecen.
- d) Categoría III: quistes moderadamente complicados. Presentan alguna característica en eco o TC sugestiva de malignidad.  
Suelen ser lesiones indeterminadas que requieren exploración quirúrgica. El tipo de exploración quirúrgica dependerá del tamaño de la lesión y su posición en el riñón.
- e) Categoría IV: carcinomas quísticos. Lesiones claramente malignas. Presentan una parte sólida y un componente quístico. Se incluyen los carcinomas renales que asientan sobre la pared de un quiste.

Esta clasificación radiológica ha demostrado ser útil para realizar una correcta aproximación diagnóstica y una buena orientación terapéutica. Con su uso ha aumentado de forma importante el número de pacientes que se benefician de una actitud conservadora ante una lesión quística renal que no sugiere radiológicamente malignidad **(94)**.

La clasificación de Bosniak, permite diferenciar las lesiones de la categoría I y IV sin dificultad y su tratamiento esta claro en todos los casos, sin embargo, la distinción de las lesiones de las categorías II y III puede ser difícil debido a que sus características son relativamente subjetivas y, con frecuencia, dependen de la calidad de las imágenes del TC y de la experiencia del radiólogo. Desde la publicación de esta clasificación, varios trabajos han analizado su utilidad.

En la mayoría de ellos, el principal problema se encuentra a la hora de diferenciar las lesiones de la categoría II y III. Las masas renales quísticas pequeñas siguen constituyendo un problema terapéutico para el urólogo y el radiólogo a pesar de los avances en las técnicas de imagen. Mediante el seguimiento de criterios estrictos de imagen y la aplicación de una técnica impecable, muchas de las lesiones se pueden caracterizar adecuadamente, aunque entre el 5 y el 20% siguen presentando características indeterminadas.

Estas lesiones pueden requerir la evaluación quirúrgica, que será en cada caso un tratamiento individualizado, dependiendo de las características de la lesión, la esperanza de vida, la accesibilidad quirúrgica y los deseos del paciente **(95)**.

La TC constituye la técnica de elección para el diagnóstico del carcinoma renal. El uso de contraste endovenoso resulta fundamental tanto para el diagnóstico como para el estadiaje. La TC dinámica y especialmente la TC helicoidal, son especialmente indicadas para el estadiaje del carcinoma renal, con una tasa de precisión que alcanza el 96%. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que en algunos tumores no se puede establecer el estadio completo mediante TC. Los ejemplos más frecuentes los constituyen los pacientes que son estudiados con una técnica subóptima, los que presentan masas avasculares, aquellos en que se duda de la extensión hacia el hígado, los que presentan trombosis de la cava inferior, los alérgicos al contraste intravascular y los pacientes con insuficiencia renal. En estos casos, actualmente la técnica indicada sería la realización de una Resonancia Magnética **(96)**.

La TC juega un importante papel en el seguimiento de los pacientes tratados, para evaluar posibles recidivas locales **(88, 92, 93)**.

### **2-6-5 Resonancia Magnética (RM).**

Comparable al TC en cuanto al diagnóstico y estadiaje de los pacientes en general. Las ventajas que ofrece la RM, no son específicas del órgano y están en relación con las ventajas intrínsecas de esta técnica. Permite realizar estadiaje con mayor fiabilidad en los casos en los que la TC no puede hacerlo. Permite realizar proyecciones en plano sagital, coronal u oblicuo, a diferencia de la TC que en la mayoría de los casos solo realiza proyecciones en plano transaxial. Este inconveniente puede obviarse con la TC helicoidal, que permite realizar reconstrucciones tridimensionales. Estas características le confieren ventaja a la RM sobre la TC o la cavografía, en el estudio de la vena cava inferior en el caso de sospecha de invasión vascular. Tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 97% para identificar trombos tumorales en la vena cava, y una sensibilidad del 65% con una especificidad del 81% para la detección de trombos en la vena renal.

Es superior a la TC para diferenciar los ganglios linfáticos de las estructuras vasculares de pequeño tamaño.

En el estadio IV del carcinoma renal es especialmente útil para valorar infiltración de órganos vecinos. Aunque no permite demostrar la presencia de lesiones de intestino o mesenterio. Las lesiones pulmonares se observan mejor en la TC que en la RM. La RM tiene en teoría una mayor sensibilidad a la hora de estudiar lesiones de menos de 3 cm.

Teniendo en cuenta la disponibilidad limitada, la calidad de la imagen impredecible, el mayor tiempo necesario para obtener imágenes, la ausencia de un contraste oral efectivo, que permita diferenciar planos mesentéricos e intestinales y algunas contraindicaciones como la presencia de material protésico o metálico y la claustrofobia, la RM se debería reservar para los casos con contraindicación para realizar TC, como la alergia al contraste o cuando la TC da resultados subóptimos.

Teniendo en cuenta además criterios económicos, de disponibilidad, de precisión en el estadiaje y de mayor experiencia para los radiólogos, la TC se considera de elección para el estudio inicial en los pacientes con carcinoma renal conocido o sospechado **(88,96)**.

### **2-6-6 Punción biopsia-percutanea.**

La principal utilidad de estas técnicas está en el diagnóstico de lesiones quísticas "indeterminadas", cuando no se cumplen los criterios estrictos de malignidad, o para diagnóstico de lesiones

metastásicas. La técnica para obtención de material se puede realizar mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o mediante "core biopsia" con dispositivos tipo Tru-cut. Mediante estas técnicas se obtiene material para estudio bioquímico, como la LDH y proteínas, para diferenciar lesiones neoplásicas de inflamatorias y material para estudio citológico y de citometría de flujo para análisis de DNA (97). Además esta técnica permite realizar estudios de morfología con inyección de contraste (quistografía). Existe la posibilidad de obtener falsos negativos: cuando se da esta situación y existe a sospecha de malignidad se debe practicar una exploración quirúrgica de la lesión. La utilización de dispositivos de "core biopsia" guiados por TC, proporciona mayor rentabilidad diagnóstica que la PAAF al evitar un gran porcentaje de falsos negativos por material insuficiente.

El riesgo de siembra de células tumorales de carcinoma de células renales es despreciable cuando se compara con la punción de material procedente de un carcinoma transicional. Además con los sistemas de punción con aguja coaxial se evita la diseminación de células por fuera de la fascia de Gerota (98, 99).

Actualmente no se considera de ninguna utilidad para realizar estadiaje local en el carcinoma renal o para el diagnóstico de masas renales pequeñas, descubiertas de forma incidental. La morbilidad que puede originar la punción y la rentabilidad diagnóstica que se obtiene con las pruebas de imagen no justifican la realización de este procedimiento de rutina (88,98).

## **2-6-7 Otras exploraciones complementarias útiles en el diagnóstico del carcinoma renal.**

### **Radiografía simple de tórax.**

Se deberá practicar de rutina en todos los casos de diagnóstico de carcinoma renal como estadio preoperatorio, para descartar la posibilidad de metástasis pulmonares.

### **Angiografía: arteriografía y cavografía.**

La arteriografía renal se practicaba en todos los casos de sospecha de carcinoma renal, para confirmación preoperatoria, antes de la utilización de la ecografía y la TC de forma rutinaria. El carcinoma renal presentan en un gran porcentaje hipervascularización tumoral, con una arteria renal aumentada en ocasiones de calibre, neoformación de vasos, lagos venosos, fístulas arteriovenosas y zonas radiotransparentes en su interior por necrosis o hemorragia intratumoral (88).



La arteriografía permitía ver la disposición de las arterias renales de cara a la cirugía y en la fase venosa comprobar la permeabilidad de la vena cava (74).

En la actualidad, se utiliza la arteriografía de sustracción digital, técnica menos invasiva y con mayor definición. Las indicaciones de la arteriografía quedan relegadas a casos de tumores bilaterales o de tumor renal en monorreno, para un mejor conocimiento del árbol arterial renal (88).

La cavografía es una técnica que se empleaba para estudiar la invasión venosa tumoral. Ya no se utiliza en la actualidad, ha sido relegada por la TC, RM y eco-doppler, que obtiene un rendimiento diagnóstico considerablemente mejor (88).

### **Ecografía transesofágica.**

La ecografía transesofágica ha sido utilizada para evaluar la extensión de la invasión tumoral en la vena cava con buenos resultados preoperatorios (100, 101). Recientemente se ha comenzado a utilizar a tiempo real durante la cirugía de exéresis tumoral para evaluar la extensión del trombo tumoral, controlar la migración de dicho trombo y controlar la posibilidad de una embolia tumoral o aérea. Además permite monitorizar la función ventricular, detectar anomalías de la pared miocárdica y evaluar el funcionamiento valvular durante la cirugía (102).

### **Tomografía de emisión de Positrones-PET.**

La PET, ha comenzado a establecerse como una prueba de imagen en oncología. La PET utiliza el isótopo Fosfato-18 fluorodeoxyglucosa(FDG), basándose en la observación que las células tumorales tienen una tasa de glicólisis mayor a las células normales. El transporte de glucosa y su análogo en el interior de las células tumorales es facilitado por el aumento de moléculas transportadoras de glucosa al espacio intracelular.

Una vez en el interior celular, el FDG, es fosforilado a FDG-6 fosfato, que no participa en el metabolismo de la célula y permanece atrapado en su interior. La PET identifica la acumulación selectiva de positrones emitida por el FDG.

Hasta la actualidad pocos trabajos han evaluado la utilidad en el diagnóstico del carcinoma renal, pero su futuro es prometedor. La rentabilidad de esta prueba estaría alrededor del 95%. Los estudios iniciales muestran una excelente relación entre la intensidad de la lesión y el grado histológico, ya que los tumores con mayor grado nuclear, incluidos los sarcomatoides, muestran incrementada la actividad metabólica con respecto a los de menor grado. El PET-FDG, presenta una alta rentabilidad diagnóstica para la detección de afectación ganglionar, se muestra superior a

la TC en la detección de recidivas del lecho quirúrgico y de extensión locorregional y a distancia del carcinoma renal. Todo esto hace que aunque la experiencia es corta y se necesitan series amplias de pacientes, la PET-FDG, se muestre como una excelente prueba de diagnóstico, de estudio preoperatorio y de control postoperatorio **(103,104,105)**.

### **Gammagrafía ósea.**

Actualmente esta prueba diagnóstica no se considera de elección en el estudio de los enfermos afectados de un carcinoma renal. Se considera un método de detección de metástasis óseas con un buen rendimiento en general, con una sensibilidad mayor al 95% y una especificidad alrededor del 85%. Algunos autores consideran que únicamente se debe de practicar gammagrafías óseas a los pacientes con dolor óseo o fosfatasas alcalinas elevadas, sin embargo recientes publicaciones cuestionan la utilidad del dolor óseo y de la elevación de la fosfatasas alcalina como predictores de una posible afectación ósea metastásica. En la actualidad se considera que la exéresis de los focos metastásicos óseos, sobre todo en el caso de ser únicos, mejora la calidad de vida del paciente. Recientes publicaciones recomiendan que el estadiaje clínico sería el mejor indicador para la decisión de practicar una gammagrafía ósea, ayudado de la sintomatología dolorosa **(106)**.

## **2-7 SISTEMAS DE ESTADIAJE.**

El sistema de estadiaje ideal para cualquier neoplasia sería aquel que reflejara el potencial biológico del tumor, y nos permitiera predecir su comportamiento clínico. El sistema ideal permitiría predecir con exactitud el pronóstico y la supervivencia del paciente, ayudarnos a seleccionar el mejor tratamiento para el paciente en cada caso y facilitar la comunicación entre distintos especialistas.

En 1958, se publica por Flocks y Kadesky la primera propuesta de clasificación del carcinoma renal **(107)**. Robson y cols la modifican posteriormente en 1963, estableciendo la "clasificación de Robson" **(108,109)**. Esta clasificación fue rápidamente aceptada por la sencillez de manejo y actualmente se continúa utilizando como sistema de estadiaje en numerosos centros y publicaciones. Este sistema es criticado por agrupar en el mismo estadio, tumores con pronósticos muy diferentes, y por no tener en cuenta el tamaño del tumor. **Tabla 4**

En 1950 la Union Internationale Contre Le Cancer (UICC), creó un comité encargado de desarrollar una nomenclatura y estadificación de los tumores malignos. Entre 1954 y 1967 este

comité desarrolló las reglas generales del sistema TNM, que se basaban en: la extensión del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). Se definieron los objetivos de la clasificación, que son: ayudar al clínico a planificar el tratamiento, ayudar a definir el pronóstico, ayudar en la evaluación de resultados de un tratamiento, facilitar el intercambio de información entre distintos centros y contribuir a la continuidad en la investigación de los tumores. El sistema de clasificación TNM propuesto se aplicó en 23 tumores, ninguno de ellos urológico.

En 1974 el comité para la clasificación TNM de la UICC, clasificó los tumores de vejiga, próstata, riñón y testículo. La clasificación de los tumores renales fue sometida a múltiples revisiones, hasta que en 1978, fue publicada en la tercera edición del manual TNM de la UICC (**110, 111**). En 1987 se publicó la cuarta edición de la clasificación TNM (**112**).

En 1997 se publica la quinta clasificación TNM. (**113**). Este mismo año, la UICC y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), se reunieron para discutir y clarificar las reglas de la 5ª edición de la clasificación TNM y las posibles mejoras para futuras ediciones (**114**).

De esta reunión se publicaron las siguientes conclusiones:

- I. Basándose en los trabajos sobre cirugía renal conservadora, proponen dividir el estadio T1 en dos: T1a, tumor de 4 cm o menos confinado al riñón y T1b, tumor mayor de 4 cm y menor o igual a 7 cm confinado al riñón.
- II. En el estadio T3a, hacer hincapié en que la afectación de la glándula suprarrenal debe ser por invasión directa y no debida a metástasis y que la invasión de los tejidos perirrenales solamente implica la grasa perirrenal o la grasa del seno renal.
- III. En el estadio T3b, más especificidad en la definición de la afectación de la vena renal, recomendando la siguiente definición: T3b, tumor que se extiende de forma importante en la vena renal o en sus ramas segmentarias, o a la vena cava por debajo del diafragma.
- IV. La invasión macroscópica de la pared de la vena cava es más frecuente cuanto más alto es el nivel de afectación de la vena cava, en ausencia de invasión de la pared venosa, no se asocia a peor pronóstico.
- V. Se debe considerar un número adecuado de ganglios regionales sin infiltración regional (entre 4 y 8) para poder establecer el estadio pN0 y no el pNx.
- VI. Estas aclaraciones y sugerencias para dividir las categorías ya existentes deben considerarse para su inclusión en la siguiente edición del suplemento de clasificación TNM.

**Estadio I.** Tumor confinado al riñón.

**Estadio II.** Afectación de grasa perirrenal pero confinado dentro de la Fascia de Gerota.

---

**Estadio III.**

En la actualidad se emplea la 6ª edición TNM publicada en 2002, donde se incluyeron las

conclusiones antes citadas (115) **Tabla 5.**

**IIIa** Afectación de la vena renal o la vena cava.

**IIIb** Afectación linfática.

**IIIc** Afectación vascular y linfática.

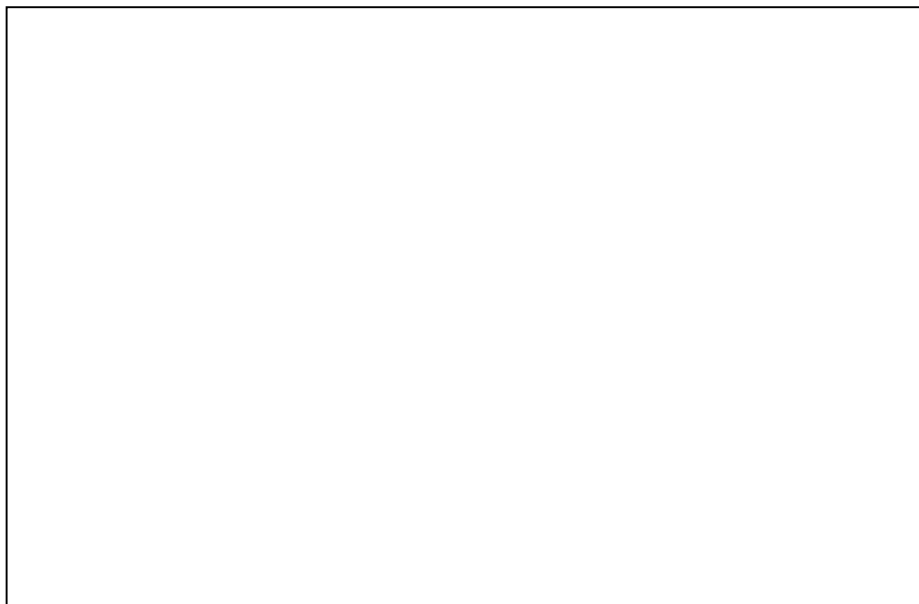
**Estadio IV.**

**IVa** Afectación de órganos adyacentes distintos

de la glándula suprarrenal.

**IVb** Metástasis a distancia.

**Tabla 4. Clasificación de ROBSON.**



**Clasificación TNM Patológica**

Las categorías de clasificación TNM se corresponden con la categoría T, N, M.

**Estadio I** T1 N0 M0  
**Estadio II** T2 N0 M0  
**Estadio III** T3 N1 M0  
**Estadio IV** T4 N2 M1

**T0** No evidencia de tumor primario.

**Estadio IV** Tumor de diámetro máximo menor o igual a 7 cm, limitado al riñón.

**T1a** Tumor menor de 4 cm  
**T1b** Tumor mayor de 4 cm menor de 7 cm

**T2** Tumor de diámetro máximo mayor de 7 cm, limitado al riñón.

**T3** Tumor que se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero sin atravesar la fascia de Gerota.

**T3a** Tumor que invade la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero sin atravesar la fascia de Gerota.

**T3b** Tumor que se extiende de forma importante en la vena renal o cava, por debajo del diafragma.

**T3c** Tumor que se extiende de forma importante en la vena cava por encima del diafragma.

**T4** Tumor que atraviesa la fascia de Gerota.

**N** Los ganglios linfáticos regionales son los hiliares, paraaórticos y paracavos. La lateralidad no afecta a la categoría N.

**Nx** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

**N0** No metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

**N1** Metástasis en un solo ganglio linfático regional.

**N2** Metástasis en más de un ganglio linfático regional.

**M** **Metástasis a distancia.**

**Mx** No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

**M0** No metástasis a distancia.

**M1** Metástasis a distancia.

## **2-8 TRATAMIENTO DEL CARCINOMA RENAL.**

A pesar de los avances en el campo de la genética y la biología tumoral del carcinoma renal, la cirugía continúa siendo el único tratamiento curativo para esta enfermedad. Diferentes opciones terapéuticas como la inmunoterapia, la quimioterapia o la radioterapia han obtenido resultados relativos, consiguiendo detener la enfermedad temporalmente o retrasar la aparición de metástasis, pero de momento, no han conseguido ser alternativas curativas a la cirugía.

### **2-8-1 Tratamiento de la enfermedad localizada**

#### **2-8-1-1 Nefrectomía radical.**

La cirugía continúa siendo la opción universalmente aceptada como tratamiento curativo del carcinoma renal. Desde la publicación en 1963 de los trabajos de Robson y cols, la nefrectomía radical, ha sido "el patrón de oro" (*gold standard*), del tratamiento quirúrgico para los pacientes con carcinoma renal unilateral con riñón sano contralateral (**108**). Los principios de la nefrectomía radical fueron establecidos inicialmente por Gregoire en 1905, que proponía extirpar el riñón tumoral, la grasa perirrenal, la fascia de Gerota, los ganglios linfáticos y la suprarrenal homolateral. Robson y cols en 1969, publican una serie donde comparan la supervivencia de sus pacientes intervenidos mediante nefrectomía radical y series históricas de pacientes tratados mediante nefrectomía simple. Comunican una supervivencia mayor que las series históricas del 66% y 64% en estadio I y II, respectivamente. Atribuyen el aumento de supervivencia a tres factores: ligadura precoz de la arteria y vena renal, para minimizar el riesgo de diseminación vascular; extirpación completa de la grasa perirrenal para disminuir la posibilidad de tumoración residual; y resección de los ganglios linfáticos regionales (**109**). Desde entonces el concepto de nefrectomía radical incluye los principios de ligadura precoz de arteria y vena renal, extirpación del riñón por fuera de la fascia de Gerota, extirpación de la glándula suprarrenal ipsilateral y realizar una linfadenectomía que abarca desde la crura diafragmática hasta la bifurcación aórtica (**55, 108**).

Sin embargo no todos los autores están de acuerdo en la necesidad de practicar este procedimiento quirúrgico completo a todos los pacientes. Realizar una nefrectomía perifascial es una necesidad indudable para prevenir la recurrencia tumoral postoperatoria, ya que el 25% de los pacientes tienen invasión de la grasa perirrenal (**55**). La ligadura precoz de la arteria es una práctica

recomendable, pero no siempre es posible en tumores con gran componente de circulación colateral.

La necesidad de practicar adrenalectomía ipsilateral de rutina a todos los pacientes es un tema controvertido. Sagalowsky y cols. consideran que la glándula suprarrenal se afecta por varias posibles vías: extensión directa desde el polo superior; diseminación a través de los pequeños vasos venosos existentes entre el polo superior renal y la glándula suprarrenal; propagación retrógrada a través de la vena suprarrenal; diseminación linfática-venosa a través de los ganglios linfáticos retroperitoneales; y microembolización a través del sistema arterial **(116)**.

Tsui y cols, en una revisión sobre 511 nefrectomías radicales, encuentran una afectación adrenal del 5,7%. Argumentan que no es necesario efectuar adrenalectomía ipsilateral a todos los pacientes, exceptuando cuando hay un aumento de tamaño en las pruebas de imagen preoperatoria o el tumor tiene un estadio elevado, hay afectación venosa, el tumor es multifocal o está localizado en el polo superior **(117)**. Sin embargo para otros autores no se correlaciona la localización del tumor con la afectación adrenal o consideran que es difícil hacer una correcta valoración de la glándula suprarrenal con las pruebas de imagen preoperatorias, sobre todo en pacientes delgados con tumores del polo superior, y por lo tanto recomienda practicar suprarrenalectomía cuando está indicada la nefrectomía radical **(118,119)**. La mayoría de las publicaciones que tratan el tema afirman que no es necesario practicar de rutina adrenalectomía ipsilateral, excepto en los tumores muy voluminosos o con afectación del polo superior **(55, 116, 117, 120, 121)**.

Otra de las cuestiones controvertidas en el tratamiento quirúrgico radical del carcinoma renal es la necesidad de practicar linfadenectomía y la extensión de esta. Las características propias del drenaje linfático renal, van a dificultar la valoración del verdadero beneficio terapéutico de la linfadenectomía. En primer lugar, la diseminación tumoral se produce a través del sistema venoso y linfático en igual medida y de forma mixta, de modo que muchos pacientes con afectación linfática ya han metastatizado en ese momento vía hematógena. En segundo lugar, el drenaje linfático del riñón es muy variable, y a pesar de realizar una extensa linfadenectomía no necesariamente se extirparán todos los posibles lugares metastásicos. Por último, un considerable número de pacientes desarrolla metástasis a distancia sin tener afectación linfática regional **(55)**. Estos hechos van a dificultar la valoración acerca de si un proceso metastásico a distancia es fruto de una afectación previa linfática regional.

La incidencia recogida en la literatura de afectación ganglionar metastásica, varía ampliamente desde el 6 al 32%. En cambio, en series de necropsias en pacientes afectos de carcinoma renal, se citan cifras de hasta un 45% de afectación linfática global **(122)**. Solsona y cols. recogen en una extensa revisión una afectación ganglionar del 17,8% de los pacientes **(123)**. Esta variación, se puede deber a las posibles diferencias en la extensión de la linfadenectomías practicadas y a la existencia de un elevado número de casos de tumores incidentales en muchas series. Algunos trabajos que analizan los factores pronósticos de series de pacientes afectos de carcinoma renal encuentran, como factor pronóstico negativo independiente, la afectación linfadenopática **(124, 125)**. Uno de los factores que pueden dificultar la interpretación estadística del valor de la linfadenectomía es la agrupación que hacen algunas series del pNx como pN0. De hecho, para poder comparar distintas publicaciones deberían quedar claros los conceptos de muestreo de ganglios linfáticos, linfadenectomía regional y linfadenectomía extendida. Ward y cols. analizan esta situación y concluyen que es válido agrupar los pacientes con estadio pN0 y pNx en un modelo pronóstico para el análisis multivariante, siempre que en dicho análisis se incluya el estadio y el grado tumoral **(122)**.

Históricamente, varios trabajos, como los de Robson y cols en 1968, y Flocks y Kadesky, publicaron una mejor supervivencia en los pacientes a los que se había practicado linfadenectomía extensa desde el diafragma hasta la bifurcación aórtica con respecto a los que solo se les practicaba nefrectomía **(109, 107)**.

Estos trabajos, realizados antes de la utilización de las técnicas de imagen actuales (TC, RM), han sido la base que ha promulgado una linfadenectomía extensa por aumentar la supervivencia de los enfermos. De hecho hoy en día, a muchos pacientes con afectación linfática en las pruebas de imagen preoperatoria se les descubre metástasis en otros órganos, o son tratados de diferente forma de lo que serían si se desconociese esa información. Algunas series actuales también reconocen el valor de la linfadenectomía extensa por proporcionar una mayor supervivencia **(126, 127)**. Sin embargo, también encontramos publicaciones en las que se analiza el beneficio global de la linfadenectomía y esta se limitaría al 6% de los pacientes **(128)**. En lo que la mayoría de los autores están de acuerdo es que el mayor beneficio en función de un aumento de la supervivencia, estaría en aquellos pacientes con afectación microscópica y del área parahiliar. Por tanto, en los tumores pequeños con mínimo riesgo de afectación ganglionar y en aquellos con adenopatías macroscópicas con alto riesgo de metástasis a distancia, la linfadenectomía no estaría justificada **(129, 130)**. Ward y cols., en una reciente revisión donde realizan un análisis multivariante sobre el papel pronóstico de la afectación ganglionar en función de la supervivencia, consideran que cuando



el tumor es de 5 cm o mayor, muestra cambios necróticos o es de grado nuclear 3 o 4, la linfadenectomía ayuda poco en la información del pronóstico del enfermo **(122)**.

La extensión de la linfadenectomía es otro punto de discordia. Para algunos autores como Giuliani y Robson **(126, 109)**, se debe practicar linfadenectomía extendida desde la crura diafragmática hasta la bifurcación aórtica bilateral. Sin embargo Waters y Skinner **(129,131)**, no encuentran beneficios con esta misma técnica. Otros autores recomiendan realizar linfadenectomía de la región parahiliar al considerar que solo cuando los ganglios se limitan a esta región pueden mejorar la supervivencia **(130)**. Novick y Campbell proponen realizar linfadenectomía extensa en caso de apreciarse afectación macroscópica durante la cirugía o en el estadiaje preoperatorio, y en caso de no apreciarse afectación macroscópica, limitarse a la región parahiliar **(55)**. Solsona y cols. proponen en 1991 realizar linfadenectomía extensa homolateral suprahiliar y hasta la bifurcación aórtica, ya que no aumenta la morbilidad y proporciona mayor información sobre el pronóstico **(123)**.

Por el momento la necesidad real de realizar a todos los pacientes una linfadenectomía es desconocida. El único estudio prospectivo randomizado en fase III que evalúa el beneficio de la linfadenectomía extensa en la nefrectomía radical, es el iniciado en 1988 por la EORTC (European Organization for the Treatment of Cancer-Genitourinary Group). En este estudio se incluyeron 772 pacientes afectados de carcinoma renal clínicamente confinado y fueron randomizados hacia nefrectomía radical con o sin linfadenectomía extensa. De los pacientes con ganglios palpables, solo el 18% tuvo metástasis ganglionar, y solo un 1% de los pacientes a los que se practicó linfadenectomía sin ganglios palpables tuvieron afectación microscópica. En 1999 se publicó el resultado del seguimiento relativo a los 5 años; del total de la serie, la supervivencia era del 82% y solo el 17% de los pacientes con enfermedad o progresión habían muerto **(132)**. Para Ward y cols, que analizan el estudio, no ha pasado el tiempo suficiente de seguimiento para poder comparar la eficacia del tratamiento y además posiblemente a pesar de su adecuado diseño el número de pacientes con afectación ganglionar es demasiado bajo y puede limitar las conclusiones **(122)**.

Las vías de abordaje para la realización de la nefrectomía radical se pueden dividir en tres grupos:

Vía lumbar o retroperitoneal: (Lumbotomía postero-lateral) existen diversas variantes dependiendo de la localización de la incisión respecto a la XIª o XIIª costilla. La lumbotomía puede ser subcostal, intercostal o con resección de la XIª, XIIª costilla o ambas. El acceso al riñón se efectúa siempre vía retroperitoneal. Gil-Vernet afirma que, exceptuando los tumores del riñón izquierdo con invasión de la cava retrohepática, todos los demás casos pueden ser operados

satisfactoriamente por vía lumbar-posterolateral. Esta vía permite un adecuado control precoz de la arteria renal y las arcadas exorreñales (133,134,135).

Vía transperitoneal: el abordaje puede ser realizado, mediante laparotomía media o incisión subcostal (incisión de Chevron) uni o bilateral (Chevron bilateral). Permiten un excelente campo quirúrgico, para exploración de posibles procesos metastásicos de la cavidad abdominal y un perfecto control de los grandes vasos renales y retroperitoneales, sin manipulación del tumor. (55, 88, 135).

Toracofrenolaparotomía: es la vía más traumática y la que requiere un mayor tiempo quirúrgico. Proporciona un excelente campo quirúrgico. Su utilización se reserva para tumores muy voluminosos de la porción superior del riñón o cuando hay afectación de la vena cava, ya que permite controlar tanto la vena cava infra y supradiafragmática, como la aurícula derecha (55, 88, 126).

La elección de la vía de abordaje para la nefrectomía radical dependerá del hábito constitucional del paciente, del tamaño, la localización del tumor y de la preferencia y experiencia del urólogo.

### **2-8-1-2 Nefrectomía radical laparoscópica.**

En la última década, la cirugía laparoscópica en urología ha surgido como una alternativa mínimamente invasiva a los procedimientos clásicos de cirugía abierta. Las ventajas de la cirugía laparoscópica han sido bien contrastadas en diferentes estudios y son: una menor estancia hospitalaria, un período de recuperación postoperatorio menor con menores requerimientos analgésicos, la incorporación más rápida a las actividades cotidianas y laborales y un resultado estético más favorable, al evitar grandes incisiones. Desde la primera nefrectomía laparoscópica practicada por Clayman en 1990, se ha realizado un importante número de procedimientos quirúrgicos en Europa, Japón y EEUU (136). En España, Rioja y cols. Publicaron, en 1992, la primera nefrectomía laparoscópica realizada para extirpación de un riñón tuberculoso (137). El número de nefrectomías laparoscópicas publicadas inicialmente fué en su mayoría por procesos benignos o por casos de carcinoma renal de pequeño tamaño en pacientes muy seleccionados. En la actualidad, se han realizado un importante número de nefrectomías radicales laparoscópicas en todo el mundo. Las indicaciones actuales para la nefrectomía laparoscópica, según algunos autores serían las mismas que en la cirugía abierta, con excepción de extensión tumoral a la vena cava (138). Aunque se han reportado casos de tumores con invasión local, de gran tamaño o con extensa diseminación linfática y metástasis a distancia, la mayoría de las grandes series publicadas realizaron nefrectomías en tumores órgano-confinados de tamaño inferior a 9 cm, T1 y T2

(138,139,140). Probablemente, durante los próximos años quedarán asentadas las indicaciones definitivas de la nefrectomía radical laparoscópica, aunque algunos trabajos publicados proponían los 5 cm como tamaño máximo ideal (139), actualmente se considera que los tumores organoconfinados independientes de su tamaño son candidatos a tratamiento mediante nefrectomía laparoscópica (140).

La técnica quirúrgica presenta dos vías de abordaje: intraperitoneal y retroperitoneal. La primera es la más utilizada y sobre la que se dispone de mayor experiencia. La vía retroperitoneal ha sido reportada en menos ocasiones, y tiene el inconveniente de trabajar en una cavidad operatoria menor que la transperitoneal, lo que puede dificultar la disección renal en casos de tumores grandes. Uno de los inconvenientes que tiene la nefrectomía laparoscópica es la dificultad de extracción de la pieza quirúrgica. Los procedimientos empleados son dos: la introducción de la pieza en una bolsa especial, impermeable y la posterior fragmentación del riñón de forma manual o mediante un sistema mecánico; y la extracción en bloque del órgano mediante la ampliación de una de las incisiones previamente realizadas. Esta segunda vía, permite realizar un correcto estadiaje patológico aunque con peores resultados cosméticos. La ampliación de la incisión para la extracción renal, dio lugar a una modificación de la técnica laparoscópica que se denomina nefrectomía laparoscópica asistida por mano, "Hand assisted laparoscopy", y consiste en practicar una incisión desde el principio de la intervención para introducción de una mano mediante un dispositivo especial que evita la pérdida del neumoperitoneo (Pneumo Sleeve), que ayudará al procedimiento quirúrgico. Tiene la ventaja de disminuir el tiempo quirúrgico, sobre todo cuando la experiencia en laparoscopia es inicial, permite un control manual directo durante la cirugía, evita la fragmentación de la pieza y estudios comparativos con el procedimiento standard demuestran que no alarga el periodo de convalecencia ni incrementa el coste (141).

La principal desventaja de la cirugía laparoscópica es el alargamiento del tiempo quirúrgico y la necesidad de instrumental de alto coste. Esto supone un incremento del coste quirúrgico con respecto al procedimiento clásico, que cuando se analiza globalmente queda compensado por una menor estancia hospitalaria y por la reincorporación en menos tiempo a la actividad laboral (138).

Varias publicaciones han comparado la supervivencia específica por cáncer entre la nefrectomía radical laparoscópica y el procedimiento abierto, sin encontrar diferencias significativas entre ambos en estadios T1 y T2. Debido al comportamiento biológico y la historia natural del carcinoma renal, son necesarios estudios a largo plazo para validar definitivamente la técnica (55, 137, 138, 139). En una reciente publicación se demuestra que no existen diferencias significativas en la supervivencia entre dos grupos de paciente tratados mediante nefrectomía abierta o laparoscópica tras diez años de seguimiento (140). En cuanto al riesgo de implantes tumorales en los puertos de

entrada del instrumental y la posibilidad de diseminación en el lecho tumoral o en la cavidad quirúrgica, la incidencia de recidivas en el lecho quirúrgico es similar al procedimiento abierto y por el momento han sido reportados varios casos de implantes en las incisiones requeridas para el instrumental laparoscópico (140, 142).

### **2-8-1-3 Tratamiento quirúrgico conservador.**

Desde la publicación de los resultados del tratamiento quirúrgico radical del carcinoma renal por Robson y otros autores contemporáneos, la nefrectomía radical había sido el "patrón de oro" de tratamiento para los pacientes con riñón contralateral sano, función renal conservada y sin factores de riesgo de fracaso renal (143). A partir de 1988, varias publicaciones comienzan a demostrar en pacientes tratados con nefrectomía parcial supervivencias comparables a los tratados con nefrectomía radical, en estadios iniciales de carcinoma renal (144). Hasta entonces el tratamiento quirúrgico conservador había sido reservado generalmente para pacientes con tumores bilaterales, insuficiencia renal o en monorrenos. Desde hace una década, el interés por la cirugía conservadora, se ha incrementado por varias razones: el aumento de tumores diagnosticados de forma incidental en estadios iniciales de la enfermedad, tumores que suelen ser de mejor pronóstico por tener estadios y grado nuclear más bajo; la cirugía conservadora, que proporciona un control oncológico comparable a la cirugía radical en tumores menores de 3 o 5 cm; el hecho que un 10 a 15% de las lesiones sólidas renales de pequeño tamaño correspondan a tumores benignos incluyendo el oncocitoma; y el refinamiento de las técnicas quirúrgicas y la disminución de la morbi-mortalidad de la cirugía conservadora (143).

La promoción de este tipo de tratamiento ha dado lugar al desarrollo de dos conceptos diferentes que en ocasiones se confunden: cirugía mínimamente invasiva, que agrupa aquellos procedimientos que van encaminados a disminuir la puerta de entrada y la agresión quirúrgica (laparoscopia, cirugía percutánea, o endoscopia); y la cirugía conservadora, denominada por los anglosajones "nephron sparing surgery", cuya finalidad es disminuir la cantidad de tejido sano lesionado o extirpado.

La descripción inicial de nefrectomía parcial se debe a Wells, que en 1884 publica la técnica para la extirpación de un fibrolipoma perirrenal. En 1887, Czerny fue el primero en realizar una nefrectomía parcial por cáncer. Sin embargo la excesiva morbilidad del proceso limitó su práctica, hasta que en 1950, Vermooten sugiere que las neoplasias renales periféricas encapsuladas debían ser localmente extirpadas dejando un margen de tejido sano alrededor del tumor (143).

Las indicaciones de cirugía conservadora pueden ser divididas en tres categorías, que incluyen: las imperativas, las relativas y las electivas.

Dentro de las imperativas se incluyen aquellas en que la realización de una nefrectomía radical dejaría al paciente anéfrico y le llevaría a una diálisis segura o aquellas en que la abstención terapéutica conllevaría una elevada mortalidad a corto plazo. Se trataría de los pacientes con riñón único anatómico o funcional, carcinoma renal bilateral o insuficiencia renal severa. Entre la categoría de relativas incluiríamos aquellos pacientes con una masa renal unilateral y el riñón contralateral afecto de una enfermedad que pueda comprometer el funcionalismo futuro, enfermedad litiásica, pielonefritis crónica, reflujo ureteral, estenosis de la arteria renal, diabetes mellitus, hipertensión o cualquier causa de glomerulopatía o nefroesclerosis. En estos casos se debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la nefrectomía parcial en el contexto particular de cada paciente.

Dentro de este grupo se podían incluir los pacientes afectados de formas hereditarias de carcinoma renal. Con el paso del tiempo, las indicaciones de cirugía conservadora se han extendido hacia indicaciones electivas, en los casos de tumores pequeños, localizados, incidentales con riñón contralateral sano. Esta indicación se podría extender para incluir los casos de determinadas lesiones quísticas con potencial maligno. El argumento principal es la conservación del mayor porcentaje de tejido renal funcionante. El papel de la cirugía conservadora ha cambiado con el mejor conocimiento de la multicentricidad y la recurrencia local del carcinoma renal. Diversos estudios han demostrado que el riesgo de recurrencia tumoral está directamente relacionado con el tamaño, de modo que hoy en día se acepta como límite para realizar cirugía conservadora un tamaño tumoral de 4 cm. Basados en estos datos se ha propuesto una subclasificación del estadio T1 de la clasificación TNM, en T1a y T1b, para tumores de 4 cm o menos y mayores de 4 cm, respectivamente. El riesgo de multicentricidad no es igual para todos los pacientes, de modo que hoy en día, diversos trabajos relacionan un incremento de riesgo de lesiones satélites en tumores de estadio tumoral mayor de T3a, tamaño tumoral mayor de 4 cm, grado histológico 3 y 4, con el subtipo tumoral de carcinoma papilar y con formas hereditarias de carcinoma renal.

La evaluación de los pacientes antes de una cirugía conservadora debe incluir, aparte de las pruebas necesarias para realizar un exhaustivo estadiaje, una valoración precisa de la anatomía renal, que incluya la relación del tumor con la vía urinaria, la vascularización tumoral y la relación entre el tumor y el parénquima sano. Varios estudios han demostrado la gran utilidad del TC helicoidal, ya que permite realizar reconstrucciones tridimensionales del tumor, permitiendo un adecuado estudio de sus relaciones anatómicas (55, 143, 145).

El abanico de técnicas quirúrgicas incluiría: la enucleación tumoral o tumorectomía, resección en cuña del parénquima sano que incluya al tumor, nefrectomía parcial polar, nefrectomía transversa

amplia o nefrectomía parcial extracorpórea con autotransplante renal. La vía de abordaje habitual es la lumbotomía extraperitoneal postero-lateral, con o sin resección de costilla **(55, 143)**.

Diversos trabajos han analizado el margen de seguridad de parénquima sano que ha de researse para evitar recidivas en el lecho tumoral, y se han sugerido distancias desde 0,5 a 2 cm. Recientemente, Piper y cols., realizan una revisión de 67 casos de cirugía conservadora con un análisis anatomopatológico de cada pieza. Estos autores cuestionan la necesidad de conservar un margen de 1 cm de parénquima sano peritumoral, y proponen que un 1 mm sería suficiente para prevenir la recurrencia tumoral, aunque concluyen que serían necesarios estudios con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para aclarar de manera definitiva el margen quirúrgico necesario en este tipo de cirugía **(146)**.

Algunos autores proponen utilizar ecografía intraoperatoria para ayudarse en la detección de lesiones satélites, sobre todo en los casos de mayor riesgo, como las enfermedades hereditarias con predisposición a desarrollar un carcinoma renal. Aún está por aclarar si esta técnica es mejor que el TC, para la detección de lesiones multifocales **(143)**.

Durante los últimos años se han desarrollado diferentes modalidades de cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento conservador del carcinoma renal órgano confinado. Su desarrollo y aplicación se basa en el propósito de disminuir el tiempo quirúrgico, el dolor y la estancia hospitalaria postoperatoria.

Una de estas técnicas es la laparoscopia aplicada al concepto de cirugía conservadora. La laparoscopia hoy en día se asocia a excisión tumoral o a diferentes modalidades de destrucción de tejido neoplásico. La experiencia con nefrectomía parcial mediante laparoscopia es aun limitada y su desarrollo está en una fase inicial. Hoy en día se han publicado escasos trabajos, con un excesivo tiempo quirúrgico y una tasa de complicaciones elevadas. Se han descrito varias modalidades de técnicas y sistemas para controlar el sangrado del parénquima renal, como el uso de bisturí armónico, coaguladores de tejido por microondas o pegamentos tisulares como el "fibrin glue" **(55, 143, 147)**. A pesar del desarrollo de nuevos instrumentales, la nefrectomía parcial Laparoscópica no se puede considerar aun una técnica reproducible oncológicamente y de aplicación generalizada en todos los centros **(143)**.

Las técnicas de destrucción tisular basadas en la energía comenzaron a desarrollarse para la utilización en pacientes en los que la cirugía estaba contraindicada. La crioblación asociada a la cirugía laparoscópica es una de las modalidades que más se ha desarrollado. El principio físico es la congelación del parénquima tumoral a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$ , mediante el uso de nitrógeno líquido aplicado mediante una crio-sonda, basándose en el principio de que el tejido sano y el

tumoral sufren una ablación y posterior necrosis a  $-20^{\circ}$  C. El control de la ablación tumoral se realiza mediante laparoscopia y ultrasonidos intraoperatorios. Varias publicaciones como las de la Cleveland Clinic han demostrado que la crioblación es una técnica bien tolerada y técnicamente utilizable, con una completa destrucción del parénquima tumoral en un seguimiento inicial mediante biopsias y pruebas de imagen a un año **(143)**. La crioblación ha sido realizada con éxito a través de criosondas colocadas mediante pruebas de imagen de forma percutánea **(55, 138, 143, 145, 148)**.

Otro de las modalidades basadas en la destrucción tisular neoplásica mediante energía es la ablación mediante radiofrecuencia Intersticial, "Radiofrequency interstitial tumor ablation" (RITA). La ablación térmica con radiofrecuencia convierte las ondas de radiofrecuencia en calor, con destrucción de los tejidos por deshidratación y necrosis coagulativa **(138, 143, 145)**. En 1997 Zlota, realizó este procedimiento en tres pacientes afectos de tumores localizados periféricos practicándoles nefrectomía radical una semana después y comprobando la necrosis coagulativa del tejido tumoral y de un área de tejido sano peritumoral **(149)**. Rendon y cols, publican en su serie un 5% de tumor residual tras realizar tratamiento con radiofrecuencia **(150)**.

Otra de las modalidades de tratamiento empleadas en una fase inicial es los ultrasonidos de alta intensidad. Los ultrasonidos de alta intensidad son generados por un elemento piezoeléctrico y transmitidos en un pequeño foco de 10x1 mm sobre el tejido. La interacción de la energía acústica mediante ondas de ultrasonido con el tejido da lugar a una termonecrosis. Los ultrasonidos generan calor, alcanzando temperaturas de  $65^{\circ}$  C con pulsos de menos de 5 segundos. En la actualidad este tipo de energía ha sido aplicada en un escaso número de pacientes en fase experimental, pero debido a los buenos resultados obtenidos, en el futuro podría ser una opción de tratamiento mínimamente invasivo del carcinoma renal focalizado de pequeño tamaño **(151)**.

Los resultados de diferentes trabajos demuestran que estas técnicas mínimamente invasivas son fáciles de utilizar, rápidas y proporcionan resultados alentadores. No obstante, la mayoría de las publicaciones consideran que la cirugía es el tratamiento standard y que son necesarios estudios a largo plazo y mayor experiencia para definir el lugar que deben ocupar dentro del tratamiento oncológico conservador del carcinoma renal **(138, 143, 145, 150, 151, 152)**.

## **2-8-2 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada**

### **2-8-2-1 Tratamiento de la afectación de la vena cava inferior.**

Una de las peculiaridades del carcinoma renal es la tendencia a presentar un patrón de crecimiento dentro de la circulación venosa. La extensión macroscópica a la vena renal ocurre en el 20% de los pacientes. De un 4 a 10% padecen afectación de la vena cava inferior **(55,75)**.

Es fundamental en estos pacientes realizar un estudio preciso para conocer la localización exacta del trombo tumoral de cara a planear el tratamiento quirúrgico más adecuado. La TC y los ultrasonidos detectan la afectación de la vena renal y la cava inferior por tumor, pero son poco precisos para delimitar el nivel superior del trombo tumoral. La resonancia magnética es la prueba no invasiva más precisa para demostrar afectación venosa y el nivel de extensión. Otras modalidades diagnósticas como el ecocardiograma y la ecografía doppler abdominal, son ocasionalmente utilizadas por algunos autores. La cavografía, es una prueba precisa pero invasiva y actualmente está en desuso **(96, 100)**.

Una de las limitaciones de las distintas modalidades de técnicas de imagen es la distinción entre afectación por trombosis tumoral y la infiltración de la pared venosa. Este hallazgo anatomopatológico condiciona un peor pronóstico que la existencia de trombo tumoral sin infiltración. Incluso algunos autores consideran que la existencia de trombo venoso sin afectación ganglionar ni metastásica no implica un peor pronóstico, siempre que sea posible resecarlo en su totalidad. Por lo tanto, aunque la cirugía de la invasión de la vena cava implica un notable esfuerzo quirúrgico, es el único tratamiento con posibilidades curativas. La supervivencia a 5 años en pacientes con afectación de vena cava inferior, sin metástasis o afectación ganglionar oscila entre el 47 y 69%. En la mayoría de los estudios se comprueba como la afectación metastásica o ganglionar implica un pronóstico desalentador que no parece alterarse con la exéresis tumoral radical. Sin embargo, algunos pacientes, con edema intratable, ascitis, insuficiencia cardíaca o síntomas locales como dolor o hematuria se pueden beneficiar de una cirugía con finalidad paliativa.

El significado pronóstico del nivel de extensión cefálico del trombo tumoral, no está del todo aclarado. Para algunos autores, no existen diferencias entre la localización intraauricular y la afectación infrahepática si se consigue una exéresis completa tumoral. La estrategia quirúrgica se planteará dependiendo de la localización del nivel cefálico del trombo tumoral. Si la pared de la vena cava está localmente infiltrada será necesaria su resección parcial para asegurar márgenes quirúrgicos libres de tumor **(55, 153)**.



### **2-8-2-2 Tratamiento del carcinoma renal con invasión local.**

La situación anatómica del riñón facilita el crecimiento del carcinoma renal sin ocasionar clínica acompañante. En ocasiones un paciente es diagnosticado cuando presenta un importante volumen tumoral con invasión a estructuras vecinas. La invasión de la pared abdominal posterior, las raíces nerviosas o la musculatura paraespinal puede en ocasiones producir sintomatología dolorosa.

La invasión hepática por contigüidad es poco habitual, presentándose en la mayoría de las ocasiones como metástasis o compresión local sin invasión. La invasión duodenal o pancreática es poco común y de pronóstico fatal. La propensión del tumor a invadir el sistema venoso de forma local podría explicar la afectación mesentérica e intestinal.

La única terapia efectiva para manejar este tipo de tumor es la cirugía radical, que en ocasiones precisa de extensas resecciones. La exéresis parcial de la masa tumoral se asocia a una supervivencia de menos del 5% a los 5 años. Con el uso de nuevos protocolos de inmunoterapia, quizá la exéresis parcial podría tener algún significado terapéutico en el futuro (55).

### **2-8-2-3 Tratamiento de la recidiva local postnefrectomía radical o postcirugía conservadora.**

La recurrencia local después de una nefrectomía radical es un hallazgo poco frecuente. Es difícil conocer la incidencia exacta, ya que en muchas series no está definida como tal y en la mayoría de las ocasiones se computa como metástasis de tejidos blandos. Itano y cols, presentan una incidencia del 1,8% sobre 1737 nefrectomías radicales. La supervivencia de sus pacientes es del 28% a los 5 años (154). Varios autores están de acuerdo en que en ausencia de metástasis la recurrencia local postnefrectomía debe tratarse con cirugía, de modo similar una metástasis única. La mayoría de las veces implica una cirugía complicada ya que no es extraña la invasión por contigüidad a estructura u órganos vecinos.

La incidencia de recidiva local tras cirugía conservadora varía entre el 1,4% y el 10%. La recidiva puede ser debida a una exéresis incompleta, aunque en la mayoría de las ocasiones es debida a la existencia de focos satélites microscópicos que pasan desapercibidos en la cirugía inicial. El tratamiento debe ser, en ausencia de metástasis, quirúrgico, mediante nefrectomía radical o mediante cirugía conservadora si la situación del paciente implica una anulación total de su función renal (55,154).

### **2-8-3 Tratamiento de la enfermedad metastásica renal.**

#### **2-8-3-1 Tratamiento quirúrgico.**

Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de carcinoma renal debutan con metástasis, y hasta un 50% del resto, presentaran metástasis a lo largo de su evolución, así que con la abstención terapéutica, menos del 3% de los pacientes alcanzaran los 3 años de supervivencia **(155)**.

La mayoría de los autores recomienda practicar nefrectomía a todos los pacientes con diseminación metastásica, candidatos a un tratamiento con inmunoterapia. El estudio randomizado realizado por el SWOG (Southwest Oncology Group), en el que 246 pacientes fueron randomizados a nefrectomía o no, previo a tratamiento con interferon, mostraron diferencias a favor del grupo randomizado a nefrectomía mas interferon. Aunque no se obtuvieron diferencias en la tasa de respuesta al tratamiento, la supervivencia media fue de 12 frente a 7 meses **(156)**. El estudio randomizado en fase III de la EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genitourinary), utilizando el mismo protocolo terapéutico, muestra unas diferencias de 17 versus 7 meses, a favor del grupo nefrectomía mas interferon **(157)**. Algunos protocolos de tratamiento proponen realizar, nefrectomía adyuvante a los pacientes que responden a un tratamiento inicial con inmunoterapia, aunque la idoneidad del momento de realizar la nefrectomía en pacientes que son sometidos a un tratamiento con inmunoterapia necesita de mayor número de estudios prospectivos randomizados **(55)**. Algunos autores han propuesto realizar nefrectomías en pacientes con enfermedad metastásica mediante laparoscopia **(158)** e incluso cirugía conservadora, para evitar dejar al paciente anéfrico **(159)**.

La nefrectomía puede estar indicada en pacientes con carcinoma renal como tratamiento paliativo, en caso de dolor severo, hemorragia, síndrome paraneoplásico o compresión de otros órganos. Actualmente, no se justifica la nefrectomía con la intencionalidad de una desaparición espontanea de las metástasis, ya que este hecho solo se produce en menos del 1% de los pacientes **(55)**.

Se estima que un 1,6 a 3,2% de pacientes debutan con el diagnóstico de carcinoma renal y metástasis en una única localización. Estos pacientes se benefician de nefrectomía y exéresis de la metástasis. Los pacientes que debutan con metástasis única presentan una supervivencia menor que los que presentan metástasis tras la nefrectomía **(55)**.

La resección quirúrgica de las metástasis es una alternativa interesante, teniendo en cuenta la ausencia de un tratamiento médico efectivo. Aunque con ello rara vez se consiga curar la enfermedad, se pueden obtener intervalos libres de enfermedad en grupos seleccionados de pacientes. En general los pacientes que más se benefician de este principio, son los afectos por metástasis pulmonares, preferiblemente únicas, y cuando se consigue la exéresis total. En la revisión retrospectiva publicada por Van Der Poel y cols, con 152 pacientes sometidos a cirugía de diferentes localizaciones metastásicas, se obtuvo una media de supervivencia de 28 meses. No se apreció diferencias entre una o varias localizaciones metastásicas, si eran resecadas en su totalidad, aunque si que se observó una mayor tasa de supervivencia en los afectos de metástasis pulmonares, con un intervalo libre de enfermedad de 2 años tras la nefrectomía radical **(160)**. Otra de las conclusiones que se obtienen en la literatura es que se debe intentar la resección completa. Kavolius y cols, publican en su serie una supervivencia a los 5 años del 44% cuando la cirugía de las metástasis es con intención "curativa", comparada con el 14% y 11%, cuando la cirugía es parcial o no se practica tratamiento quirúrgico. Además, el mayor beneficio se obtiene en pacientes menores de 60 años y con localización tumoral única **(161)**.

Aparte de la exéresis de metástasis pulmonares, la cirugía de metástasis óseas y cerebrales ha sido publicada en ocasiones, con supervivencias prolongadas, cuando se asocian factores de buen pronóstico como menor edad, buen estado general, intervalo libre de enfermedad largo tras la nefrectomía y la localización única de las metástasis.

Por último, debe valorarse, la posibilidad de realizar cirugía de masas residuales tras una buena respuesta a un protocolo de tratamiento sistémico.

La elección del tratamiento más adecuado debe de hacerse de forma individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la presencia de otros factores pronósticos asociados como el estado general y la edad **(55, 75, 161)**.

### **2-8-3-2 Angioinfarto.**

En 1973, Almgard introdujo la embolización arterial con la intención de producir la necrosis artificial del tumor. La embolización pretendía teóricamente, reducir la hemorragia durante la intervención y facilitar la disección quirúrgica de los tejidos al crearse edema entre los planos tisulares. Otra de las ventajas hipotéticas de la embolización, que implicaba retrasar la nefrectomía postembolización, era el desarrollo de un mecanismo inmunológico por el cual el organismo producía anticuerpos contra el propio tumor. Por otro lado en pacientes no quirúrgicos, la embolización reduciría la masa tumoral y suprimiría algunos síntomas locales **(162)**.

Casi 30 años después, la embolización ha sido prácticamente abandonada. En un artículo de revisión de Kalman y cols, se analizan 389 publicaciones entre los años 1973 y 1997 (163). En este artículo, los autores exponen las siguientes conclusiones: primero, la embolización reduce la pérdida de sangre, sobre todo en los casos embolizados con etanol, aunque en este punto no todos los autores están de acuerdo; segundo, no se ha demostrado una disminución del tiempo quirúrgico, ni de la existencia de una respuesta inmunológica. Los únicos pacientes que se podrían beneficiar de esta técnica, es un pequeño grupo que presentan síntomas locales como dolor intratable, hematuria o síntomas paraneoplásicos.

El uso de la embolización no es inocuo, ya que puede originar lo que se conoce como síndrome postinfarto, que consiste en la aparición de dolor lumbar, fiebre, náuseas y vómitos. Otras complicaciones graves descritas fueron la embolización de otros órganos vecinos al riñón.

Algunos autores han publicado buenos resultados en la embolización de metástasis óseas preoperatorias, ya que disminuye el sangrado durante la cirugía. Parece que los mejores resultados se dan cuando se consigue embolizar al menos el 70% del volumen metastásico (164).

### **2-8-3-3 Radioterapia.**

La radioterapia ha sido utilizada como tratamiento paliativo de lesiones metastásicas o como adyuvante de la cirugía radical. El carcinoma renal presenta una alta insensibilidad a la radioterapia con altas tasas de recurrencia tras radioterapia postoperatoria. Ha sido incluida en algunos protocolos como tratamiento profiláctico de recidiva local tras nefrectomía en caso de carcinoma estadio III o IV, con dudosa efectividad. La única indicación aceptable en la actualidad es el tratamiento paliativo de metástasis óseas sintomáticas, aplastamiento vertebral y metástasis cerebrales. La radio-cirugía estereotáctica puede ser una alternativa a la craniotomía para el tratamiento de metástasis cerebrales (55).

### **2-8-3-4 Tratamientos sistémicos.**

#### **Quimioterapia.**

Actualmente se considera el carcinoma de células renales un tumor quimiorresistente. Desde la década de los 80, se han puesto en marcha numerosos estudios que confirman la escasa repercusión de diferentes agentes quimioterápicos sobre la supervivencia de los pacientes. En una revisión

realizada por Yagoda en 1995, donde analiza 83 estudios de fase II y se valoran 39 fármacos, se comprueba una tasa de respuestas menor al 9% (165).

Esta falta de respuesta ha sido explicada por los altos niveles de expresión del gen de resistencia multidrogas (MDR). Existen dos genes homólogos MDR1 y MDR2, localizados en el brazo largo del cromosoma 7, que son los responsables de esta acción. El MDR1 sintetiza la glicoproteína P, una proteína de 170 KD, que se elabora tanto en las células del epitelio tubular proximal renal como en la mayoría de las células del carcinoma renal. Esta glicoproteína P es un transportador ATP-dependiente, implicado en el bombeo de sustancias tóxicas intracelulares hacia el exterior, lo que le confiere un importante papel en la quimiorresistencia. Además se ha relacionado su expresión con la progresión y supervivencia en el carcinoma renal. La acción del MDR2 se desconoce y está aún en estudio. La combinación de distintos citostáticos con inhibidores de la glicoproteína P in vitro no ha conseguido potenciar los efectos de la quimioterapia, quizá porque no es posible alcanzar las dosis necesarias en humanos por su toxicidad (55, 166).

### **Hormonoterapia.**

En los años 60, a raíz de la acción de los progestágenos que inhibían los tumores renales inducidos por estrógenos en el hámster Sirio, se pusieron en marcha diferentes ensayos de tratamiento con acetato de medroxyprogesterona y otros progestágenos. Desafortunadamente los buenos resultados obtenidos en fase preclínica, no se repitieron en el tratamiento de pacientes. Los progestágenos fueron abandonados definitivamente, ya que las tasas de respuesta alcanzado no llegaban al 5% (55, 166).

### **Inmunoterapia.**

#### Bases teóricas de la inmunoterapia.

La evidencia clínica de que el carcinoma renal podía evolucionar clínicamente hacia una remisión espontánea de las metástasis, así como la demostración de una respuesta inmune de base celular, sirvieron como la base para desarrollar tratamientos inmunológicos contra el carcinoma renal.

Los mediadores del proceso inmune, principalmente son los linfocitos T y las células del sistema NK (Natural Killer). La activación de linfocitos T específicos contra el tumor requiere la presentación inicial de antígenos del tumor por parte de células presentadoras de antígenos, principalmente células dendríticas y macrófagos, conjuntamente con las moléculas del sistema del complejo mayor de histocompatibilidad CMH tipo II y coestimuladas por moléculas de adhesión intercelular como B7 e ICAM 1. En este sistema, las moléculas del grupo CMH Tipo II, específicas

del tumor (Antígenos tipo HLA-DR), estimulan los linfocitos Th1 helper, los cuales secretan numerosas citoquinas, incluida la IL2. Estas citoquinas activan linfocitos T citotóxicos que reconocen antígenos específicos del tumor en las células tumorales en conjunción con el sistema CHH tipo I (HLA-A, B, C). Por tanto la citotoxicidad mediada por los linfocitos T es un proceso restringido por el sistema del CMH.

Los antígenos del CMH tipo I son expresados en el tejido renal normal, en las células tumorales y las metástasis de estas, y esta expresión puede ser potenciada por el interferon. Por contra, las células renales no tumorales nunca expresan antígenos del CMH tipo II en condiciones normales, pero bajo inducción con citoquinas, incluyendo el interferon gamma, puede lograrse que se expresen. Esto se ha comprobado en modelos de nefritis autoinmune y en rechazo de injertos renales **(55, 166)**.

#### Los interferones.

La primera citoquina utilizada con fines terapéuticos hace más de 30 años, fue la familia de los interferones. El interferon (IFN) alfa, es una proteína antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa que ha sido empleada ampliamente en el tratamiento del carcinoma renal metastásico. En una revisión publicada por Bukowski en 1999, analizando diferentes ensayos de fase I y II, con 1306 pacientes tratados con interferon alpha en monoterapia, se reporta una tasa de respuesta del 13,7%, con tasas de respuesta completa del 1,8%. La mejor tasa de respuestas completas se obtiene en pacientes afectados de metástasis pulmonares. La media de duración de todas las respuestas al tratamiento está entre 6 y 10 meses **(167)**.

En 1994, Fossa y cols publican una revisión de distintos ensayos con interferon alfa o con quimioterapia, desarrollados por la EORTC. La mediana de supervivencia en los pacientes con buenos factores pronósticos, fue el doble en el grupo tratado con IFN frente a quimioterapia sola. En cambio no hubo diferencias en los pacientes con enfermedad y riesgo moderado o severo **(168)**.

En 1998 se publican los resultados de un ensayo que compara IFN alpha con metoxyprogesterona en pacientes afectados de metástasis. Las tasas de respuesta fueron del 13% con IFN frente al 75 con metoxyprogesterona. Aunque se concluyó que el IFN aumentaba la supervivencia, los autores reconocen un efecto modesto **(169)**.

Diversos trabajos publicados reflejan el resultado de la combinación de interferon con citostáticos, principalmente vinblastina y fluoropirimidinas. La mayoría de trabajos dejan patente una mejor tasa de respuestas del interferon solo o en combinación frente a los citostáticos solos, sin embargo las tasas de repuesta completa son muy pobres **(166)**.

Aunque otros interferones como el IFN gamma, tienen similares acciones al IFN alfa in vitro, los ensayos con pacientes no muestran una buena repercusión clínica **(166)**.

### Interleuquina-2 (IL-2).

La IL-2 se produce en condiciones fisiológicas por los linfocitos T y los linfocitos grandes granulares (LGL). Se han detectado receptores para la IL-2 (IL-2R) en linfocitos T y B, macrófagos y células NK. En condiciones fisiológicas ejerce inicialmente un efecto quimiotáctico sobre las células del sistema inmune, favorece la presentación de antígenos e induce la producción de CD8. A dosis altas, origina una actividad inespecífica sobre la actividad citolítica de los linfocitos T actividad (lymphokine activated killer) LAK-like. Es la principal activadora de los LGL, que son los responsables de la actividad citotóxica tipo NK y LAK dependiente de reconocimiento de antígeno.

Fue inicialmente empleado para tratamiento del carcinoma renal metastásico en 1984. Desde entonces ha sido utilizado en numerosos tratamientos, a altas y bajas dosis, solo o en combinación con otros fármacos, teniendo una actividad antitumoral significativa **(55, 166, 167)**.

En un metaanálisis publicado en 1999 sobre 1714 pacientes tratados con IL-2 en monoterapia, en diferentes formas de administración, se comunica una tasa de respuesta objetiva del 15,4%. Los pacientes que reciben altas dosis intravenosas tienen la mayor tasa de respuestas completas y las más duraderas **(167)**. El Instituto Nacional del Cáncer (NCI), norteamericano, llevó a cabo un protocolo randomizado, que comparaba IL-2 a altas dosis intravenosas en bolus, con bajas dosis intravenosas o con IL-2 subcutánea. Se demostró una ventaja para la IL-2 endovenosa a altas dosis en tasas de respuesta, duración de la misma y supervivencia. Sin embargo, otros protocolos no encontraron diferencias significativas entre altas y bajas dosis en cuanto a la mejoría de las tasas de supervivencia **(170)**.

Otra de las ventajas que se comenzó a demostrar con la utilización de la IL-2, es que los pacientes que conseguían una respuesta completa conseguían una durabilidad de la misma en el tiempo. Este hallazgo dio lugar a que se desarrollaran ensayos con administración endovenosa continua en vez de en bolus **(166)**.

Aunque existe probablemente una mayor eficacia con dosis altas endovenosas, esto implica un notable aumento de la toxicidad. Uno de los efectos secundarios más severos es el denominado síndrome de debilidad capilar, originado por la liberación masiva de citoquinas tras estimular el sistema inmune. Se caracteriza por la aparición de edema, hipotensión e incluso distress respiratorio y fracaso renal **(55)**.

A partir de la década de los 90 se comenzaron a utilizar dosis bajas de IL-2 de forma subcutánea, para intentar minimizar los efectos secundarios. Seis ensayos clínicos con IL-2 administrada de forma subcutánea en régimen ambulatorio han obtenido una tasa de respuesta del 20% sobre un total de 104 pacientes. Estos ensayos clínicos dieron lugar a que la forma de administración de la IL-2 cambiara o se desplazara a una utilización mayoritaria de forma ambulatoria **(166)**.

Diferentes estudios han evaluado la actividad del IFN alpha y la IL-2 administrados en diferentes regímenes asociados, en pacientes con carcinoma renal metastásico. Parece que el IFN alpha asociado a IL-2 mejora teóricamente la tasa de respuesta, aunque aun está por conocer la repercusión de esta combinación sobre la supervivencia **(55)**.

Diversos agentes quimioterápicos han sido asociados a citoquinas. El citotóxico más utilizado ha sido el 5-fluorouracilo. Algunos estudios han demostrado tasas de respuesta de hasta el 33% con respuestas completas de hasta el 11%. Otros estudios, sin embargo, no obtienen estos resultados, por lo que la utilidad real de la triple combinación IL-2 + IFN+ 5-fluorouracilo precisa de mayor número de estudios randomizados para obtener conclusiones **(55)**.

#### Inmunoterapia adoptiva.

Dentro de las modalidades terapéuticas que se desarrollaron basadas en la respuesta del huésped al tumor, es la llamada inmunoterapia adoptiva. Los estudios iniciales consistían en obtener células LAK (lymphokine activated killer) de la sangre del paciente con supuesta actividad antitumoral. Esta terapia, sin embargo, no obtuvo buenos resultados y se abandonó.

En un estudio randomizado que comparaba IL-2 con LAK más IL-2, no se obtuvieron diferencias entre ambos brazos de tratamiento **(55, 171)**.

Posteriormente, se desarrolló una nueva línea de tratamiento que consistía en emplear linfocitos que infiltraban el tumor, TIL (Tumor infiltrating lymphocytes), obtenidos mediante biopsia tumoral. Los TIL, poseen una teórica actividad tumoral específica, ya que reconocen antígenos específicos del tumor. Estos, se incubaban in vitro en presencia de IL-2 y posteriormente se infundían en el paciente junto con IL-2. En un estudio randomizado que comparaba TIL + dosis bajas de IL-2 frente a IL-2 sola, no se obtuvo un claro beneficio ni un incremento en la supervivencia entre las dos ramas terapéuticas **(55, 172)**.

Otra línea de investigación para el tratamiento de tumores renales avanzados es el desarrollo de vacunas, cuyo principio de acción consiste en estimular la producción "in vivo" de linfocitos T específicos sensibilizados, mediante la infusión de células tumorales a las que se ha anulado su



potencial malignidad en cultivos **(55)**. En la línea del desarrollo de vacunas específicas antitumorales, se han llevado a cabo proyectos que se basan en la utilización de células dendríticas, presentadoras de antígenos específicos tumorales **(173)**.

Algunos trabajos han comunicado el tratamiento de pacientes con metástasis resistentes a la inmunoterapia habitual, que han sido tratados con trasplante alogénico de células madre (stem-cells) **(138, 174)**.

#### Tratamientos en desarrollo.

Dentro de lo que podríamos considerar las últimas líneas de investigación se han publicado diversos trabajos basados en terapia génica, en el desarrollo de antígenos diana específicos del carcinoma renal y en terapias basadas en fármacos con capacidad de neutralizar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) o el factor de crecimiento transformador alfa (TGF-alpha).

La terapia génica con vectores víricos se basa en la transferencia de una determinada característica genética a las células tumorales mediante el empleo de vectores víricos especialmente diseñados para tal efecto. La forma de actuación puede ser directa sobre las células tumorales in vivo o mediante la creación de modificaciones de las células tumorales in vitro, para la posterior infusión al paciente y estimulación de la producción de linfocitos T específicos, a modo de vacuna **(175)**.

Las terapias basadas en bloquear la sobre expresión del VEFG parecen una de las líneas de tratamiento de más futuro en los próximos años. Sunitinib es uno de los fármacos que administrados vía oral (incluido el sorafenib y el bevacizumab) inhiben la actividad del VEFG y han mostrado eficacia en ensayos clínicos. Recientemente se ha publicado un interesante estudio donde se trata con Sunitinib a pacientes con metástasis por carcinoma renal que no responden a citoquinas con resultados esperanzadores **(176)**.

La mayoría de los tratamientos basados en inmunoterapia adoptiva o en las últimas líneas de investigación son únicamente desarrollados y empleados en fase de investigación por lo que en la actualidad no se pueden considerar aplicables en la mayoría de los centros hospitalarios. Los fármacos empleados vía oral en carcinoma renal metastático que inhiben la acción del VEFG tienen posibilidad de incorporarse en un futuro próximo a nuestro arsenal terapéutico. El tratamiento estándar para los tumores con metástasis continúa siendo la terapia con Interleuquina-2 sola o asociada a Interferón-alfa.

### **3. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA RENAL**



### **3. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA RENAL. Problemática actual.**

A lo largo del estudio de la patología tumoral, se han identificado una serie de características, propias del tumor o dependientes del huésped, que van a influir en la historia natural del tumor. A esta serie de características o signos, se les ha denominado factores o criterios pronósticos.

Los factores pronósticos han ser útiles para varios fines: primero, elegir el tratamiento más adecuado en cada caso; segundo, evaluar la respuesta al tratamiento aplicado; tercero, predecir la evolución de la enfermedad; y cuarto, como criterio de inclusión o exclusión en ensayos clínicos.

Para que un factor pronóstico, sea considerado como tal, ha de cumplir una serie de requisitos: significación estadística; reproductibilidad; relevancia clínica; independencia de otros factores y validación en todos los estudios posibles (177, 178).

En Marzo de 1997, la UICC (Union Internationale Contre le Cancer) y el AJCC (American Joint Committee on Cancer), en su reunión de trabajo, celebrada en Rochester, Minnesota, analizaron los factores pronósticos del carcinoma Renal (179). En dicha reunión, deciden utilizar la clasificación de los factores pronósticos utilizada por el College of American Pathologist (180), por su manejabilidad.

En esta clasificación, los factores pronósticos son divididos en tres categorías de acuerdo a su nivel de evidencia o grado de aceptación. Se definen como:

- Categoría I; factores bien documentados en la literatura y generalmente utilizados en el manejo clínico de los pacientes.

- Categoría II; factores estudiados de forma extensa clínica o biológicamente, se subdividen a su vez en

IIA: comprobados en ensayos clínicos.

IIB: comprobados en estudios biológicos, con pocos estudios de seguimiento clínico.

- Categoría III; cuando no cumplen ninguno de los criterios anteriores.

3- Factores pronósticos en el carcinoma renal

Característica	Hallazgo desfavorable	Categoría
<b>Demográficos</b>		
. Edad	Para aumentar su claridad, se dividen en factores relacionados con el tumor y factores relacionados con el paciente. <b>Tabla 6 y 7.</b>	III
. Raza	-	III
. Localización Geográfica	-	III
. Nivel socioeconómico	-	III

**Paciente Dependiente**

Característica	Hallazgo desfavorable	Categoría
<b>Tabla 6. Factores pronósticos dependientes del paciente.</b>		
. Presentación	Sintomático	I
. Pérdida de peso	>10% de la masa corporal	I
. Estado Funcional	ECOG 2-3	I
. Reactantes de fase aguda	-	I
. VSG	> 30	I
. Prot. C reactiva	-	IIB
. Anemia	<10 gr/dl en la mujer <12 gr/dl en el varón	I
. Calcio sérico	hipercalcemia	I
. Fosfatasa alcalina	aumentada	I

## Patológicos

. Márgenes quirúrgicos Positivos I  
**Tabla 7. Factores pronósticos dependientes del tumor.**

## . Metástasis

. Número	Múltiples	I
. Solitaria	No resecable	I
. Localización	Hígado, Pulmón	I
. pTNM	-	I
. Grado	Alto grado	I
. Tipo histológico	Células claras	I
	Conductos colectores	IIB
. Arquitectura	Sarcomatoide	I
. Morfometría Nuclear	↑ del área y variación de forma	IIB
<b>Biomoleculares</b>		
. DNA ploidia	Aneuploidía	IIB
. Marcadores de proliferación		
* Ki-67 (MIB-1)	aumentado	IIB
* AgNORs	aumentado	IIB
* Fase S ciclo celular	aumentado	III
. Marcadores de apoptosis		
* p 53	-	III
* bcl-2	-	III
* p21	-	III
. Factores de crecimiento	-	III
. Moléculas de adhesión		
celular	-	III
. Angiogénesis	-	III
. Factores de respuesta		
del huésped	-	III
. Oncogenes	-	III
. Factores de resistencia	-	III
. Citocinas	-	III
. Anormalidades citogenéticas	-	III

AgNORs: organizadores nucleolares argirófilos; PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular.

### **3-1 PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TUMOR.**

#### **3-1-1 FACTORES HISTOPATOLÓGICOS**

##### **3-1-1-1 Estadío tumoral.**

El estadio tumoral es el factor pronóstico más utilizado en la mayoría de las neoplasias. Históricamente, el estadio tumoral patológico ha sido un importante determinante del pronóstico y la supervivencia en el carcinoma renal. Los sistemas de estadiaje no solo han proporcionado información pronóstica, también han sido utilizados en la identificación de objetivos en diferentes ensayos clínicos, en trabajos de investigación básica y en la creación de guías para el manejo y el seguimiento de los enfermos **(181)**.

El primer sistema de estadiaje propuesto por Flocks y Kadesky en 1958, fue desarrollado tras revisar el patrón de crecimiento tumoral de 353 casos de CCR. Estos autores observaron un peor pronóstico en los pacientes con afectación linfática regional y metástasis a distancia **(107)**.

La clasificación de Robson y cols. introducida en 1968 **(109)**, ha sido ampliamente utilizada hasta fechas recientes. Sin embargo, ésta presenta algunas deficiencias criticables, como no tener en cuenta el tamaño tumoral o agrupar en el mismo estadio la afectación linfática y la invasión venosa por el tumor. Estas limitaciones fueron demostradas en varios estudios donde se reportaban supervivencias similares al comparar tumores órgano-confinados con tumores con afectación venosa renal y/o de la vena cava sin invasión linfática o de la grasa perirrenal **(124, 182)**.

En 1978 se creó la primera clasificación del sistema TNM. Esta separaba los tumores en función de la extensión de la lesión primaria, la afectación ganglionar regional y la presencia o ausencia de metástasis. El sistema TNM, intentó corregir los defectos de la clasificación de Robson y cols., pero no fue bien aceptada por utilizar criterios cualitativos de difícil aplicación clínica, que no permitían estratificar adecuadamente los tumores **(110, 181)**.

En un intento de evitar interpretaciones subjetivas de la clasificación tumoral, se introdujeron importantes cambios, que fueron plasmados en la 4ª clasificación del sistema TNM de 1987 **(112)**. Se introduce por primera vez el concepto del tamaño como factor pronóstico. Sobre la base de los estudios realizados hasta esa fecha y del tamaño mínimo de resolución de los nuevos sistemas de estudio de imagen (Ecografía y TC), se definió como T1 a los tumores de menos de 2,5 cm y T2 a

los tumores mayores de 2,5 cm. Posteriormente diversos estudios, como los de Hermanek y Schrott **(183)**, los de Guinan y cols. **(111)**, y Giuliani y cols. **(126)**, demostraron que no existía diferencias significativas entre los pacientes con T1N0M0 y los pacientes con T2N0M0 de la clasificación de 1987.

Desde 1987 a 1997, se publicaron distintos trabajos que demostraban en su mayoría diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes, utilizando diferentes puntos de corte en cuanto a su tamaño **(182)**. Kinouchi y cols encuentran diferencias significativas utilizando como punto de corte 5,5 cm **(184)**, Targonski y cols, obtienen las mismas conclusiones utilizando como punto de corte 5 cm **(185)**, mientras Guinan y cols. recomiendan utilizar 7,5 cm como punto de corte para una correcta clasificación de los pacientes **(111)**.

En 1997, el sistema de estadiaje TNM, fue puesto al día por la American Joint Committee on Cancer(AJCC) y la International Union Against Cancer (IUCC) **(114, 186)**. Los hallazgos que definen la 5ª edición de la clasificación TNM son: el tamaño tumoral, la infiltración de la grasa perirrenal, la afectación de la vena cava, la invasión de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia.

La actual clasificación TNM, diferencia los T1 de los T2 utilizando 7 cm de referencia en tumores organo-confinados, sin afectación linfática ni metastásica. Sobre la base de la nueva clasificación, deberían encontrarse diferencias significativas entre los tumores T1 y T2, aunque, este nuevo punto de corte, no ha sido completamente validado **(184, 187)**. El uso de modalidades terapéuticas conservadoras, y las series en que se observó una mayor tendencia a multicentricidad a partir de 4 cm de diámetro tumoral, dio pie a que se aceptara una subclasificación de los T1 en T1a; para los tumores de 4 cm o menos y T1b; para los mayores de 4 cm, hasta 7 cm **(114)**.

Desde la introducción de la actual clasificación TNM, diversos autores han investigado su significado pronóstico y la idoneidad de un determinado punto de corte según el diámetro tumoral para clasificar a los pacientes con diferente pronóstico. Algunos autores lo consideran una mejora respecto a las anteriores versiones del sistema TNM, sin embargo, otros trabajos apuntan la necesidad de nuevas revisiones.

Javidan y cols., consideran que la clasificación TNM de 1997 proporciona información pronóstica y permite una adecuada estratificación de los pacientes de acuerdo a la supervivencia **(188)**.

Moch y cols **(189)** analizan una serie de 588 carcinomas renales, encuentran una intensa relación significativa de la supervivencia de los pacientes con la actual pT (tumoral), aunque no encuentran



diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes clasificados como pT1 y pT2, a pesar de estos hallazgos consideran que el punto de corte en 7 cm es apropiado para definir el pronóstico de los grupos de pacientes.

Tsui y cols., en un exhaustivo análisis multivariante sobre 643 pacientes, consideran que el sistema TNM se correlaciona significativamente con la supervivencia específica, sin embargo el estadio tumoral pT, no es un factor pronóstico independiente en su serie **(124)**.

Igarashi y cols, revisan retrospectivamente una serie de 333 pacientes con estadio T1N0M0, y concluyen en su estudio que el tamaño tumoral es un importante factor pronóstico en este grupo de pacientes y aconsejan realizar una subclasificación de los estadios T1 en T1a y T1b, tomando como punto de corte 4 cm **(190)**. Cheville y cols., en una serie de 277 pacientes con carcinoma renal convencional en estadio pT1, demuestran que el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente y que permite dividir a los pacientes en dos grupos con distinta supervivencia utilizando 5 cm como punto de corte **(191)**.

Zisman y cols., evalúan 661 pacientes, para obtener el punto de corte entre el estadio T1 y T2 con diferencias significativas en la supervivencia. Estos autores concluyen que los 7 cm actuales, deberían ser rebajados a 4,5 cm, y que no es necesaria una subclasificación de los T1 **(192)**.

Gettman y cols, sobre una serie de 1547 pacientes de la Clínica Mayo, encuentran una clara relación significativa entre la supervivencia y el estadio tumoral (pT), observan diferencias significativas entre los pT1 y pT2, estableciendo su punto de corte ideal en 6,6 cm. Además recurren a subclasificar los pacientes con tumores menores de 6,6 cm y obtienen dos grupos con diferencias en la supervivencia cuando utilizan 4,5 cm como referencia de tamaño tumoral. En el análisis multivariante, deducen que en principal factor pronóstico significativo en los T1 es el grado nuclear y en los T3 la afectación de la grasa perirrenal. A pesar de la correcta correlación entre la supervivencia y el estadiaje tumoral, existe un porcentaje de pacientes con T1 y T2 que presenta progresión de la enfermedad y fallece por causa tumoral. Se deduce, como en la mayoría de estudios, la necesidad de otros factores que ayuden a clasificar este grupo de pacientes con mal pronóstico y proponen realizar una subclasificación de los pacientes con tumores en estadio T1 **(193)**.

Ficarra y cols., en un análisis de los factores pronósticos en una serie de 675 casos de carcinoma renal, no encuentran diferencias significativas entre el estadio I y II de la clasificación TNM de 1997. Los autores obtienen un punto de corte de 4 cm que permite dividir a la población en dos grupos con diferentes supervivencias, aunque en el análisis multivariante no es un factor pronóstico independiente **(194)**.

Delahunt y cols., en una revisión de 130 carcinomas renales convencionales y órgano confinados, obtienen que el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente cuando se analiza como una variable continua. Demuestran un incremento de riesgo de muerte a medida que aumenta el tamaño tumoral. Teniendo en cuenta que el tamaño tumoral se ha de considerar como un factor pronóstico relativo más que indicativo **(195)**.

La invasión de la grasa perirrenal ha sido considerada clásicamente como un factor de mal pronóstico. Se calcula que la disminución en la supervivencia oscila de un 15% a un 20% **(193)**. En la actual clasificación TNM, se incluye la afectación de la grasa perirrenal, sin atravesar la fascia de Gerota en el estadio T3a. Giberti y cols **(196)**, en un análisis de 328 pacientes, obtienen que la afectación de la grasa perirrenal es el tercer factor pronóstico, después de la existencia de metástasis sincrónicas y el grado tumoral. Gettman y cols **(193)**, en la serie de la clínica Mayo del 2001, en un análisis multivariante, encuentran que, en los tumores clasificados como estadio tumoral T3, los principales factores pronósticos son el grado tumoral y la afectación de la grasa perirrenal. Fiori y cols., observan un descenso en la supervivencia tras 10 años de seguimiento desde el 83,1% en T2 al 22,1% en estadio T3a **(197)**.

La invasión venosa tumoral, agrupada dentro del estadio tumoral TNM como T3, ha sido objeto de debate en cuanto a su verdadera significación pronóstica. Alrededor del 55% de los pacientes con extensión tumoral a la vena renal o cava, en el momento del diagnóstico, presentan afectación ganglionar o metastásica. Este hecho hace que sea difícil valorar el efecto de la trombosis tumoral sobre el pronóstico **(192)**. La significación pronóstica de la afectación venosa, sigue siendo controvertida. Hermanek y cols., demostraron que la extensión microscópica hacia la vena renal, tenía un peor pronóstico a 5 años en pacientes con estadio T2 **(183)**. En la misma línea, otros trabajos han observado que la extensión macroscópica de la vena renal tiene peor pronóstico respecto a la ausencia de extensión, y a su vez similar a cuando la extensión se produce a la vena cava infradiafragmática **(126, 196, 198)**. Por el contrario algunos autores no observan ninguna relación entre la invasión venosa y la supervivencia **(199)**. En términos de supervivencia, se han publicado tasas del 50% a largo plazo, después de trombectomía de vena cava infradiafragmática, en pacientes sin afectación ganglionar o metastásica **(126)**.

Distintos autores a partir de estas observaciones, están de acuerdo en que la afectación venosa no implica en sí misma un pronóstico adverso, si es quirúrgicamente resecable **(200)**. Pero cuando esta afectación venosa se asocia a otros factores pronósticos negativos como la presencia de metástasis o la afectación ganglionar extensa, la supervivencia desciende drásticamente.

El sistema TNM de 1997, agrupa en el estadio T3b, la afectación macroscópica venosa a la vena renal, a sus ramas segmentarias, o a la afectación de la vena cava infradiafragmática. En el estadio T3c se incluyó la afectación de la vena cava supradiafragmática, aunque la UICC y la AJCC, consideran en su revisión del sistema TNM que la infiltración macroscópica de la pared de la vena cava se ha de tener más en cuenta que el nivel de extensión del trombo tumoral, en este estadio **(114)**. Esta observación se basa en los resultados de algunos autores, que sugieren que el nivel de afectación supradiafragmático de la vena cava, en ausencia de invasión directa de la pared de la vena no se asocia con una peor supervivencia **(201, 202)**.

La invasión de los ganglios linfáticos es considerada por la mayoría de los autores como de mal pronóstico. La supervivencia disminuye considerablemente más, que en el caso de afectación de la grasa perirrenal o de invasión venosa. La tasa de supervivencia específica a los 5 años varía entre 8 y 35%, según distintos trabajos **(194)**. La linfadenectomía extensa, proporciona un estadiaje más preciso, pero no se ha demostrado que tenga un papel terapéutico. Estudios retrospectivos comunican un efecto positivo sobre el pronóstico, en tan solo el 4 a 6% **(127)**. El estudio randomizado prospectivo de la EORTC 30881 proporcionará en los próximos años mayor información sobre el impacto de la linfadenectomía sobre la supervivencia. Resultados preliminares de este estudio, ya publicados, muestran que la linfadenectomía extensa no se asocia con un aumento de la morbilidad quirúrgica en comparación con la realización de solo la linfadenectomía radical. En los pacientes con ausencia de ganglios afectos clínicamente, solo se demostró afectación microscópica en el 3% de los casos **(132)**.

Sin duda el factor pronóstico más desfavorable en las diferentes series publicadas, es la diseminación metastásica del carcinoma renal. La supervivencia oscila entre el 5% al 10% a los 5 años, y entre el 0% al 7% a los 10 años **(194)**.

Diferentes estudios han intentado evaluar ciertas características de los pacientes con tumores metastásicos que se relacionarían con la supervivencia. Ciertos hallazgos, como la presencia de una única localización metastásica, y el desarrollo de metástasis después de los primeros 24 meses tras una nefrectomía radical, implicarían una tasa de supervivencia mayor **(161, 203)**. Respecto a la relación de la localización metastásica y el pronóstico, no todos los trabajos obtienen las mismas conclusiones. Muchos autores consideran que la localización metastásica pulmonar implicaría una supervivencia más prolongada que otras localizaciones como el hígado, hueso o cerebro. Sin embargo en otros trabajos, no se corrobora esta observación. Se considera que la detección

pulmonar de metástasis es un proceso diagnóstico más sencillo y que, con un volumen tumoral similar, existe menor repercusión funcional o menor agresividad biológica (160, 203).

Uzzo y cols., en una reciente publicación, analizan la implicación que tiene sobre el estadiaje la invasión del sistema colector urinario por parte del carcinoma de células renales. En una serie de 426 casos de CCR, identifican invasión del sistema urinario en el 14% de los casos. Observan que habitualmente estos tumores son de tamaño grande, alto grado y alto estadio, correspondiéndose habitualmente con un carcinoma de células claras. El pronóstico de los carcinomas renales que invaden el sistema urinario y que pertenecen a estadios altos no difiere significativamente de los que no invaden el sistema colector urinario. Sin embargo, cuando el tumor tiene un estadio pT2 o menor, la supervivencia disminuye considerablemente respecto a los tumores sin invasión en un estadio similar. Por lo tanto, estos autores consideran que la invasión del sistema urinario debería tenerse en cuenta para futuras revisiones del sistema TNM (204).

### **3-1-1-2 Grado histológico.**

El grado nuclear del carcinoma renal es considerado el segundo mejor factor pronóstico, después del estadiaje patológico. Los diferentes sistemas de gradación empleados en el carcinoma de células renales han demostrado ser factores pronósticos, independientemente del sistema utilizado (205, 206).

El reconocimiento del grado como factor pronóstico no es un hecho reciente. El primer sistema de gradación fue diseñado en EEUU por Hand y Broders en 1932 (207). A partir de la publicación de este artículo, aparecieron progresivamente en la literatura diferentes sistemas de gradación del CCR. Skinner en 1971, fue el primer autor que propuso una clasificación del grado en función de la morfología nuclear (208). Syrjanen en 1975, sugiere una nueva clasificación en función de cuatro criterios; anisonucleosis, distribución de la cromatina, nucleolo y figuras mitóticas. Divide los tumores en cuatro grados y demuestra la asociación del grado con la supervivencia a los 5 años de evolución, en un grupo de carcinomas renales (209).

Fuhrman y cols., en 1982, (210) simplifican la clasificación de Skinner, realizando una nueva gradación, basada en cuatro grupos. Fuhrman analiza las características del núcleo, estudiando el contorno nuclear y su tamaño, la presencia de nucleolo y tamaño y la existencia de células monstruosas. En la práctica el criterio principal utilizado por la mayoría de patólogos para

distinguir cada grado, es la presencia de nucleolo, su tamaño y el aumento al que se observa con facilidad (206).

**Tabla 8: criterios de Fuhrman para la evaluación del grado histológico.**

	Tamaño nuclear	Contorno nuclear	Nucleolo
<b>Grado 1</b>	10 micras	regular	ausente
<b>Grado 2</b>	15 micras	algo irregular	visible a 400x
<b>Grado 3</b>	20 micras	irregular	visible a 100x
<b>Grado 4</b>	20 o más micras	irregular lobulado	visible con facilidad

Desde 1982 numerosos estudios y publicaciones han validado el grado histológico como factor pronóstico independiente, aunque con limitaciones.

La clasificación de Fuhrman ha sido empleada por la mayoría de los patólogos a escala mundial desde su creación, aunque este sistema presenta como el resto de sistemas sus ventajas e inconvenientes, y por ello ha sido objeto de controversia (205, 206).

El grado Fuhrman, a simple vista, parece fácil de aplicar, pero las limitaciones comienzan porque no hay un consenso sobre la significación pronóstica de cada uno de los diferentes valores del grado. En un hipotético sistema de gradación ideal, cada grado identificaría un grupo de pacientes con un pronóstico significativamente diferente del resto de los grados. Además las diferencias en la supervivencia específica en función del grado tumoral, se establecerían con una variación continua, más que como varios grados agrupados (206).

Diferentes autores encuentran distintos puntos de corte en la relación supervivencia y grado nuclear. En el trabajo inicial de Fuhrman y cols, no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los grados 1 y 2. Solo se obtuvo una significación pronóstica del grado, cuando se agruparon los grados 2 y 3, obteniéndose tres grupos, grado 1, grado 2 y 3, y grado 4. Se concluyó que, los pacientes con grado 1 morían menos que los pacientes con grados 2 o mayores (210).

Medeiros y cols en 1988, analizan una serie de 121 pacientes, llegando a la conclusión de que no existen diferencias en la supervivencia entre los grados 1 y 2. El punto de corte para establecer diferencias en la supervivencia lo obtienen entre el grado 2 y 3, tras agrupar 1 con 2 y compararlo con 3 y 4 agrupados. Estos mismos autores, analizando una serie de 82 CCR en estadio I, no encuentran diferencias en la supervivencia entre los grados 1 y 2 o entre los 3 y 4 (211, 212).

Selli y cols, en 1983 encuentran una diferencia en la supervivencia de los pacientes, cuando comparan los de bajo grado (1 y 2), con los de alto grado (3 y 4) **(213)**.

Grignon y cols, realizan dos estudios de pacientes; el primero con 103 casos de cáncer renal de todos los estadios, no encontrando diferencias en la supervivencia de los pacientes con grado 1 y 2. En el segundo estudio, con 55 pacientes en estadio I, las diferencias en la supervivencia específica se localizan entre los grados 3 y 4 **(214, 215)**.

Steinbach y cols, en 1994, en una serie de 133 pacientes con infiltración de grasa perirrenal (estadio T3a), solo observan diferencias significativas en la supervivencia entre los grados 2 y 3 **(216)**.

Bretheau y cols, en 1995 con una serie de 190 pacientes en un estudio retrospectivo, observan una excelente significación estadística del grado Fuhrman como factor pronóstico. Cuando analizan las curvas de supervivencia en función del grado, obtienen una diferencia estadística significativa, agrupando los grados 1 y 2, y comparándolos con el agrupamiento de los grados 3 y 4 **(217)**.

Ficarra y cols, en una serie de 333 CCR en todos los estadios, no obtienen diferencias significativas en la supervivencia entre los grados 1 y 2, aunque sí entre los restantes grados **(218)**.

Minervini y cols. analizan el valor pronóstico de una serie de pacientes afectados de carcinoma renal pT1 y pT2. Cuando comparan la supervivencia de la serie en función del estadio y grado, comprueban que, en estadio pT1, no se aprecian diferencias significativas entre la agrupación de los grados 1 y 2 y la de los grados 3 y 4. Sin embargo en el estadio pT2, el grado nuclear Fuhrman es un factor pronóstico, apreciándose un descenso notable en la supervivencia de los pacientes afectados de grado 3 y 4 comparado con los de bajo grado 1 y 2 **(219)**.

La razón de estas diferencias en el análisis del grado Fuhrman como factor pronóstico, podría deberse a la baja reproducibilidad, por una pobre concordancia entre observadores **(205, 206)**.

Lanigan y cols. realizan un análisis de las variaciones entre distintos observadores en la gradación del carcinoma renal de 4 sistemas distintos. En este estudio el sistema de Fuhrman obtiene valores menores de concordancia Kappa que otros sistemas y por lo tanto menor reproducibilidad **(220)**.

En otro trabajo, se analizaron las variaciones entre un grupo de expertos patólogos en la gradación mediante el sistema de Fuhrman. Los valores del índice estadístico Kappa, mostraron una concordancia entre justa y moderada, por lo que los autores concluyeron que el sistema Fuhrman era suficientemente reproducible. A si mismo sugerían que para mejorar la reproducibilidad debería definirse mejor la importancia del nucleolo, el papel relativo asignado a otros hallazgos nucleares y el grado de la peor zona **(221)**. El tamaño del núcleo y del nucleolo, en apariencia un parámetro objetivo, resulta ser bastante subjetivo, al depender de la observación y experiencia del patólogo **(206, 220)**.

Otros factores que podrían explicar la discordancia entre resultados, están en relación con los efectos de la fijación. Una deficiente técnica en la fijación de los tejidos, así como diferencias en las soluciones fijadoras y los distintos protocolos de fijación pueden hacer que las características morfológicas del núcleo y del nucleolo se vean alteradas.

La mayoría de los carcinomas renales están compuestos por una mezcla de células con diferente grado de atipia y grado nuclear. El sistema de Fuhrman basa su gradación en la zona más atípica. En el análisis de la pieza, no suele ser difícil para el patólogo, la zona de mayor grado histológico del grupo de células con grado más frecuente. Lo que el sistema Fuhrman y el resto de sistemas no especifican es el porcentaje mínimo de células con grado más alto que es necesario para definir el verdadero grado **(206)**.

Otra crítica posible a los estudios sobre el grado histológico es que en la mayoría de ellos se incluían diferentes tipos de carcinoma renal. Serían necesarios nuevos estudios que analizaran por separado las distintas variedades de carcinoma renal, confirmados no solo por el estudio histológico convencional, sino con la ayuda complementaria de la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica y la citogenética. Lógicamente, los estudios que incluían oncocitomas, hoy en día considerados neoplasias benignas, tendrían unas menores tasas de mortalidad **(206)**.

La UICC y la AJCC, en su reunión de 1997, acordaron por consenso los siguientes puntos:

-El sistema de grados, en manos de patólogos expertos es útil para predecir la supervivencia postnefrectomía en los pacientes con bajo estadio.

-Consideran que la principal limitación es la reproductibilidad y que el problema más importante consiste en el reconocimiento del nucleolo y la estimación de su tamaño, sobre todo en tejidos con fijaciones deficientes o con una mala técnica histológica. Un sistema basado en tres grados podría mejorar este problema, ya que quizás disminuiría las variaciones entre diferentes observadores. Se recomendó a quienes utilicen el sistema Fuhrman que agrupen a los pacientes del grado 1 y 2, en una misma categoría.

-El sistema de grados basado en las características nucleares es mejor indicador pronóstico que otros sistemas de gradación, de acuerdo con la experiencia y las evidencias que sugiere la literatura.

-El grado nuclear debería ser basado en la peor área identificada de la enfermedad. Debería ser definido cual sería el tamaño necesario de la peor área.

-El grado nuclear tiene valor pronóstico en carcinomas renales de células claras y en carcinomas papilares. No está bien establecido, su valor en el carcinoma renal cromóforo, aunque es razonable gradar este tipo de tumor en estudios clinicopatológicos.

-La determinación del grado es siempre un ejercicio subjetivo. La incorporación de parámetros adicionales morfológicos como el número o la presencia de mitosis podría ayudar a perfeccionar el sistema de gradación. El desarrollo de un índice que combine el grado nuclear con otros parámetros más objetivos, como marcadores de proliferación y el análisis de morfometría nuclear, debería ser objeto de futuras investigaciones (222).

### **3-1-1-3 Subtipos histológicos del carcinoma renal.**

En la última década, la clasificación del carcinoma de células renales ha sido objeto de numerosos estudios. Fundamentalmente, a raíz de los resultados de diversos trabajos que sugerían que los distintos tipos de carcinoma renal estaban asociados con anomalías cromosómicas específicas y que podían corresponder a diferentes entidades clinico-patológicas (47, 49, 50).

En 1997, se llegó a la actual clasificación de consenso, bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud, la UICC, la AJCC y otras organizaciones europeas y americanas (52, 53).

A la nueva clasificación histopatológica se incorporaron los resultados de diferentes trabajos de investigación en genética. El adenoma metanéfrico, el oncocitoma y el adenoma papilar se aceptan como tumores benignos, que deben diferenciarse del carcinoma de células renales (CCR). Las variedades más frecuentes del CCR son el subtipo células claras, seguido del papilar, cromóforo y de los conductos colectores. El carcinoma de células granulares y el sarcomatoide dejan de considerarse una variedad de CCR con entidad propia.

A pesar de la existencia de cambios genéticos específicos entre los distintos subtipos histológicos, no se ha establecido de manera definitiva el significado pronóstico de cada uno de estos.

La ausencia de una clasificación histológica consistente hasta 1997, que dificultaba la comparación de diferentes trabajos clínicos y el estudio de diferentes factores clínicos, morfométricos o moleculares sin diferenciarlos en función de los distintos subtipos histológicos son las principales causas que han impedido un adecuado conocimiento del impacto de los tipos histológicos en la supervivencia (189, 223).

Desde 1997, varios estudios clínicos han publicado el análisis retrospectivo del significado pronóstico de la actual clasificación del CCR (189, 223, 224, 225).



El carcinoma renal de células claras es la variedad de carcinoma renal más frecuente y con un pronóstico claramente más desfavorable. Con diseminación metastásica entre el 27,4 y el 38,1% de los casos **(223)**. Diferentes trabajos han debatido si el carcinoma papilar renal es de pronóstico mejor o similar al carcinoma de células claras. Aunque la mayoría de los trabajos demuestran en el análisis univariante una mejor supervivencia de la variedad papilar respecto al convencional **(223, 224)**, Moch y cols. **(189)**, en una revisión reciente no encuentra diferencias significativas, y consideran que si en otras series se ajustara la supervivencia con el grado histológico tampoco se demostrarían. Estos autores recomiendan utilizar la subclasificación de los carcinomas papilares propuesta por Delahunt y Eble **(64)**, ya que existe una diferencia notable en la supervivencia del tipo 1 (basófilo) respecto al tipo 2 (eosinófilo), y además esta subclasificación esta apoyada por estudios que demuestran diferencias en el análisis genético entre las dos variedades **(65, 226)**.

El carcinoma renal cromóforo, que representa menos del 10% de los carcinomas renales, tendría un claro pronóstico más favorable que el carcinoma convencional, aunque aproximadamente un 4 a 7%, desarrollarían metástasis.

El carcinoma de los conductos colectores ha sido considerado clásicamente la variedad de carcinoma renal de peor pronóstico, con un desarrollo de metástasis o recurrencia de aproximadamente el 50% y con una mortalidad del 67% a los 2 años tras el diagnóstico **(223)**.

La clasificación actual del carcinoma renal incluye la variedad de carcinoma renal inclasificable, que representa alrededor del 3%, según distintas series y que no sería una entidad clinico-patológica definida. Zisman y cols, analizan en una publicación reciente el significado biológico y el valor pronóstico de esta variedad histológica **(227)**. En su serie, el 90% de los pacientes debutan con afectación ganglionar o metástasis a distancia. Consideran al igual que Amin y cols. **(222)**, que este subtipo de carcinoma renal es la variedad con más agresividad y peor comportamiento biológico.

En resumen, el carcinoma convencional sería la variedad con peor pronóstico (exceptuando las variedades de los ductos colectores e inclasificable), respecto al carcinoma papilar basófilo y el carcinoma cromóforo.

Algunos autores consideran que los distintos subtipos histológicos del carcinoma renal, según la actual clasificación, presentan un comportamiento clínico diferente e incluso presentan distinto patrón metastásico **(225)**. Sin embargo, estadísticamente, en diferentes análisis multivariantes, cuando se asocian en el análisis el estadio tumoral y el grado histológico, no es posible demostrar diferencias estadísticas en la supervivencia en función del subtipo histológico. Para algunos autores esta situación podría explicarse porque algunas variedades de carcinoma renal, debido a su baja

---

frecuencia de aparición, no estarían representadas por un adecuado número de casos en todas las series (225).

El carcinoma renal sarcomatoide había sido considerado un subtipo histológico con entidad propia en anteriores clasificaciones. En la actual clasificación, deja de considerarse como tal y pasa a ser considerado una transformación o desdiferenciación de alto grado a partir de cualquier subtipo de carcinoma renal. Según de Peralta-Venturina y cols., los subtipos histológicos que presentan componentes sarcomatoides con más frecuencia son el carcinoma de los conductos colectores (29%) y el carcinoma renal inclasificable (11%). El carcinoma renal cromóforo presenta un componente sarcomatoide en un 9%, seguido del carcinoma renal convencional (8%) y del carcinoma papilar (3%). La presencia de componente sarcomatoide disminuye considerablemente la supervivencia específica, comparado con la ausencia de componente sarcomatoide, 22% versus 79% de supervivencia a los cinco años de seguimiento, respectivamente. El subtipo histológico de carcinoma renal y el tipo de componente sarcomatoide no afectarían de manera definitiva a la supervivencia final (228).

#### **3-1-1-4 Morfometría nuclear**

La relativa subjetividad del grado histológico provocada por la variabilidad entre observadores y la falta de uniformidad en la correlación de los diferentes sistemas de gradación histológica con la supervivencia en el CRR fomentaron el desarrollo de la morfometría nuclear mediante microscopía óptica. Los trabajos de morfometría nuclear o cariometría (de *Karyo*: núcleo), se han basado en medir determinados parámetros específicos nucleares: área, perímetro, diámetro, volumen, índice de circunferencialidad, factor de regularidad, el factor de elipsoidad o el factor de elongación del núcleo, entre otros. El estudio de dichos parámetros permite obtener medidas cuantitativas que han sido analizadas como factores pronósticos (16).

La estereología y la morfometría son dos términos utilizados en ocasiones de forma intercambiable. Estrictamente la estereología es el estudio de las relaciones matemáticas entre estructuras tridimensionales y su representación sobre tejidos en dos dimensiones, mientras la morfometría se refiere a la medición de estructuras utilizando métodos de estereología (229).

Para evitar la falta de reproductibilidad entre observadores como factor de confusión, se diseñaron diferentes métodos informáticos que permiten realizar procesos, como la digitalización de imágenes de forma semiautomática, para su posterior cuantificación.

La UICC y el AJCC, en su reunión de consenso sobre factores pronósticos del CRR en 1997, consideraron el uso de la morfometría de gran interés, ya que podría ayudar a predecir el riesgo de recidiva tumoral **(179)**.

Diferentes trabajos y publicaciones han demostrado de una manera más o menos uniforme la validez de los parámetros morfométricos como factor pronóstico significativo. De los diferentes parámetros estudiados, el área nuclear de las células tumorales se ha correlacionado significativamente con el pronóstico del paciente. Gilchrist y cols, en 1984, relacionan la presencia de núcleos grandes con una disminución en la supervivencia **(230)**. Tosi y cols (1986) **(231)**, demuestran la utilidad de la morfometría nuclear como factor pronóstico en un estudio con 41 casos. Obtuvieron un valor de corte en el área nuclear de  $32 \mu\text{m}^2$  que se relacionaba de forma significativa con el pronóstico en tumores en estadio I. Bibbo y cols, en un estudio similar en 1987, observaron que los pacientes con tumores con áreas nucleares de 39 y  $57 \mu\text{m}^2$ , sobrevivían más o menos de 5 años respectivamente **(232)**. Gutiérrez y cols, en 1992, tras analizar varios factores morfométricos mediante análisis de regresión múltiple, demuestran que el área nuclear es el factor que mejor se relaciona con el pronóstico de manera significativa. Utilizando como punto de corte un área de  $35 \mu\text{m}^2$ , consiguen dividir la población en dos grupos con diferente pronóstico en cada estadio de Robson, excepto en el estadio IV **(233)**. Ruiz-Cerdá en 1995, en un estudio con 159 carcinomas renales, observa que el área nuclear es el mejor parámetro morfométrico para predecir la supervivencia, aunque la utilidad como factor pronóstico independiente solo se obtiene en estadio T1-2 N0 M0 **(234)**. Nativ y cols, en 1996 **(235)**, al igual que Eskelinen y cols, en 1993 **(236)**, comparan la utilidad de la morfometría nuclear como factor pronóstico con el grado en tumores en estadio T1 y T2. Ambos obtienen una asociación significativa entre los valores morfométricos y el grado nuclear. En el trabajo de Nativ y cols, el área nuclear combinada con el factor de elongación nuclear es un factor pronóstico superior al grado histológico. Estos mismos autores, en 1998, sobre una serie de 40 tumores renales, comprueban que la morfometría nuclear representada como el factor de regularidad nuclear en asociación al área nuclear, permite establecer el riesgo de metástasis en el 85% de los casos **(237)**. En una reciente publicación Özer y cols., sobre una serie de 65 pacientes, establecen que diferentes parámetros morfométricos, principalmente el área nuclear, se correlacionan significativamente con factores clinicopatológicos, sin embargo en análisis multivariante no se comportan como factores pronósticos independientes **(238)**. Otras mediciones del tamaño nuclear, como el diámetro nuclear máximo, han demostrado ser variables pronósticas independientes, aunque el resultado de las diferentes publicaciones es menos uniforme que con el área nuclear **(239)**.

Las descripciones de la forma nuclear, mediante morfometría nuclear, han sido relacionadas como factor pronóstico en un menor número de publicaciones. Murphy y cols, en 1990, realizan un estudio en dos grupos de 10 pacientes cada uno, con similares características clínico, pero con diferente pronóstico. El área nuclear, el perímetro nuclear así como el factor de circunferencialidad nuclear no permitieron diferenciar los dos grupos de pacientes. Sin embargo los valores de convexidad y los diferentes descriptores de elipsoidad lograron asignar un pronóstico adecuado a 19 de 20 pacientes **(240)**. En la misma línea los trabajos de Pound y cols. **(241)**, y Carducci y cols. **(242)**, demuestran que el rango de elipsoidad es un factor pronóstico independiente y consideran que este parámetro es mejor predictor que el área nuclear.

Otra línea de trabajo que han seguido algunos estudios se basa en la utilización de los procedimientos estereológicos para obtener el volumen del núcleo a partir de la medición de dos dimensiones. Fujikawa y Soda, del mismo grupo de investigación, demuestran en dos publicaciones que el volumen nuclear es un mejor factor pronóstico que el grado histológico. A su vez consideran que este parámetro es un factor pronóstico independiente que se correlaciona adecuadamente con la supervivencia **(243, 244)**. Yorukoglu y cols. en una publicación en la misma línea, estiman que el valor del volumen nuclear se relaciona adecuadamente con el grado histológico pero no es útil para predecir el curso de la enfermedad **(245)**.

Varios autores consideran que la utilización de más de un valor morfométrico en un mismo caso, podría ayudar a definir de una manera más exacta el pronóstico de los pacientes. Basan esta opinión en que es difícil definir puntos exactos de corte en los resultados de las mediciones morfométricas, y a su vez, que las alteraciones morfológicas que presentan las células tumorales forman parte de un continuo de anomalías que se van incrementando a medida que aumenta el grado nuclear, y se corresponderían con los diferentes valores morfométricos. Por lo tanto, sería de mayor utilidad expresar las mediciones morfométricas de manera combinada en una escala de valores continuos, para definir mejor el pronóstico **(232, 235, 246, 247)**.

Otra de las conclusiones a la que llegan algunos autores es que los valores morfométricos se relacionan mejor con el grado histológico expresado en un sistema de tres grados, en lugar de los cuatro grados del sistema Fuhrman **(246)**. No obstante la utilización de este sistema, forma parte de las recomendaciones que la UICC y la AJCC, realizaron en 1997 **(223)**.

La morfometría y la estereología basan sus mediciones en el estudio de tejidos a través de microscopía óptica, para ampliar la imagen y procesarla para su posterior análisis mediante

sistemas informáticos. Los tejidos deben ser procesados previamente mediante sistemas de fijación y tinción. De manera similar a lo que sucede con la valoración del grado histológico, esto puede implicar, sesgos o errores que en ocasiones dificultan la comparación de diferentes estudios. El proceso no uniforme de corte de los tejidos y la diferencia en las técnicas de fijación y de tinción pueden ocasionar artefactos que afecten a la valoración de las muestras. La forma celular y nuclear se puede alterar, haciendo que estructuras como el núcleo y su cromatina desaparezcan o den un aspecto muy distinto al original del tumor (247). Otro de los posibles errores o sesgos que puede implicar la morfometría, a la hora de comparar resultados, son las diferencias en el poder de resolución o la escala a la que se analizan los tejidos, ya que determinadas estructuras deben valorarse en el límite de la resolución del microscopio óptico. El hecho de que algunos trabajos utilicen para su análisis áreas tumorales tomadas al azar, frente a otros que seleccionan la zona tumoral más indiferenciada, puede hacer también difícil comparar los diferentes resultados (248). En diversos trabajos de morfometría nuclear se hace referencia a algunos de estos posibles sesgos, considerándose que se minimiza el riesgo de error con un número suficiente de mediciones para cada muestra tumoral (231).

Otros aspectos importantes que deberían de tomarse en cuenta en el diseño de un estudio de morfometría y que no todos los trabajos cumplen son:

- El mínimo de casos de cada categoría que es necesario analizar para obtener resultados valorables.

- El mínimo número de mediciones de la estructura escogida que hay que llevar a cabo en cada caso.

- Las características específicas de cada microscopio y el sistema de análisis de imagen empleado.

- Los criterios de medición empleados así como los criterios de selección de estructuras celulares, por ejemplo, la medición exclusiva de estructuras viables y no de células necróticas, apoptóticas o parcialmente degeneradas.

- Determinar con criterios adecuados los puntos de corte empleados para dividir a la población.

- Considerar la posible variabilidad intra e inter tumoral ligada a algunos de los parámetros anteriores.

Teniendo en cuenta estos aspectos, la posibilidad de obtener mediciones discretamente reproducibles supone una clara mejora respecto a la observación microscópica simple.

### **3-1-2 FACTORES BIOMOLECULARES**

#### **3-1-2-1 Ploidía tumoral**

El contenido de DNA (ploidía) en las células tumorales ha sido objeto de numerosos estudios, con el fin de determinar su valor pronóstico en el carcinoma renal. La desviación del patrón normal de diploidía en el cáncer, es una evidencia de inestabilidad genómica que puede dar lugar a la generación de clones de células tumorales con una supervivencia anormalmente aumentada y con capacidad metastásica.

Las determinaciones del contenido de DNA se pueden realizar mediante citometría de flujo sobre tejido parafinado, o mediante análisis de imagen con métodos morfométricos, tras tinción del núcleo con la técnica de Feulgen.

Diversos estudios han relacionado la aneuploidía (contenido anormal de DNA) como factor pronóstico en los pacientes afectos de carcinoma renal **(249, 250, 251, 252, 253, 254)**. En la mayoría de estos trabajos, se observa una relación de estadios más avanzados y grados nucleares elevados con un mayor porcentaje de células aneuploides. Sin embargo, esta relación no está totalmente aclarada, y así, en varios trabajos no se consigue demostrar una asociación significativa entre el contenido de DNA celular y la supervivencia o los factores pronósticos clásicos (estadio y grado) del carcinoma renal **(255, 256, 257)**.

Los estudios publicados son difícilmente comparables debido, fundamentalmente, a que varios de ellos evalúan un número pequeño de pacientes, y no realizan análisis multifactorial en el que se incluya el grado y el estadio tumoral. Otra de las causas de algunos resultados contradictorios podría ser la heterogeneidad de los carcinomas renales y se requiere por tanto tomar numerosas muestras para optimizar la técnica **(258, 254)**.

Dos estudios muy recientes con series largas de pacientes, en los que se toman varias muestras de tejido en cada tumor y se realiza análisis multivariante con el grado, el estadio y el tamaño tumoral, obtienen que el contenido de DNA es un factor pronóstico en el CCR **(253, 254)**.

Algunos autores han propuesto utilizar modelos predictivos que incluyan el estadio, grado y ploidía del DNA para identificar el grupo de pacientes con peor pronóstico **(252)**. La conclusión a la que se llega tras examinar la literatura y con de acuerdo la UICC, es que son necesarios estudios con un gran número de pacientes, seguimiento prolongado y estratificación por estadio y grado para poder evaluar la significación pronóstica real de estos parámetros.

### **3-1-2-2 Marcadores de proliferación celular.**

Uno de los intereses de los estudios histopatológicos consiste en reconocer la capacidad proliferativa de las células tumorales. El conocimiento de la fracción de células en fase de replicación podría determinar que tumores tienen peor pronóstico y sería de gran utilidad para establecer la terapéutica más adecuada y el seguimiento de cada caso.

Tras una primera fase histórica, en la que se determinaba la tasa de células en proliferación mediante nucleótidos marcados, citometría de flujo o cuantificación de las regiones organizadoras del nucleolo (AgNORs), se reconocieron antígenos específicos de determinadas fases del ciclo celular como el antígeno nuclear de proliferación celular PCNA (que identifica las fases G1 y S), y Ki-67 (MIB 1) propio de las fases G2 y M.

Las regiones organizadoras del nucleolo (NOR), son asas de DNA cromosómico que codifican RNA ribosómico, a las que se unen unas proteínas que se tiñen con tinciones de plata (Ag). El número de AgNORs está aumentado en las células malignas y son una medida indirecta de la duración de la interfase celular (259). Estas regiones se han relacionado con el grado tumoral (260, 261) y se han mostrado como un factor pronóstico independiente en análisis multivariante (262, 263). En una reciente publicación de 138 tumores órgano-confinados, se determinó que las AgNORs, se relacionaban en el análisis univariante con el grado y la supervivencia. Sin embargo, en el análisis multivariante, este parámetro no se comportaba como factor pronóstico independiente (195). En el trabajo de Tannapfel y cols, se llegan a las mismas conclusiones. Actualmente, las AgNORs no pueden considerarse como un factor pronóstico independiente (261).

El PCNA es una proteína sintetizada en las fases G1 y S del ciclo celular. La determinación inmunohistoquímica de este antígeno proporciona un índice de la actividad proliferativa del tumor (203, 259). En varios estudios se ha demostrado una asociación con el grado tumoral (261, 262), que sin embargo no se repite en otros trabajos (264). En diversos estudios, se encuentra una asociación con el intervalo libre de enfermedad y con la supervivencia (261, 262, 264).

Ki-67 es un anticuerpo monoclonal que tiñe específicamente un antígeno de proliferación de las células tumorales. Al igual que el PCNA, el porcentaje de positividad de Ki-67 refleja la actividad proliferativa del tumor, en concreto, la proporción de células en fase proliferativa. Diversos trabajos han relacionado la expresión de este anticuerpo con el estadio y el grado tumoral (261, 203, 259). En diferentes estudios, Ki-67 y el clon MIB-I, se han relacionado como predictores de supervivencia o como factores pronósticos independientes (203, 259).

Aunque estos marcadores de proliferación celular se muestran en varias publicaciones como factores pronósticos, no todos los autores obtienen resultados similares (251, 265). Estas diferencias han sido atribuidas a la posible interacción entre distintos marcadores, a las diferencias metodológicas o al bajo número de casos tumorales incluidos en muchos de los estudios (259).

Al igual que en la ploidia del DNA, la UICC considera, que se necesitan estudios con mayor número de pacientes, mayor seguimiento y análisis multivariante para poder evaluar la significación pronóstica de los marcadores de proliferación celular.

### **3-1-2-3 Marcadores relacionados con la apoptosis celular.**

La apoptosis o muerte celular programada representa la vía por la que las células, después de un número determinado de duplicaciones, o debido a daños en su material genético, son eliminadas de manera fisiológica. Los marcadores implicados en la apoptosis que se han relacionado como factores pronósticos en el CCR son la p53, la bcl-2 y la proteína p21.

La proteína p53 es codificada por el gen localizado en el cromosoma 17 y localizado en la banda p 13.1. Este gen supresor está implicado en la génesis de numerosos tipos de cáncer en humanos. Su mutación implica el acúmulo de una proteína p53 alterada, que presenta una vida media más larga que la nativa y que no puede efectuar de manera adecuada sus funciones de control de la apoptosis y del ciclo celular. Tanto la sobreexpresión de p53 en el carcinoma renal, como su implicación como factor pronóstico es controvertido (259). Varios autores, en diferentes trabajos, refieren una expresión infrecuente de p53 en CCR que varía entre el 0 y el 4% (266, 267). Otros autores, sin embargo, encuentran una mayor expresión pero no obtienen ninguna relación con la supervivencia o el estadio clínico (268, 269). En algunas series, la sobreexpresión inmunohistoquímica de p53 se ha relacionado significativamente con el estadio tumoral o el grado (270, 271). Algunos autores encuentran que la expresión de p53 es un factor pronóstico independiente (270, 272).

El gen Bcl-2 (B cell lymphoma/Leukemia 2), es un protooncogén localizado en el cromosoma 18q21 que codifica una proteína de la membrana mitocondrial, cuya función principal es inhibir la apoptosis. La traslocación t(14;18), que suele ocasionar sobreexpresión de Bcl-2, se ha asociado con un aumento en la supervivencia celular al inhibir la apoptosis celular. El papel específico de la bcl-2 en el carcinoma renal, está aun por aclarar. Varios trabajos demuestran un aumento de la expresión de Bcl-2 en distintos subtipos de carcinoma renal (273, 274), con un predominio en los carcinomas papilares (275). La expresión de Bcl-2 ha sido relacionada con el grado histológico en un único trabajo (267), aunque no con otros factores pronósticos (259, 267, 275). Se ha demostrado que no existe ninguna relación entre la expresión de bcl-2 y el índice de proliferación medido



mediante Ki-67 o el índice apoptótico obtenido por el método de TUNEL (276). Aunque parece que existe una sobreexpresión de Bcl-2 en el carcinoma renal que implicaría un cierto papel en los mecanismos patogénicos de este tumor, la utilidad como factor pronóstico esta aún por demostrar.

#### **3-1-2-4 Angiogénesis**

El carcinoma renal, al igual que otros tumores sólidos, depende del proceso de angiogénesis para su crecimiento y desarrollo de metástasis. El CCR es un tumor con abundante componente vascular. La densidad de microvasos (vasos capilares) en el tejido tumoral se ha relacionado con el pronóstico en el CCR. Yoshino y cols., al igual que Delahunt y cols., encuentran una relación significativa entre la densidad de microvasos y la supervivencia de los pacientes (277, 278). MacLennan y Bostwick, no obtienen sin embargo, ninguna asociación significativa entre la densidad de microvasos y el pronóstico de los pacientes afectados de carcinoma renal (279). Nativ y cols, no obtienen ninguna asociación entre los factores pronósticos clásicos del carcinoma renal, sin embargo en el análisis multivariante la densidad de microvasos se comporta como un factor pronóstico independiente (280). Sin duda es necesario mayor cantidad de estudios con series más amplias y con criterios de medición más homogéneos para poder definir este factor como un marcador pronóstico independiente.

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) participan directamente en el proceso de angiogénesis. Se ha comprobado que los niveles en plasma están aumentados en los pacientes afectados de CCR. Además estos niveles se correlacionan con el grado histológico y el estadio, hallándose más elevados en los pacientes afectados de metástasis que en los no metastásicos (281).

#### **3-1-2-5 Moléculas de adhesión celular y proteasas**

La alteración del mecanismo de adhesión intercelular, la producción de proteasas y la degradación celular participan en el fenómeno de invasión tumoral y el desarrollo de metástasis (282).

Las caderinas son las principales moléculas de adhesión epitelial, y la pérdida de sus funciones normales se ha relacionado en algunos trabajos con el pronóstico de los pacientes afectados de CCR y con la progresión tumoral.

La pérdida de expresión de E-Cadherina se ha asociado con la progresión en el CCR (283).

Alfa-Catenina es una proteína citoplasmática que modula la función de las caderinas. La reducción de la expresión inmunohistoquímica de alfa-catenina se correlaciona con una disminución de la supervivencia **(282)**.

CD44 es una glicoproteína transmembrana que reconoce moléculas extracelulares de ácido hialurónico. CD44 tiene varias isoformas de unión, CD44 v3 y v6, además de la forma estándar CD44s. En un trabajo efectuado por Gilcrease y cols, se demostró una correlación significativa entre la expresión de CD44s, el grado Fuhrman y la progresión y recurrencia tumoral, aunque no se comportaba como un factor pronóstico independiente. Se demostró, en cambio, que CD44 v3 y v6 no tienen significado pronóstico **(284)**.

La U-PA o uroquinasa activadora del plasminógeno podría jugar cierto papel tanto en los fenómenos de invasión como de metástasis. Además, el receptor de la U-PA y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) han sido implicados en la degradación tisular mediada por plasmina. Se ha correlacionado un incremento en la expresión de U-PA con la invasión de la grasa perirrenal y el desarrollo de metástasis a distancia **(285)**. La activación de PAI-1, un inhibidor del activador del plasminógeno localizado en la mucosa de las células endoteliales de los vasos tumorales, protege los tejidos y los vasos tumorales de la degradación. El incremento en los niveles de PAI-1 se ha correlacionado con el desarrollo de metástasis después de la nefrectomía, y con un pronóstico desfavorable **(281, 284)**.

Otras moléculas relacionadas con el pronóstico en el carcinoma de células renales son la catepsina L, una proteasa de degradación de la membrana celular y la proteína nm23, que se asocia con microtúbulos y filamentos necesarios para la división celular **(282)**.

### **3-1-2-6 Factores de crecimiento**

Los factores de crecimiento modulan de manera regulada el crecimiento y la proliferación celular. En las células tumorales, un crecimiento incontrolado puede deberse a una estimulación excesiva de determinados factores de crecimiento o a un inadecuado mecanismo de control negativo **(282)**. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformador alfa (TGF- $\alpha$ ) estimulan el crecimiento de las células del CCR a través de receptores del EGF **(286)**. La sobreexpresión del receptor EGF, se ha asociado con un elevado índice proliferativo y con un peor pronóstico **(287)**. A su vez otro trabajo relaciona una supervivencia prolongada de los pacientes con ausencia del receptor del EGF en las células tumorales **(288)**.

El TGF-  $\beta$ 1 es un potente inhibidor de las células epiteliales renales, que se sobreexpresa en el CCR. Además se ha comprobado la sobreexpresión de sus receptores en dichas células. Sin embargo, cuando se intenta la inhibición celular añadiendo TGF-  $\beta$ 1 exógeno en cultivos se ha comprobado una resistencia de más del 50% de las líneas celulares. Este fenómeno se explica por un mecanismo de escape de los sistemas normales de regulación del TGF-  $\beta$ 1 y se ha asociado como un factor pronóstico en el CCR **(289)**.

### **3-1-2-7 Marcadores genéticos.**

Las alteraciones genéticas han sido objeto de numerosos estudios. Sin embargo es complicado interpretar el significado clínico de las mismas debido a que es difícil diferenciar los cambios cromosómicos del proceso de iniciación y progresión tumoral de los que se producen secundariamente al crecimiento tumoral **(203)**. Además, es muy difícil distinguir entre aquellas alteraciones cromosómicas relevantes en el proceso patogénico tumoral y aquellas que representan simplemente anomalías colaterales, fruto de una inestabilidad cromosómica pero sin implicaciones directas en la génesis del tumor.

Varias alteraciones genéticas han sido relacionadas con el estadio, el grado tumoral o la supervivencia de los pacientes afectados de CCR **(282)**.

Bugert y Kovacs demostraron que la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 8p, 9q y 14q se asociaban con CCR y eran propias de estadios altos **(290)**.

Moch y cols. analizaron, en un estudio sobre tumores en estadio T3 no metastásicos, que la delección del cromosoma 9p tenía significado pronóstico. A su vez, comprobaron, que la delección del 3p, la alteración más frecuente hallada en el CCR, no tenía significado pronóstico **(291)**.

La UICC y el AJCC, en sus recomendaciones generales, consideran que es fundamental conocer el papel que las alteraciones genéticas específicas juegan como factores pronósticos. Además, consideran la necesidad de nuevas líneas de investigación para el mejor conocimiento de la génesis del carcinoma renal **(291)**.

**4- EL NUCLEOLO. FUNCION CELULAR Y RELACION CON LA**  
**BIOLOGIA TUMORAL.**



## **4- EL NUCLEOLO. FUNCION CELULAR Y RELACION CON LA BIOLOGIA TUMORAL.**

### **4-1 Arquitectura y función nucleolar.**

El nucleolo es una unidad funcional y estructural bien definida, que carece de membrana y se localiza en el interior del núcleo celular. Debido a su alta densidad, fue uno de los primeros compartimentos subcelulares descubierto en el siglo XIX por los microscopistas. Posteriormente, el desarrollo de las técnicas histológicas de tinción reveló que la composición química del nucleolo era distinta del espacio que le rodea, el nucleoplasma. La aparición del microscopio electrónico permitió conocer con mayor detalle su estructura fina y sus variaciones funcionales. Hacia la mitad de los años 60, se descubrió su participación en la síntesis del RNA ribosomal **(293, 294)**.

El nucleolo está formado por tres componentes: los centros fibrilares, el componente fibrilar denso y el componente granular. Cada componente juega un papel diferente en el proceso de formación de ribosomas. Los centros fibrilares están compuestos por cientos de copias de genes codificadores de RNA ribosómico, colocados en localizaciones cromosómicas denominadas regiones organizadoras nucleolares (NORs). La génesis de RNA ribosómico comprende una serie de procesos complejos, la mayoría de los cuales se producirían en el componente fibrilar denso. Está bien establecido que el proceso inicial pre-rRNA reside en el componente fibrilar, mientras que el proceso final tendría lugar en el componente granular, donde aparecen partículas pre-ribosomales en diferentes estados de maduración. Finalmente las partículas pre-ribosomales son trasladadas al citoplasma a través de poros nucleares **(293, 295, 296)**.

El nucleolo varía en apariencia, dependiendo del tipo celular. En animales y plantas, es una estructura muy dinámica con una gran variación de su forma y tamaño en función de la actividad de la célula. En células con gran actividad, el nucleolo es grande. En contraste, células quiescentes o con inactivación nucleolar por parada de la actividad transcripcional, presentan nucleolos pequeños y compactos, en que los distintos componentes tienden a segregarse a zonas vecinas. El nucleolo de los organismos pluricelulares se desensambla durante la mitosis y varias proteínas nucleolares abandonan la estructura en un orden progresivo. El componente granular desaparece inicialmente seguido del componente fibrilar denso. Simultáneamente las NORs, comienzan a ser visibles en los cromosomas. Al final de la mitosis, unas pequeñas estructuras redondeadas llamadas cuerpos pre-nucleolares (PNBs) aparecen en el nuevo núcleo formado, antes del comienzo de la transcripción. La iniciación de la transcripción por la RNA-polimerasa I es la señal de inicio para el agrupamiento de PNBs con las NORs para formar el nucleolo completo **(293, 294)**.

En los últimos cuatro años, se han comenzado a conocer procesos de regulación celular relacionados con factores provenientes del nucleolo. Aunque el mecanismo directo de relación entre ciclo celular y nucleolo no está todavía bien establecido, varios trabajos describen la presencia de factores de crecimiento mitogénicos en el nucleolo, así como proteínas relacionadas con factores de crecimiento y ciclo celular. Estos hallazgos han dado lugar a una nueva concepción del nucleolo, que ha dejado de considerarse una entidad encargada tan solo de la biogénesis ribosomal y se ha implicado en procesos como la regulación de la apoptosis vía p53 a través de proteínas supresoras de tumores (293, 296).

A pesar de una amplia labor de investigación desarrollada sobre el nucleolo, esta estructura celular tiene todavía muchos secretos por divulgar (297).

#### **4-2 Relación de la función y morfología nucleolar con la patología tumoral.**

La morfología nucleolar es muy variable, en función de la actividad celular (293, 298).

Hasta finales del siglo XIX, los patólogos consideraban que la hipertrofia del nucleolo era uno de los hallazgos citológicos más constantes en las células tumorales, y este concepto, era utilizado para distinguir células benignas de malignas. Sin embargo, la importancia de la morfología nucleolar para el diagnóstico se fue relativizando, principalmente por dos motivos. Por un lado, el nucleolo en las células tumorales varía ampliamente de forma y tamaño, y la hipertrofia nucleolar y la forma irregular observadas en muchas células cancerígenas también puede aparecer en células no neoplásicas. El segundo factor responsable de la pérdida de protagonismo del nucleolo en el diagnóstico tumoral, ha sido la falta de conocimiento sobre el significado biológico de los cambios nucleolares (298).

Diversos trabajos han relacionado ciertos cambios nucleolares con las características patológicas de diversos tumores. Estas variaciones en la morfología del nucleolo han sido estudiadas a través de la distribución de las proteínas relacionadas con las regiones organizadoras del nucleolo (NORs). Estas proteínas se tiñen específicamente mediante tinciones de plata por lo que se denominaron AgNORs y están implicadas en la biogénesis de los ribosomas. Se comprobó que las AgNORs incrementaban su número cuando las células silentes entraban en el ciclo mitótico, desde G1 hasta el final de la fase S. También se evidenció que las proteínas AgNORs se relacionaban directamente con la rapidez de proliferación en líneas celulares de tumores humanos (299, 300).

Las AgNORs han sido utilizadas para valorar de manera indirecta la actividad del nucleolo y su tamaño en diversos estudios. Así, algunos autores han demostrado con esta técnica, que el aumento de AgNORs del nucleolo se relaciona directamente con un incremento en el tiempo de duplicación

de las células neoplásicas en diferentes líneas de tumores y que por lo tanto este incremento está en relación con un aumento de la actividad celular y podría ser de interés pronóstico **(298, 301, 302)**. Aunque las AgNORs podrían considerarse una forma indirecta de estimar la actividad o el tamaño nucleolar, no son equivalentes al volumen del nucleolo, ya que tan solo identifican algunas zonas del mismo.

En la patología tumoral urológica, pocos trabajos han relacionado la morfología del nucleolo con el potencial agresivo de las células tumorales, a excepción de su utilización como criterio esencial en la gradación histológica.

Helpap y cols, estudian diversos hallazgos morfológicos del nucleolo para relacionarlos con el sistema de gradación histológica en 186 carcinomas renales. Los autores obtienen una excelente correlación entre el patrón morfológico nucleolar y el estadio tumoral, y no aprecian relación con el patrón histológico. El tamaño del nucleolo se relaciona significativamente con el grado histológico, al igual que el número de nucleolos. Para estos autores el compartimento nucleolar es de utilidad para determinar el grado tumoral y el pronóstico en el carcinoma renal **(303)**.

Shimazui y cols, en una serie de 22 carcinomas transicionales vesicales, llevan a cabo estudios ultraestructurales de varios parámetros nucleolares, entre ellos el tamaño nucleolar representado como volumen nucleolar y observan un incremento significativo del volumen nucleolar a medida que aumenta el grado histológico. Aunque la diferencia entre G1 y G2 no es significativa, los tumores de grado 3 presentan los nucleolos de mayor volumen. De todos los parámetros nucleolares estudiados, el incremento de centros fibrilares y el número de nucleolos por célula, son los que mejor diferencian células malignas de no neoplásicas **(304)**.

En el carcinoma renal, una serie de trabajos basados en el estudio de parámetros morfométricos del núcleo mediante microscopía óptica, han analizado el tamaño del nucleolo. Gutierrez y cols, estudian el área nucleolar además de otros parámetros nucleares. En el análisis univariante, obtienen una correlación significativa entre el área del nucleolo y la supervivencia. Sin embargo, el área nuclear fue la variable morfométrica que se relacionaba con mayor significación estadística en el análisis mediante regresión múltiple, por lo que ya no se incluyó el estudio del valor pronóstico del área nucleolar en el análisis multivariante **(233)**. Montironi y cols, realizan un estudio de morfometría nuclear donde se analiza entre otras variables el área nucleolar media. Obtienen un índice a partir de las diferencias entre el diámetro máximo nuclear y el área nucleolar del epitelio tubular normal y neoplásico en cada tumor. Este índice se comporta como una variable continua y se relaciona significativamente con el grado Fuhrman. En este estudio no se analiza el valor del



área nucleolar de forma individual en su relación con el grado de Fuhrman, aunque se aprecia un incremento progresivo en la diferencia de valores entre el epitelio tubular normal y el neoplásico, a medida que aumenta el grado **(246)**.

En el estudio morfométrico ultraestructural que podríamos considerar el estudio “piloto” o precursor de la presenta tesis, Lloreta y cols. analizan 26 carcinomas renales escogidos de manera retrospectiva en base a la existencia de tejido tumoral bien preservado para microscopía electrónica, con estudio histológico detallado y adecuado seguimiento clínico. En este estudio, se analizan el área nuclear, el área nucleolar, el área del citoplasma y distintos índices que miden el coeficiente entre las áreas del núcleo, nucleolo y citoplasma. Además se efectua un análisis semicuantitativo de los distintos componentes celulares del carcinoma de células renales: glucógeno, lípidos, mitocondrias y retículo endoplasmático rugoso y se compara con la estimación óptica de la textura clara o granular del citoplasma. Asimismo, se recoge el grado de Fuhrman de cada caso y el estadio patológico. Todos estos parámetros se analizan estadísticamente utilizando como “end-point” o variable final la supervivencia o muerte en los pacientes. De todos los parámetros analizados, en el análisis univariante, se correlacionaron significativamente con la supervivencia el valor del área nucleolar, el área nuclear, el estadio tumoral y el grado Fuhrman. De todos ellos resultan de especial interes los parámetros relacionados con el tamaño nucleolar, por su elevada significación estadística y porque solo es posible su medición mediante morfometría ultraestructural **(305)**.

**5- HIPOTESIS**



## **5- HIPOTESIS DE TRABAJO**

**5.1** A pesar de los recientes avances en todos los campos del tratamiento y la investigación oncológica, el carcinoma renal continúa siendo una neoplasia con un pronóstico similar a las pasadas décadas.

Múltiples estudios han intentado establecer los parámetros que, utilizados como factores pronósticos, sirviesen para clarificar la evolución biológica de la enfermedad. Sin embargo, el consenso internacional continúa dando valor y reconociendo la utilidad real clínica de tan solo un pequeño grupo, casi similar al utilizado en épocas pasadas. En el carcinoma renal, son necesarios mejores factores pronósticos que sean aplicables con un adecuado rendimiento en la práctica médica. Una de las formas de conseguirlos es incrementando la precisión de los factores pronósticos clásicos para una mejor estratificación de los pacientes. Consideramos, por tanto, que el estudio de nuevos marcadores relacionados con el comportamiento celular tumoral sigue plenamente vigente y obedece a las recomendaciones de las agencias sanitarias internacionales.

A pesar de que, hoy en día, el único tratamiento aceptado con capacidad curativa sigue siendo la cirugía, se comienza a vislumbrar un futuro prometedor con el uso de nuevos fármacos quimioterápicos, el desarrollo de la inmunoterapia y la utilización de terapias génicas. Las nuevas modalidades de tratamiento conservador, tanto la vertiente quirúrgica como los de aplicación de nuevas tecnologías, precisaran de una cuidadosa selección para establecer la indicación terapéutica más apropiada. La más adecuada estratificación de los enfermos, según su pronóstico, ayudará a la elección del tratamiento y las pautas de seguimiento más adecuadas, con el consiguiente beneficio del enfermo.

**5.2** Partiendo de las reflexiones clínicas expuestas en el apartado anterior, iniciamos nuestro trabajo, que se basa en el mejor conocimiento de la morfología del nucleolo de las células del carcinoma renal mediante morfometría ultraestructural, la relación de esta con los parámetros histológicos clásicos, especialmente el grado nuclear, y su aplicación como factor pronóstico.

El nucleolo es una organela relacionada con la actividad metabólica de las células tumorales y es importante en la gradación del carcinoma de células renales. Sin embargo, en general, esta se encuentra próxima al límite de resolución del microscopio óptico, por lo que su medición al microscopio electrónico podría mejorar la predicción de la conducta tumoral.

La microscopía electrónica ha sido utilizada en diferentes campos de la histopatología para el estudio de las células tumorales. Esta técnica permite identificar estructuras de la célula que la microscopía óptica convencional solo intuye. Esta característica ha sido aprovechada para clarificar la estructura celular tumoral y solucionar problemas diagnósticos de más difícil solución con otras técnicas. El estudio de las células tumorales renales por la microscopía electrónica, ha permitido definir los patrones morfológicos de las distintas variedades de carcinoma renal así como las características de las lesiones metastásicas. Actualmente, este sigue siendo un campo en el que la información aportada por la microscopía electrónica es esencial y por tanto sigue estando justificado procesar tejido tumoral renal con tal fin. La utilidad del estudio de las características morfométricas ultraestructurales ha sido demostrada además en otras neoplasias, como en los tumores neuroendocrinos o de mama.

Las características celulares y en especial las del núcleo, han permitido desarrollar clasificaciones que se relacionan con la supervivencia de los pacientes. A pesar de que existen factores de confusión que originan falta de reproducibilidad, fundamentalmente debido a la variabilidad entre observadores y la subjetividad de la definición del grado, los sistemas de gradación histológica y en especial los nucleares, han sido aceptados internacionalmente como un factor pronóstico consolidado.

En la práctica, la determinación del grado nuclear en el carcinoma renal se basa en la observación de una serie de parámetros nucleares y la determinación del tamaño nucleolar. Estas estructuras, se observan a través del microscopio óptico en el límite de su definición visual, realizándose el diagnóstico del grado nuclear sobre la base de la experiencia del patólogo, más que por un parámetro mensurable de forma objetiva.

Partiendo de este razonamiento, se consideró de interés, realizar un estudio de las características morfológicas de las células tumorales, apoyado en la microscopía electrónica. Nos centramos en el nucleolo, al considerar que esta estructura celular se relacionaría con la actividad metabólica y reproductiva de la célula, y que el tamaño del nucleolo forma parte de los detalles utilizados por los diferentes sistemas de gradación nuclear. La microscopía electrónica nos permitiría estudiar de manera más precisa el tamaño nucleolar para poder establecer la importancia que tiene la morfología nucleolar en la gradación del carcinoma de células renales y valorar hasta que punto es necesario mejorar la precisión en la estimación óptica del tamaño de esta organela para una mejor predicción del comportamiento del tumor.

Se decidió comparar estos hallazgos con los dos factores pronósticos más aceptados internacionalmente, el estadio y el grado nuclear.

**6-OBJETIVOS**



## **6-OBJETIVOS**

- 1.** Definir el valor del tamaño nucleolar, obtenido mediante morfometría ultraestructural, como factor pronóstico independiente en el carcinoma renal
- 2.** Definir el valor pronóstico del grado nuclear de Fuhrman basado en la determinación del tamaño del nucleolo mediante microscopía convencional como principal parámetro de gradación
- 3.** Establecer la relación existente entre el valor del área nucleolar de las células del carcinoma renal determinado mediante morfometría ultraestructural y el grado nuclear de Fuhrman basado en el tamaño nucleolar.
- 4.** Comparar los hallazgos morfométricos del nucleolo con los dos principales factores pronósticos en el carcinoma renal: estadio patológico tumoral y grado nuclear de Fuhrman.





**7- MATERIAL Y METODOS**



## **7- MATERIAL Y METODOS**

### **7.1 MATERIAL**

En el presente estudio, se realiza un análisis retrospectivo de los pacientes afectos de carcinoma renal tratados quirúrgicamente por el Servicio de Urología del Hospital del Mar de Barcelona, en el período comprendido entre julio 1987 y septiembre de 2000. En este período se intervinieron 151 pacientes de carcinoma renal, incluyéndose 92 de ellos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Tratarse realmente de carcinomas renales confirmados histológicamente. Se excluyó cualquier otro tipo de tumoración renal.
- Disponer en cada caso de la historia clínica detallada, con un seguimiento completo hasta el momento del estudio.
- Disponer de tejido suficiente y adecuado para realizarse estudios de microscopía electrónica: el tejido debería haber sido fijado de manera óptima y contener una buena representación de tumor viable, sin necrosis, fibrosis o hemorragia.

Todos los casos que no cumplieron estos criterios de manera estricta fueron excluidos del estudio.

## 7.2 MÉTODOS

El método seguido para la realización de este estudio constó de los siguientes pasos:

1. Revisión clínica del caso.
2. Revisión histopatológica.
3. Análisis de microscopía electrónica y obtención del material microfotográfico.
4. Proceso de medición morfométrica sobre micrografías electrónicas ampliadas en papel fotográfico.
5. Recogida de los parámetros en la base de datos creada a tal efecto.
6. Análisis estadístico.

### 7-2-1 Revisión de historias clínicas.

Los datos clínicos de los pacientes fueron obtenidos del archivo de historias del Hospital del Mar, por un único investigador (GCS).

De la revisión de las mismas, se recopilaron los siguientes datos, que fueron recogidos en una plantilla diseñada al efecto.

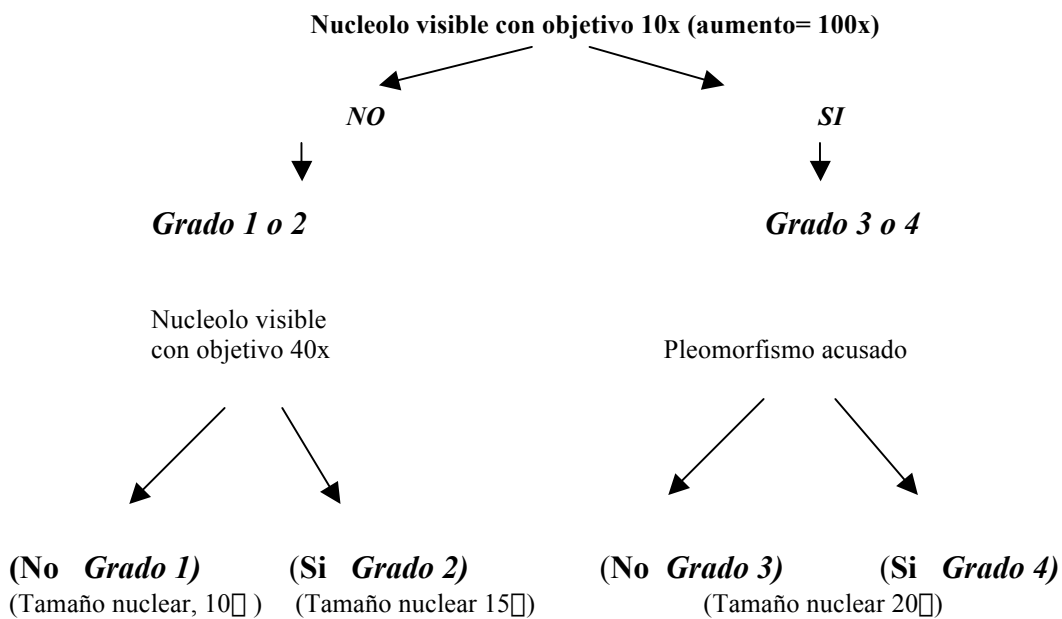
- Sexo
- Fecha de intervención quirúrgica.
- Fecha del último control.
- Estado actual del enfermo en el último control: vivo libre de enfermedad, vivo con enfermedad, muerte por tumor o muerte por otras causas).
- Tipo de intervención quirúrgica: nefrectomía parcial o radical.
- Existencia de metástasis en el momento del diagnóstico o en el postoperatorio.
- Localización de las metástasis.
- Existencia de progresión de la enfermedad.
- Tipo de progresión: desarrollo de metástasis o recidiva locorregional.
- Tiempo transcurrido en meses, desde el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

### 7-2-2 Revisión histopatológica

Se realizó una revisión histopatológica de todos los casos definiendo los siguientes parámetros.

- Tamaño tumoral en cm, en tres dimensiones.
- Multicentricidad tumoral.
- Bilateralidad tumoral
- Subtipo histopatológico del tumor, según la clasificación del American College of Pathologists y la UICC de 1997 (carcinoma de células claras, papilar cromofílico, cromóforo, ductos colectores). Este parámetro fue reevaluado para el estudio en una revisión retrospectiva de todos los casos.
- Estadio patológico, según la clasificación pTNM de la UICC de 1997.
- Grado histológico, según la clasificación de Fuhrman (1982), con cuatro grados. Este parámetro fue reevaluado por un único patólogo (JLLT), que desconocía los datos clínicos, patológicos y morfométricos concretos de cada caso.

El protocolo diagnóstico del grado nuclear se basó en el siguiente esquema simplificado:



### **7-2-3 Estudio de microscopía electrónica**

#### **Procesamiento de tejidos y análisis microscópico.**

Para el estudio de tejidos mediante microscopía electrónica, se utilizó el archivo de la unidad de Microscopía Electrónica del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar.

De los tumores estudiados en este Servicio durante los últimos 14 años, se seleccionaron los casos de acuerdo a los siguientes criterios: disponer de muestra para examen microscópico electrónico, adecuada preservación del tejido, muestra representativa y ausencia de signos de degeneración, necrosis, fibrosis o hemorragia.

Todas las muestras se obtuvieron mediante la toma de un fragmento de parénquima renal rectangular de 2x1x0.1cm. Las muestras se obtuvieron de forma aleatoria, en la zona más asequible del parénquima renal tumoral, en el momento del procesamiento de la pieza quirúrgica, intentando evitar la toma de áreas de necrosis, fibrosis o hemorragia. Esta lámina se sumergía inmediatamente en glutaraldehído al 2'5%, durante 2 a 18 horas, posteriormente eran sometidas a postfijación con treóxido de osmio al 1 %, deshidratación en cantidades crecientes de etanol e inmersión en resina epoxy (Polarbed, BioRad, Watford, England).

Se obtuvieron cortes semifinos de 1 micra, de 5 bloques de tejido de cada caso. Las secciones finas (80 nm) para examen ultraestructural fueron obtenidas de los 2 bloques más adecuados y se hicieron tinciones con acetato de uranilo y citrato de plomo.

Todos los casos fueron estudiados por un único patólogo examinador (JLLT), en un microscopio electrónico, Philips® CM100 (Figura 1).

Tras examinar el tejido, se obtuvieron micrografías electrónicas de las áreas más viables del tumor utilizando como únicos criterios de selección la preservación tisular y la inclusión del mayor número posible de células en la imagen. Todas las imágenes se tomaron a un aumento calibrado 1900x. Se realizaron 8 micrografías por caso. Las micrografías se imprimieron en papel fotográfico con un aumento constante calibrado de x 3 (aumento final: 5700 x).

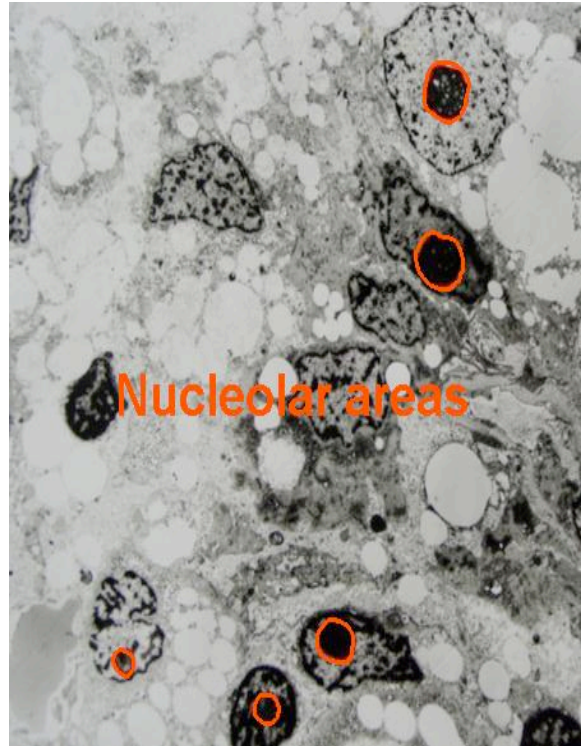
Todas las micrografías electrónicas fueron revisadas por el patólogo, que comprobó su correcto procesamiento y la calidad de la imagen para la medición.



**Figura 1:** Microscopio electrónico Philips® CM100

Antes de proceder al estudio morfométrico, un único investigador (GCS) analizó el total de las imágenes micrográficas sobre papel fotográfico, para identificar los nucleolos de las células tumorales. Estos se contornearon con un marcador indeleble con el fin de obtener una medición reproducible (figura 2). Todas aquellas estructuras en las que se podía identificar características nucleolares eran contorneadas con independencia de su tamaño o plano de sección. En los casos dudosos, se contrastaba la valoración y tratado de estructuras de mayor dificultad de interpretación con el patólogo experto en microscopía electrónica.





**Figura 2:** Areas nucleolares remarcadas.

### **Análisis de las imágenes de microscopía electrónica.**

El equipo de análisis digital de imágenes, constaba de los siguientes componentes:

- Tablero digitalizador (Wacom).
- Ratón digital (Wacom).
- Ordenador (Compaq).
- Software SigmaScan 4.0 (Jandel Scientific, San Rafael, CA).

El proceso de medición morfométrica consistió de los siguientes pasos.

En primer lugar se introducían los valores de calibración del programa con el fin de que el resultado de las mediciones se obtuviera en micrómetros cuadrados ( $\mu\text{m}^2$ ).

Una vez colocada cada fotografía sobre el tablero digitalizador, se procedía a pasar la marca de precisión que posee el ratón digital sobre el perímetro nucleolar de cada nucleolo fotografiado

(figura 3). De este modo la imagen del perímetro era digitalizada mediante el programa informático SigmaScan y quedaba instalada en la memoria como valor numérico en micrómetros.



**Figura 3:** proceso de medición del perímetro nucleolar

El programa realizaba el procesamiento de cada imagen del perímetro nucleolar, calculando el área comprendida en su interior de forma automática en micrómetros cuadrados.

El conjunto de mediciones de las áreas nucleolares se almacenaban para cada caso, obteniéndose mediante el análisis matemático que realiza el programa SigmaScan, la media (con su desviación típica) del total de las áreas, que se denominó área media nucleolar (AMN), y la mayor de las áreas o área máxima nucleolar (AMaxN).

La mediana de mediciones fue de 31 nucleolos para cada carcinoma renal, con un rango de 8-94. El total de nucleolos medidos fue de 3367.

Todas las mediciones se realizaron por un único investigador (GCS), que desconocía la equivalencia entre el número de caso asignado de microscopía electrónica y el paciente a que correspondía.

Se contabilizó en cada caso tumoral el número de nucleolos y núcleos. El número de nucleolos que se presentan dentro de una micrografía varía dependiendo del tamaño celular, de modo que en los casos de células de mayor tamaño, el número de nucleolos puede parecer menor, ya que el número de células visualizadas dentro del área de una micrografía es menor. Además de este inconveniente, apreciamos otro posible problema, ya que dependiendo de la localización del corte espacial del núcleo, se podría dejar de visualizar el nucleolo en los casos que la sección del núcleo fuera tangencial, especialmente en los nucleolos de menor tamaño. Para evitar estos factores de confusión y poder realizar una adecuada comparación del número de nucleolos por célula entre los distintos carcinomas renales, se estableció la relación entre el número de nucleolos y núcleos para cada caso, que se denominó Index nucleolo-núcleo, a modo de factor de corrección u homogenización de la serie.

### **7.3-ANALISIS ESTADISTICO.**

Todos los parámetros clínicos, histopatológicos y los resultados de las mediciones obtenidas mediante morfometría, fueron registrados en la base de datos creada al efecto, mediante el sistema Microsoft Access (Windows 95).

Se realizó el análisis de las variables mediante un ordenador Toshiba, Satellite 210CS, procesando los datos con el paquete estadístico de programas, SPSS versión 8.0 para Microsoft Windows, 1995 (Statistical Program of Social Sciences) en colaboración con el Servicio de bioestadística del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM).

Para definir los valores de las diferentes variables, se han calculado medidas de tendencia central y de dispersión. Para comparar y relacionar las distintas variables se han aplicado los ensayos estadísticos en función de las características y tipo de distribución de la muestra.

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describen con su frecuencia absoluta y el porcentaje relativo. Las cuantitativas, con la media, 95% IC media, desviación típica, percentil 25, 50, 75, mediana, rango y amplitud de intervalo intercuartil.

Para parámetros de utilidad clínica se calculó la sensibilidad, especificidad, el VPP, el VPN y la eficacia. Se empleó el método de curvas ROC para establecer el rendimiento diagnóstico.

Se realizó un análisis inferencial bivariante entre cada una de las variables, para establecer las posibles relaciones entre estas, tanto las propias de los pacientes, como las que hacen referencia a las características tumorales. A su vez cada una de estas variables se correlacionó con la variable progresión. Se consideró que la variable progresión determina de manera fidedigna el pronóstico de los pacientes, ya que, en la actualidad no existe un tratamiento curativo del carcinoma renal avanzado y consideramos que los pacientes en los que progresa la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico inicial, fallecerían por causa tumoral.

Se practicó un análisis bivariante entre las variables morfométricas y los principales factores pronósticos recogidos en la literatura para establecer las posibles relaciones entre estos.

Para el análisis inferencial, se han utilizado las siguientes pruebas de contraste de hipótesis:

- Para analizar la relación entre dos variables cualitativas se ha empleado la prueba de Ji cuadrado.
- Se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal, para el análisis de la relación entre una variable cuantitativa y otra cualitativa.
- Para establecer la relación entre varias variables cualitativas y una cuantitativa se empleó el análisis de la variancia (Prueba de Kruskal-Wallis).
- Para establecer la relación entre dos variables cuantitativas se empleó el método de regresión lineal o los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman.
- Establecimos la relación de la supervivencia y el intervalo libre hasta la progresión con las distintas variables mediante curvas de Kaplan-Meier. Las curvas obtenidas se compararon mediante el método estadístico propuesto por Mantel-Haenszel o prueba Log-Rank.

Se realizó un análisis multivariado con el método de regresión de Cox, en el que se incluyeron aquellas variables que resultaron significativas en el bivariado, así como todas las interacciones del primer nivel.

El nivel de significación, para todos los contrastes se estableció para una  $\alpha$  0,05. Los contrastes se plantearon de forma bilateral, lo cual equivale a identificar la hipótesis nula con la igualdad de medias, medianas, porcentajes o curvas de supervivencia, y la hipótesis alternativa con la desigualdad.



**8- RESULTADOS**



## 8- RESULTADOS

### 8.1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### 8.1.1- Tiempo de seguimiento

Se incluyeron 92 pacientes diagnosticados entre febrero de 1985 y septiembre de 2000. La mediana de seguimiento fue de 32,10 meses con rango (1-183), amplitud intercuartil (IQR) percentil (75-25) 32,41 meses.

El 50% de los pacientes fueron diagnosticados antes de Febrero de 1996, el 75% antes de febrero de 1998. La fecha de cierre del estudio fue septiembre de 2001.

#### 8.1.2 Sexo

La distribución según el sexo de los pacientes se muestra en el gráfico 1.

El nº de varones fue de 59(64,1%), y el de mujeres 33 (35,9%).

Relación varón/ mujer 1,7/1.

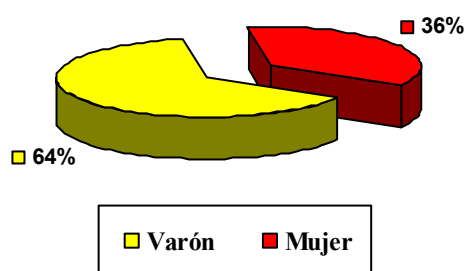


Gráfico 1- Distribución según sexo

#### 8.1.3 Edad

La edad mediana de los pacientes fue de 64,07 años, rango (13-87), IQR 17,35 años.

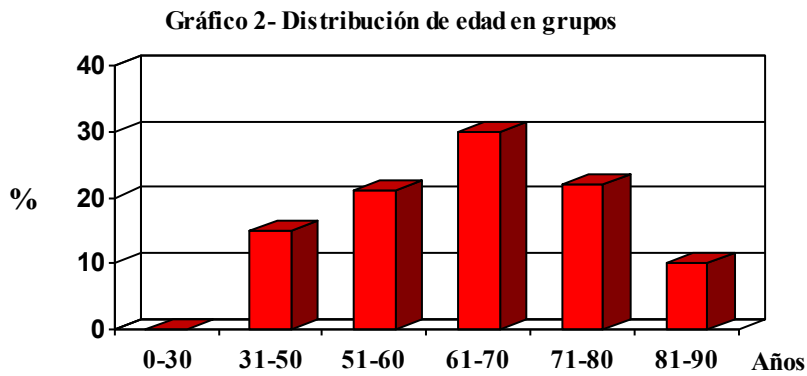
Para los varones la edad mediana fue de 63,99 años, rango (13-84), IQR 17,99 años.

La mediana de edad para mujeres fue 64,77 años, rango (26-87), IQR 17,15.

La distribución por grupos de edad se muestra en el gráfico 2.

El grupo con mayor representación corresponde a las edades entre 60 y 70 años, con un 30% sobre el total.

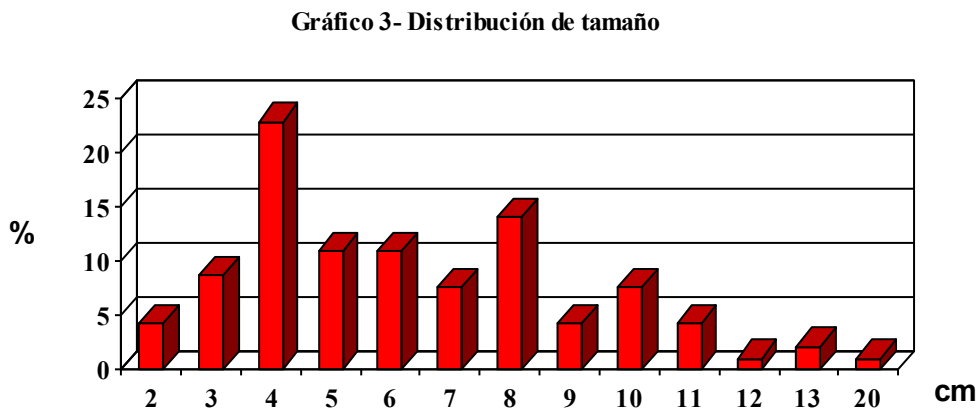




### 8.1.4 Tamaño

El tamaño tumoral medio fue de 6,38 cm, IC 95% media (5,74- 7,01), rango (2-20), P<sub>25</sub>- 4 cm, P<sub>50</sub>- 6 cm, P<sub>75</sub>- 8 cm.

En el gráfico 3 se muestra la representación de la distribución de tamaños de la serie de carcinomas renales por su porcentaje. El tamaño con mayor representación corresponde a la columna de 4 cm, seguido de 8 cm.



### 8.1.5 Subtipo tumoral

En la serie el subtipo tumoral más frecuente fue el carcinoma de células claras o convencionales, seguido por el papilar y el subtipo cromóforo. En la Tabla 1, se muestra la proporción de cada subtipo tumoral y el tamaño respectivo.

**Tabla 1- Distribución subtipo histológico y tamaños**

Subtipo tumoral	Nº	%	Tamaño cm Media (95% IC)
Ca. células claras	73	79,3	6,65 (5,9-7,38)
Ca. papilar	16	17,4	5 (3,69-6,30)
Ca. cromóforo	3	3,3	7 (-1,95-15,95)

### 8.1.6 Multifocalidad y bilateralidad

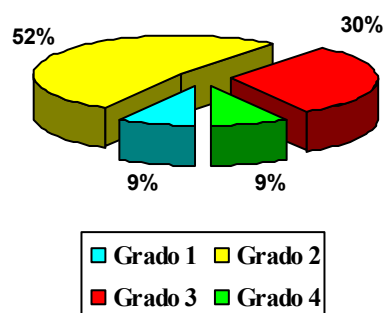
8 pacientes, (8,7%) presentaron tumores múltiples, y 4 pacientes (4,3%) tumores bilaterales.

### 8.1.7 Grado nuclear de Fuhrman

La distribución del grado nuclear de Fuhrman se muestra en la tabla 2 y en el gráfico 5. En la serie existe un predominio de los grados medios 2 y 3.

**Tabla 2**

Fuhrman	Nº casos	%
Grado 1	8	8,7
Grado 2	48	52,2
Grado 3	28	30,4
Grado 4	8	8,7

**Gráfico 5**

### 8.1.8 Estadiaje tumoral

El estadiaje patológico en el momento del diagnóstico se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 3- Estadiaje patológico pTNM 1997**

Variable	Nº casos	Porcentaje %
<b>T- Tumor primario</b>		
T1	47	51,1
T2	19	20,7
T3a	12	13
T3b	11	12
T4	3	3,3
<b>N- Ganglios regionales</b>		
N0	86	93,5
N1	5	5,4
N2	1	1,1

<b>M- Metástasis a distancia</b>		
M0	87	94,6
M1	5	5,4

**Tabla 4- Estadiaje agrupado TNM en el momento del diagnóstico**

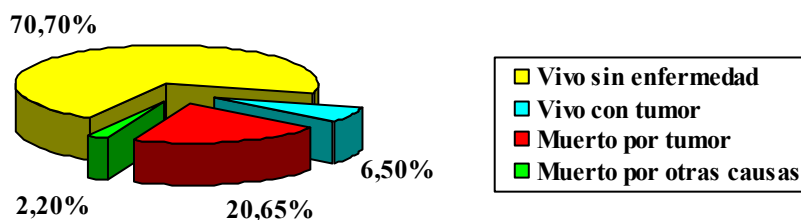
<b>Estadiaje agrupado</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Porcentaje %</b>
Estadio I	46	50
Estadio II	17	18,5
Estadio III	23	25
Estadio IV	6	6,5

### 8.1.9 Estado de la población.

De 92 pacientes estudiados, el estado vital al cerrar el estudio presentó la distribución representada en la siguiente tabla y gráfico 5.

**Tabla 5- Distribución del estado vital.**

<b>Estado</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Porcentaje %</b>
Vivo sin enfermedad	65	70,7
Vivo con enfermedad	6	6,52
Muerto por tumor	19	20,65
Muerto por otras causas	2	2,2

**Gráfico 5- Distribución estado %**

### 8.1.10 Progresión y mortalidad

Establecimos la variable progresión en aquellos pacientes que mueren por carcinoma renal o los que están vivos con enfermedad en la fecha de cierre del estudio, septiembre de 2001.

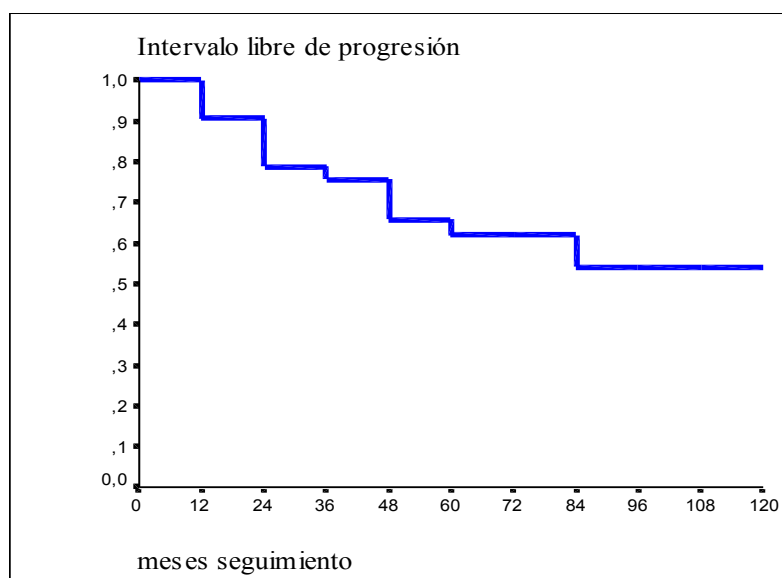
25 (27,2%) pacientes desarrollan progresión de su enfermedad, de los cuales, 19 habían muerto por enfermedad específica en el último control efectuado, y 6 permanecían vivos con enfermedad. De este último grupo, 4 presentaban metástasis en otros órganos y 2 recidiva loco-regional.

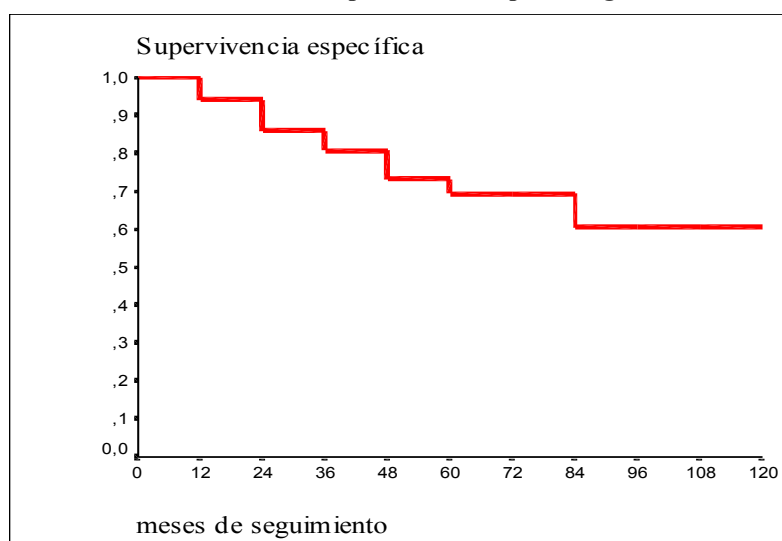
El cálculo del intervalo libre de progresión y de la supervivencia de la serie se muestra a los 60 y 120 meses, representado en la tabla 6. Las curvas del intervalo libre de progresión y supervivencia se muestran en los gráficos 6 y 7.

**Tabla 6- Supervivencia e intervalo libre de enfermedad global.**

Libre de progresión	Tiempo (meses)	%	IC 95%
	60	62%	()
	120	54,21%	()
Supervivencia	60	69,34%	()
	120	60,67%	()

**Gráfico 6- Intervalo libre de progresión global.**



**Gráfico 7- Supervivencia específica global.**

### 8.1.11 Metástasis

El número total de pacientes que desarrollaron metástasis en otros órganos, fue de 12 (13% sobre el total), de estos, 6 presentaron enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (incluyendo ganglios linfáticos a distancia) y 6 a lo largo del seguimiento.

Se contabilizaron 15 localizaciones metastásicas diferentes, ya que 3 pacientes presentaron dos órganos afectados. El órgano más frecuentemente afectado por metástasis en nuestra serie fue el sistema esquelético, seguido de pulmón y la piel.

**Tabla 7- Localizaciones metastásicas**

Organo metastásico	Nº de casos	Porcentaje %
Hueso	6	40
Pulmón	4	26,6
Piel	2	13,3
Hígado	1	6,6
Ganglios linfáticos	1	6,6
Uréter	1	6,6

### 8.1.12 Valores de morfometría ultraestructural nucleolar

Se realizaron un total de 3367 mediciones del área nucleolar, obteniéndose el área media nucleolar (AMN) y el área máxima nucleolar (AMaxN) para cada caso de carcinoma renal.

Se contabilizó el número de nucleolos y de núcleos, así como la relación Index nucleolo- núcleo.

**Tabla 8- Análisis descriptivo de las variables morfométricas**

<b>Variable morfométrica</b>	Media	95% IC media	Mediana	Rango
AMN	4,55	3,91-5,04	3,83	1,68-18,28
AMaxN	10,35	8,7-12,01	8,61	3,45-48,05
Nº nucleolos	36,59	34,5-42,5	31	8-94
Nº núcleos	62,02	62,1-77,1	56	14-166
Index nucleolo-núcleo	0,57	0,54-0,60	0,56	0,26-0,88

## 8.2 ANALISIS INFERENCIAL BIVARIANTE

### 8.2.1 Sexo

Analizamos si existían diferencias en la tasa de progresión entre los pacientes por su sexo. Aunque existe un predominio de casos en el sexo masculino en nuestra serie, (relación varón/mujer 1,7/1), no se aprecian diferencias significativas con relación al fenómeno progresión,  $p>0,05$ .

**Tabla 9- Relación sexo progresión**

Sexo	Progresión	No progresión	n	P
Mujer	9 (27,27%)	24	33	NS
Varón	16 (27,11%)	43	59	
	25	67	92	

En el análisis de las posibles diferencias en la distribución del estadiaje TNM en función del sexo, no se hallaron diferencias significativas,  $p>0,05$ .

### 8.2.2 Edad

Practicamos el siguiente análisis para determinar si la tasa de progresión estaba influida por la edad de los pacientes. Agrupando la variable edad en categorías, no se demostraron diferencias significativas entre las categorías,  $p>0,05$  (tabla 10).

**Tabla 10- Relación edad agrupada- progresión**

Edad agrupada	Progresión	No progresión	n	P
0-30	0	2 (100%)	2	NS
31-50	6 (42,85%)	8 (57,14%)	14	
51-60	6 (31,17%)	13 (68,42%)	19	
61-70	8 (28,57%)	20 (71,42%)	28	
71-80	5 (25%)	15 (75%)	20	
81-90	0	9 (100%)	9	

Analizando la edad como una variable continua y relacionándola con la presencia de progresión, no obtuvimos diferencias significativas,  $p>0,05$  (tabla 11).

**Tabla 11- Relación edad media- progresión**

	N	Media	IC 95% media	P
Progresión	25	59,87	55,49 - 64,26	NS
No progresión	67	62,39	59,12 - 65,66	

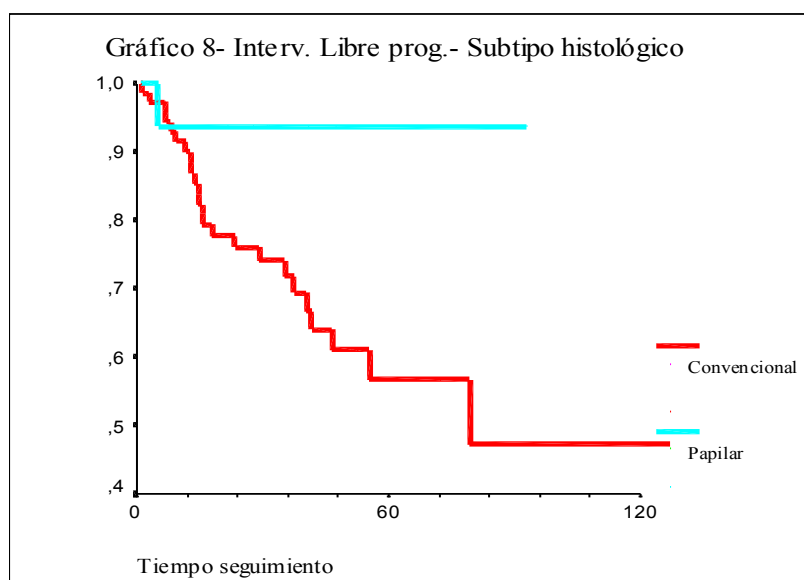
Podemos deducir que la edad del paciente no influye sobre la presencia de progresión de la enfermedad.

### 8.2.3 Subtipo histológico

Se analizó la posible relación entre el subtipo histológico y la progresión en la serie. Se apreciaron diferencias marginalmente significativas, entre los subtipos histológicos (tabla 12). Las posibles diferencias entre los subtipos histológicos con relación al intervalo libre hasta la progresión, se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier (gráfico 8).

**Tabla 12- Relación subtipo histológico- progresión**

Subtipo histológico	n	Progresión	p	% Libre progresión 60 meses
Células claras	73	24(32,87%)	0,054	(55,23)
Papilar	16	1(6,25%)		(93,75)
Cromóforo	3	0		-



En el análisis del intervalo libre de progresión según el subtipo histológico, se comparó el carcinoma de células claras con el papilar, excluyéndose el carcinoma cromóforo, ya que solo se disponían de 3 casos, de los cuales, ninguno progresó.

El porcentaje de carcinomas de células claras libres de progresión a los 5 años fue del 55 %. Tan solo 1 caso de carcinoma papilar presentó progresión en el primer año de seguimiento.

Mediante el test de Mantel-Haenszel se analizaron las diferencias en las curvas del intervalo libre de progresión. Se demostraron diferencias marginalmente significativas entre los subtipos células claras y el subtipo papilar. Log-Rank 3,71,  $p=0,054$ .



### 8.2.4 Tamaño tumoral.

Se analizó si el tamaño tumoral tenía alguna relación con la progresión de la enfermedad. Cuando se realizó el análisis tomando el tamaño como variable continua, se obtuvieron diferencias significativas entre los tamaños medios y la variable progresión, (tabla 13).

**Tabla 13- Relación tamaño tumoral medio- progresión**

	n	Media cm	95% IC media	P
Progresión	25	8,24	7,21 - 9,26	<0,001
No progresión	67	5,68	4,95 - 6,41	

Mediante regresión de Cox se estableció que la probabilidad de progresión, aumenta de forma significativa a medida que aumenta el tamaño, Beta 0,12, Exp Beta 1,14, IC 95% Exp Beta (1,05-1,24),  $p=0,0015$ .

Analizamos si existían diferencias significativas entre el tamaño tumoral agrupado según los límites que establece la actual clasificación TNM y la variable progresión. El análisis demostró que existen diferencias significativas entre los distintos tamaños agrupados (tabla 14).

**Tabla 14- Relación tamaño agrupado-progresión**

Tamaño tumoral	n	No progresión	Progresión	p
0 - 4 cm	33	32 (96,96 %)	1 (3,03 %)	<0,001
4 - 7 cm	27	18 (66,66 %)	9 (33,33 %)	
>7 cm	32	17 (53,12 %)	15 (46,87 %)	

Para establecer la utilidad de la agrupación del estadio T1 según la actual clasificación TNM de 2002, en T1a (<4 cm) y T1b (entre 4 y 7 cm). Analizamos las posibles diferencias entre los dos grupos, menor de 4 cm y entre 4 y 7 cm, respecto al factor progresión en el estadio I (T1 N0 M0). Se obtuvieron diferencias significativas respecto a la progresión  $p<0,05$ . Ningún tumor menor de 4 cm progresó en nuestra serie, los tamaños a los que correspondió la progresión tumoral fueron 5 y 6 cm (tabla 15).

**Tabla 15- Tamaño agrupado en T1- progresión**

Estadio I, TNM	No progresión	Progresión	p
T1a (< 4 cm)	30 (100%)	0	0,041
T1b (4 a 7 cm)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	

Analizamos la posible relación entre el tamaño tumoral y los distintos subtipos histológicos, no hallando diferencias significativas,  $p > 0,05$ .

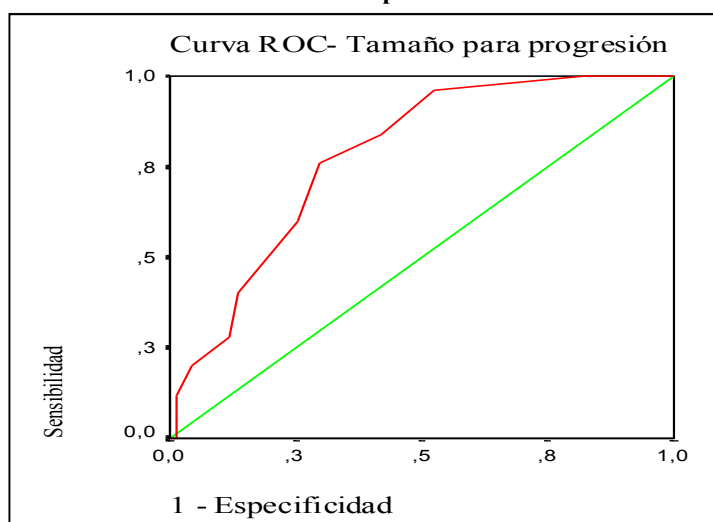
**Tabla 16- Relación tamaño tumoral- subtipo histológico**

	n	Media cm	IC 95% media	p
Células claras	73	6,65	5,92 - 7,38	NS
Papilar	16	5	3,69 - 6,30	
Cromóforo	3	7	-1,95 - 15,95	

Para identificar en nuestra serie el tamaño tumoral ideal que permitiera clasificar el grupo de tumores con mayor riesgo de progresión, analizamos los diferentes tamaños en función de su asociación con la variable progresión. Realizamos un modelo donde se estableciera la probabilidad teórica de presentar progresión de la enfermedad. Mediante el empleo de curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC (Receiver Operating Characteristics), establecimos para cada valor del tamaño su correspondiente sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de progresión. Tras comprobar la significación estadística del modelo, se determinó el valor predictivo del modelo a partir del área bajo la curva.

En el gráfico 9, se representa la curva ROC de los valores de los diferentes tamaños. El valor del área bajo la curva es de 0,77, con un IC al 95% de 0,68-0,87 y significación estadística,  $p < 0,0001$ . El valor con mayor rentabilidad diagnóstica obtenido fue de 6,5 cm, con una sensibilidad del 76% y especificidad del 70%.

**Gráfico 9- Curva ROC para el tamaño tumoral.**



En el gráfico 9, se representan los valores del tamaño (línea roja), con su correspondiente sensibilidad y 1-especificidad. El valor del tamaño 6,5 cm, es el que más se aproxima al ángulo superior izquierdo, correspondiendo al de mayor rentabilidad diagnóstica. El ángulo superior izquierdo equivaldría a una sensibilidad y especificidad del 100%.

Mediante el modelo de regresión de Cox calculamos el riesgo para el punto de corte ideal con respecto al que establece la actual clasificación del TNM entre T1 y T2. Para el tamaño de 6,5 cm el valor del exponente de Beta fue 4,89 con  $p=0,0007$ , frente a 7 cm con 3,65 y  $p=0,001$  respectivamente. Por lo tanto los tumores de más de 6,5 cm de tamaño tienen un riesgo de progresión 4,89 veces mayor de progresión que los de tamaño 6,5 cm o menores.

### 8.2.5 Multifocalidad y bilateralidad.

Analizamos la posible relación entre la presencia de tumores multifocales o tumores bilaterales y una mayor tendencia a la progresión tumoral, no hallando diferencias significativas,  $p>0,05$ . Tabla 17 y 18.

**Tabla 17- Relación multifocalidad- progresión**

	No progresión	Progresión	p
Tumor único	61	23	
Múltiple	6 (75%)	2 (25%)	NS

**Tabla 18- Relación bilateralidad- progresión**

Bilateralidad	No progresión	Progresión	p
Unilateral	65	23	
Bilateral	2 (50%)	2 (50%)	NS

Analizamos la posible relación entre la presencia de tumores múltiples y los distintos subtipos histológicos. Obtuvimos diferencias significativas entre los diferentes subtipos histológicos y la presencia de un patrón multifocal (tabla 19).

**Tabla 19- Relación patrón multifocal- subtipo histológico**

Multifocalidad	Células Claras	Papilar	Cromóforo	p	Papilar	No papilar	p
	Tumor único	69	12		3	12	
Múltiple	4	4	0	<0,05	4	4	<0,05

Establecimos el riesgo de desarrollar un patrón multifocal de los tumores papilares frente a los no papilares. Apreciamos una mayor tendencia de los carcinomas papilares a presentar un patrón multifocal, frente a los no papilares. El riesgo de presentar un patrón multifocal de los tumores papilares es un 16,7% mayor que los no papilares, con un IC al 95% de 3,5 a 75%.

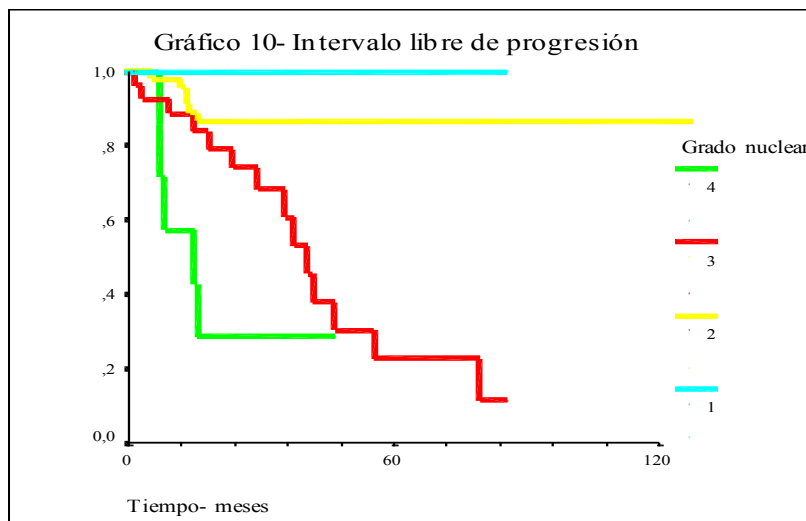
En el análisis de la relación entre la presencia de tumores bilaterales y el subtipo histológico no hallamos diferencias significativas.

Analizamos la posible asociación entre el tamaño tumoral y la presencia de tumores bilaterales o multifocales, no obtuvimos diferencias significativas.

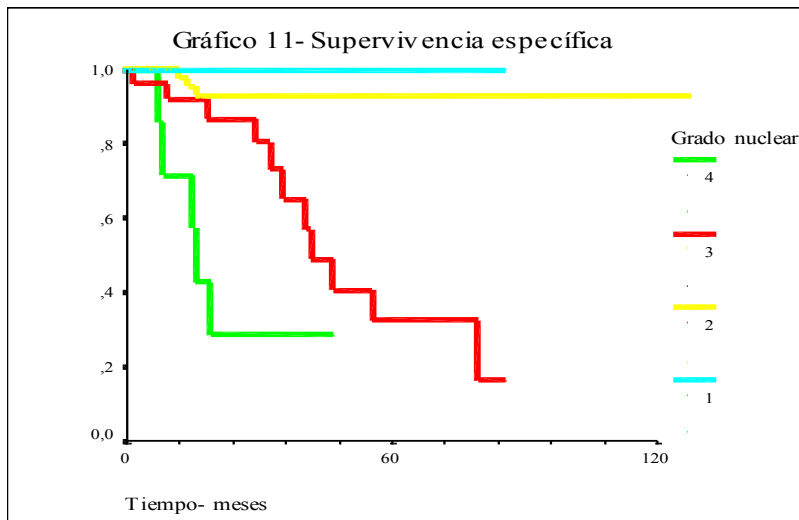
No obtuvimos ninguna relación estadística del grado nuclear o el estadio respecto a la presencia de tumores bilaterales o multifocales.

### 8.2.6 Grado nuclear de Fuhrman.

Analizamos mediante curvas de Kaplan-Meier las diferencias en el intervalo libre de progresión entre los pacientes en función del grado nuclear tumoral. El grado nuclear de Fuhrman nos permite discernir grupos con diferencias significativas en el intervalo libre hasta la progresión, Log-Rank 27,93  $p < 0,0001$ . En el análisis por parejas sobre los estratos, donde comparamos una curva con la siguiente, no encontramos diferencias significativas ni entre el grado 1 y 2, ni entre los grados 3 y 4. Obtuvimos diferencias significativas entre el grado 2 y 3, Log-Rank 14,82  $p < 0,0001$ .



Mediante curvas de Kaplan-Meier analizamos las diferencias en la supervivencia específica en función de los distintos grados nucleares.



El grado Fuhrman permite establecer grupos con diferencias significativas en la supervivencia a lo largo del tiempo de seguimiento, Log-Rank 33,19  $p < 0,0001$ . Cuando analizamos las diferencias entre las distintas curvas, mediante el análisis por estratos, comprobamos que no existen diferencias significativas entre el grado 1 y 2, ni entre el grado 3 y 4. De modo similar al intervalo libre de progresión, las curvas de supervivencia muestran diferencias significativas entre los grados 2 y 3, Log-Rank 15,67,  $p < 0,0001$ .

En la tabla 20 se muestra el porcentaje de progresión y mortalidad específica, así como el porcentaje libre de progresión y la supervivencia específica a los 60 meses de seguimiento para cada grado.

**Tabla 20- Progresión y mortalidad con relación al grado nuclear**

Grado nuclear	n	Progresión global %	p	% Libre progresión 60 meses.	Mortalidad específica global %	p	% Supervivencia específica 60 meses
<b>G 1</b>	8	0		100%	0		100%
<b>G 2</b>	48	6 (12,5%)		86,53%	3 (6,2%)		93,02%
<b>G 3</b>	28	14 (50%)	<0,001	22,78%	11 (39,2%)	<0,002	32,52%
<b>G 4</b>	8	5 (62,5%)		28,57% *	5 (62,5%)		28,57% *

\* 48 meses.

El análisis de los grados agrupados, mostró un 88,39% de pacientes libres de enfermedad y un 94% de supervivencia para los grados 1 y 2, frente a un 22,48% libres de enfermedad y un 30% de supervivencia para grados 3 y 4.

Analizamos la relación existente entre el grado nuclear y la presencia de metástasis en nuestra serie. Para ello, agrupamos los grados 1 y 2, comparándolos con 3 y 4. Existen diferencias significativas entre el grado nuclear agrupado y la presencia de metástasis,  $p=0,036$ , (Tabla 21). El riesgo de desarrollar metástasis para los pacientes con tumores de alto grado es 3,71 veces mayor que para los tumores con bajo grado, con un IC al 95% (1,02-13,42).

**Tabla 21- Relación grado y metástasis**

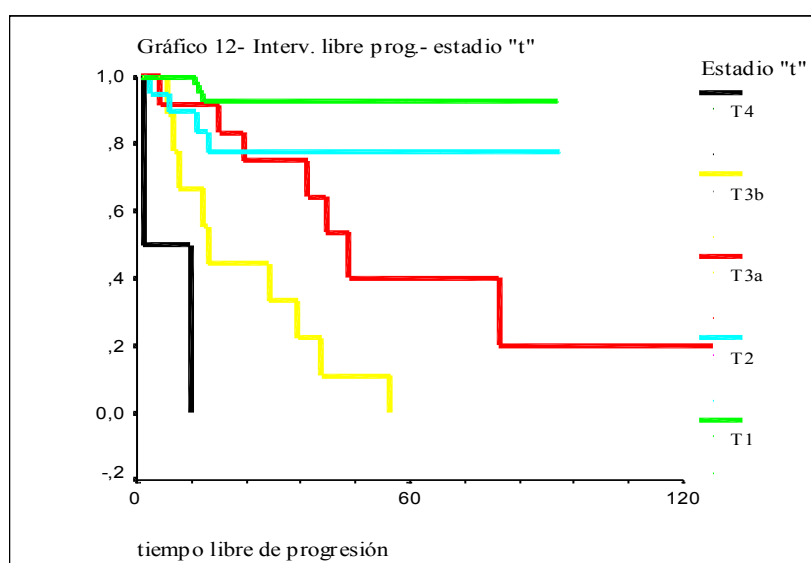
	M0	M1	p
Grado 1+2	92,85%	7,1%	
Grado 3+4	73,68%	21,05%	0,036

En el análisis de la posible relación entre el grado nuclear y la presencia de ganglios linfáticos invadidos por tumor (N), no se demostró significación estadística,  $p>0,05$ .

### 8.2.7 Estadío TNM.

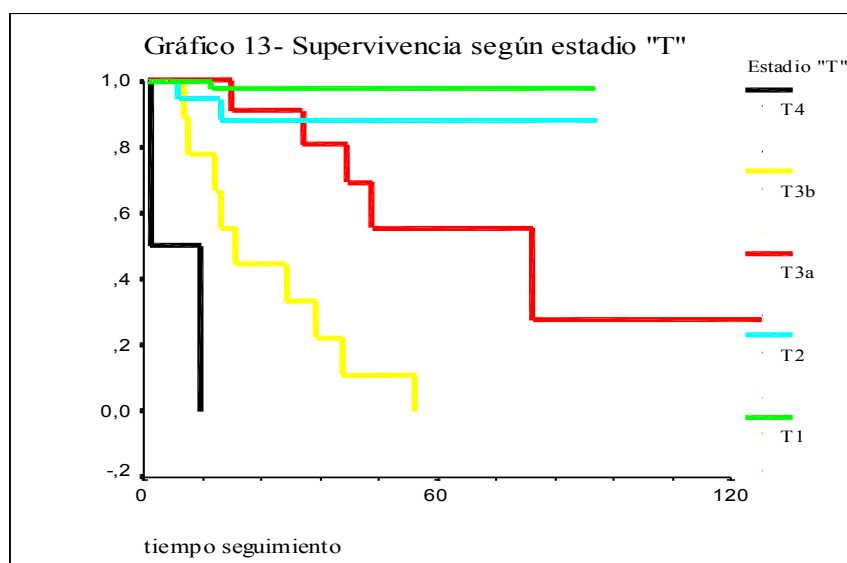
#### Estadio "T" tumoral.

Mediante el método de Kaplan-Meier se crearon las curvas del intervalo libre hasta la progresión y de la supervivencia específica de los pacientes, en función de sus diferentes estadios patológicos "T" en el momento del diagnóstico. Gráfico 12 y 13.



Las curvas para el intervalo libre de progresión mostraron diferencias significativas en función del estadio tumoral, Log-Rank 70,59  $p < 0,0001$ .

En el análisis por estratos se comprueba como no existen diferencias significativas entre el estadio T1 y el T2, ni entre T2 y T3a, aunque si existe una diferencia notable entre T1 y T3a, Log-Rank 11,21,  $p = 0,0008$ . A su vez, tampoco se aprecian diferencias significativas entre el estadio T3b y el T4. De modo que la diferencia en el intervalo libre de progresión se producen entre los estadios T3a y T3b, Log-Rank 6,16,  $p = 0,01$ .



Las curvas de supervivencia demuestran que existen diferencias significativas entre los diferentes estadios y la supervivencia específica de la serie, Log-Rank 102,47,  $p < 0,0001$ .

El análisis por estratos que compara las curvas entre sí, demostró que no hay diferencias significativas entre el estadio T1 y T2, ni entre el estadio T2 y T3a. Se aprecian diferencias significativas en la supervivencia entre los estadios T1 y T3a, Log-Rank 9,62,  $p = 0,001$ , entre T3a y T3b, Log-Rank 10,30,  $p = 0,0013$ , y entre T3b y T4, Log-Rank 5,32,  $p = 0,02$ .

Analizamos las posibles diferencias entre el estadio tumoral "T" y las tasas de progresión y de mortalidad específica. Existe una asociación significativa entre el estadio tumoral y la presencia de progresión o muerte específica, tabla 22. Agrupando T1 y T2, se comparó el riesgo de desarrollar progresión respecto a los estadios agrupados T3 y T4. Los estadios T3 y T4, presentan un incremento de riesgo de progresión de 18,96 veces con respecto a los estadios T1 y T2, con un IC al 95% de 6,04 a 59,5.

**Tabla 22- Relación del estadio tumoral con progresión y mortalidad específica**

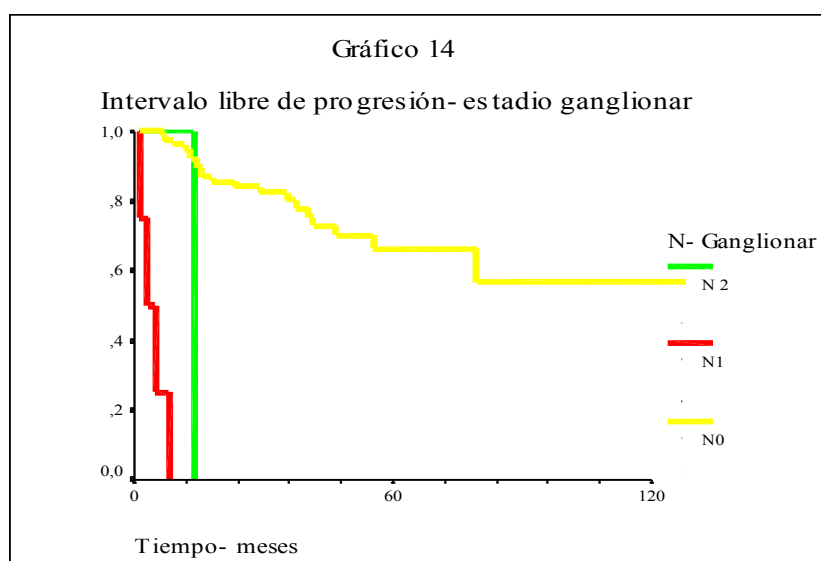
Estadio tumoral	Nº casos	Progresión %	p	Mortalidad %	p
T1	47	6,3		2,12	
T2	19	21,05		10,52	
T3a	12	58,33		41,66	
T3b	11	81,81	<0,001	81,81	<0,001
T4	3	66,66		66,66	

### Estadio ganglionar "N"

Analizamos mediante el método estadístico de Kaplan-Meier las curvas del intervalo libre hasta la progresión en función del estadio ganglionar. Existe una asociación significativa entre el estadio ganglionar y el intervalo libre de progresión, Log Rank 117,73  $p < 0,0001$ .

El método estadístico Log Rank demuestra que no hay diferencias significativas entre las curvas del estadio N1 y N2,  $p > 0,05$ .

Se demuestra que la afectación ganglionar disminuye significativamente el intervalo libre, aunque no hay diferencias entre la afectación de un solo ganglio linfático o varios. El riesgo de progresión de los pacientes con ganglios positivos en el momento del diagnóstico patológico es del 16,56% más, con IC al 95% de 1,8 a 149,59%, respecto a los pacientes con ganglios negativos.

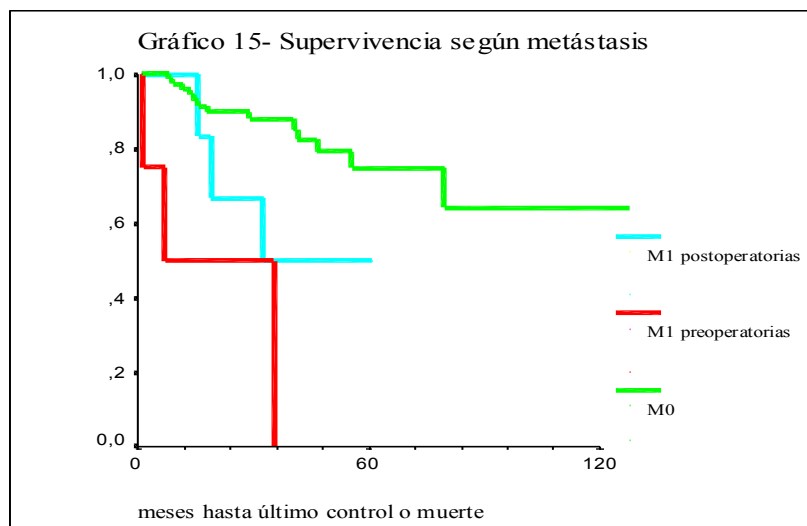




### Estadio metastásico "M".

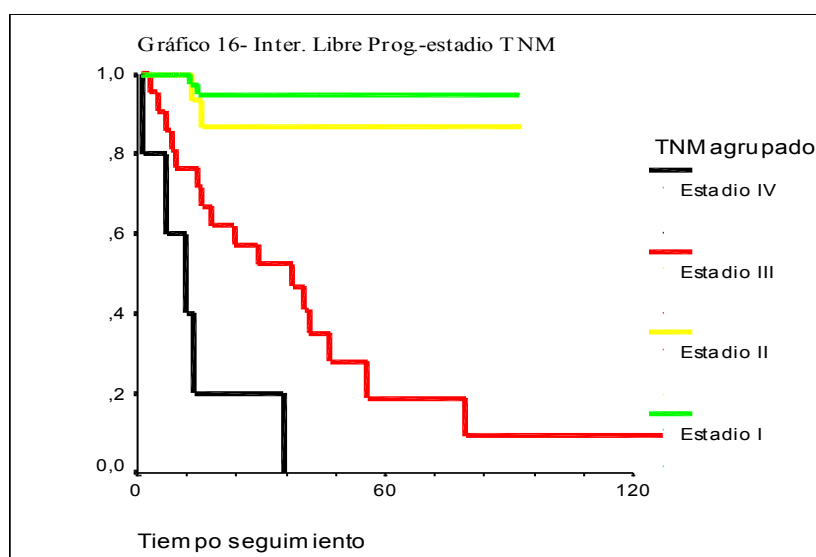
Analizamos mediante el método estadístico de Kaplan-Meier las curvas de supervivencia en función de la presencia de metástasis. Comparamos si existían diferencias en la supervivencia entre la ausencia de metástasis y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento.

La presencia de metástasis permite diferenciar grupos con diferencias significativas en la supervivencia, Log-Rank 24,27,  $p < 0,0001$ . Sin embargo no existen diferencias entre la presencia de metástasis al diagnóstico o durante el seguimiento con relación a la supervivencia, gráfico 15.

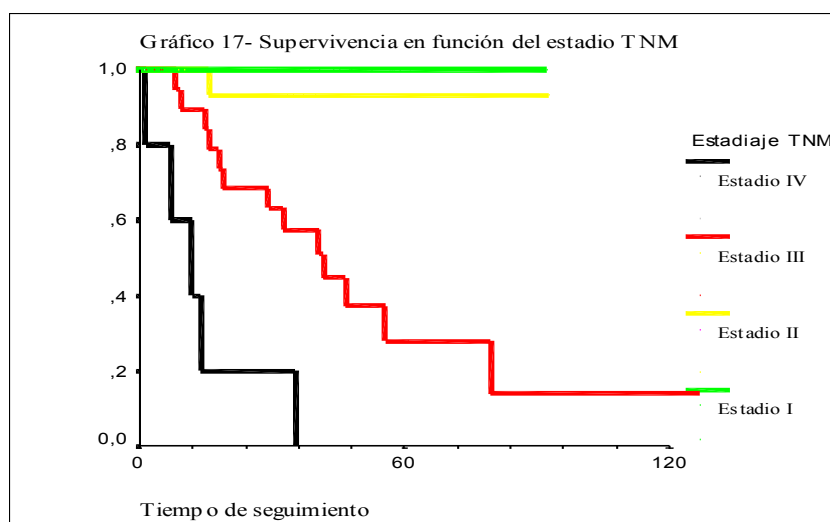


### **8.2.8 Estadiaje TNM, agrupado.**

Mediante el método estadístico de Kaplan-Meier obtuvimos las curvas de supervivencia y del intervalo libre de progresión para establecer si existían diferencias entre los estadios, gráfico 16 y 17.



Las curvas del intervalo libre hasta la progresión demostraron diferencias significativas para el estadiaje TNM agrupado, Log-Rank 64,08,  $p < 0,0001$ . Al comparar las curvas entre si, se aprecia que todos los estadios muestran diferencias significativas con el siguiente, excepto entre el estadio I y el II,  $p < 0,05$ .



Las curvas de supervivencia para el estadiaje TNM, demuestran diferencias significativas, Log-Rank 84,57,  $p < 0,0001$ . Al igual que para el intervalo libre hasta la progresión, no se obtuvieron diferencias significativas entre los estadios I y II,  $p > 0,05$ .

Analizamos la relación de progresión y mortalidad específica con los diferentes estadios agrupados. Se comprueba que existen diferencias significativas entre los diferentes estadios con relación al factor progresión de la enfermedad y mortalidad por tumor, tabla 23. Se representa el porcentaje de pacientes libres de progresión y su supervivencia a los 60 meses.

**Tabla 23- Relación entre estadio TNM con progresión y mortalidad**

Estadio TNM agrupado	n	Progresión %	p	% Libre de progresión a 60 meses	Mortalidad %	p	% supervivencia específica 60 meses
Estadio I	46	4,3		94,87%	0		100%
Estadio II	17	11,7	<0,001	86,87%	5,8	<0,001	93,33%
Estadio III	23	69,5		18,67%	56,5		27,91%
Estadio IV	6	83,3		0%	83,3		0%

Los estadios III y IV presentan un riesgo del 38,71% más que los estadios I y II de progresión, con un IC al 95% de 10,55 a 141,99.

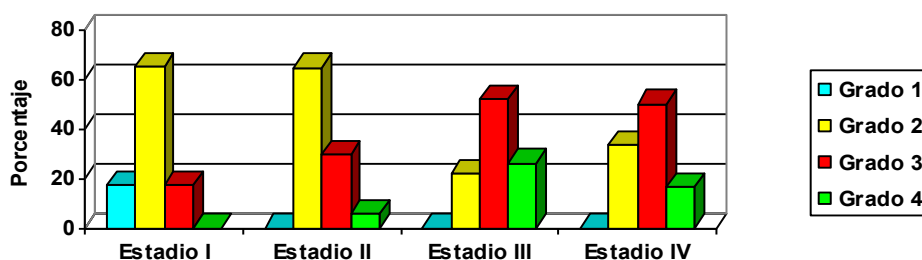
#### Correlación entre estadio y grado.

Analizamos si existía alguna correlación entre el sistema de estadio TNM y el grado nuclear de Fuhrman. La correlación de Spearman demostró que existe una relación significativa, con un coeficiente de correlación de 0,55,  $p < 0,001$ , tabla 24, gráfico 18.

**Tabla 24- Correlación grado- estadio TNM**

	Grado 1	2	3	4	p
Estadio I	8 (17,3)	30 (65,2)	8 (17,3)	0	
Estadio II		11 (64,70)	5 (29,41)	1 (5,88)	<0,001
Estadio III		5 (21,73)	12 (52,17)	6 (26,08)	
Estadio IV		2 (33,3)	3 (50)	1 (16,66)	

**Gráfico 18- Correlación grado-estadio TNM**



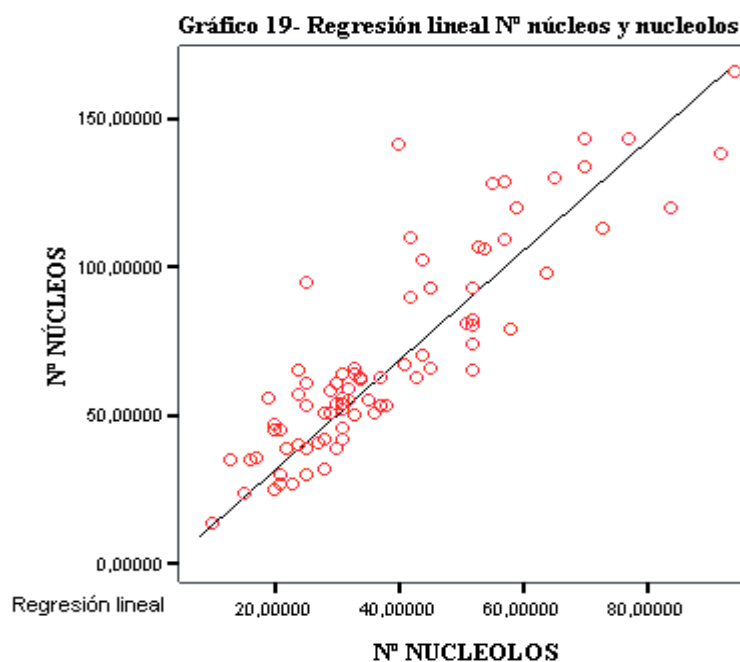
Calculamos el riesgo de presentar grados 3 y 4, en función del estadio tumoral TNM I y II versus III y IV. Los estadios III y IV presentan un riesgo del 11% mayor que los estadios I y II, con un IC al 95% de 3,9 a 31,04%, tabla 25.

**Tabla 25- Relación estadiaje TNM - grado**

Estadio TNM	Grado 1 y 2	Grado 3 y 4	p
Estadio I y II	77,77%	22,22%	<0,001
Estadio III y IV	24,13%	75,86%	

### 8.2.9 Variables morfométricas.

Analizamos si existía una dependencia entre el número de nucleolos y el número de núcleos observados en las micrografías electrónicas. Comprobamos que existe una asociación lineal significativa de modo que, las imágenes en las que se contabiliza un mayor número de núcleos presentan mayor número de nucleolos, y por lo tanto el número de nucleolos depende del número de núcleos, Beta 0,39, IC 95% (0,34-0,44),  $t$  15,78,  $p < 0,001$ .



Estudiamos la posible relación entre el número de núcleos y las variables que hacen relación al tamaño nucleolar. Comprobamos que existe una asociación lineal significativa negativa entre el número de núcleos y el tamaño nucleolar representado por el AMN (tabla 26). El número de núcleos no se relaciona significativamente con el resultado del AMaxN.

**Tabla 26- Asociación lineal n° núcleos y AMN**

	Beta	t	IC 95% Beta	p
AMN	-0,37	-3,78	-0,036 - -0,01	<0,001

El análisis de la asociación entre el número de nucleolos y el tamaño nucleolar, demostró que existe una asociación lineal significativa negativa entre el número de nucleolos y el AMN (tabla 27). Esta relación no se demostró para el número de nucleolos y el área máxima (AMaxN).

**Tabla 27- Asociación lineal n° nucleolos y AMN**

	Beta	t	IC 95% Beta	p
AMN	-0,23	-2,28	-0,06 - -0,004	<0,024

Analizamos, mediante regresión lineal si existía una asociación significativa entre la proporción de nucleolos que se visualizaban en cada caso, representado por el índice nucleolo/núcleo, y el tamaño del área nucleolar como variable dependiente o resultado, representado por el AMN y el AMaxN. El resultado mostró que existe una asociación lineal significativa entre el tamaño del área nucleolar representado por AMN y el AMaxN y la proporción de nucleolos en las células del carcinoma renal. De este modo, podemos decir que las células que mostraron una mayor proporción de nucleolos presentaban áreas nucleolares mayores (Tabla 28).

**Tabla 28- Regresión logística, AMN y AMaxN con Index nucleolo/núcleo**

	Beta	t	IC 95% Beta	p
AMN	11,37	6,15	7,69-15,04	<0,001
AMaxN	29,22	5,16	17,96-40,48	<0,001

#### Análisis tamaño tumoral y valores morfométricos.

Mediante regresión lineal analizamos si el tamaño tumoral macroscópico se relacionaba con el área nucleolar, representado por AMN y AMaxN, o con la proporción de nucleolos/núcleos en las células del carcinoma renal.

Se demostró que existe una asociación lineal significativa entre las variables morfométricas área nucleolar media e índice nucleolo/núcleo y el tamaño tumoral. Sin embargo no existe una asociación significativa entre área máxima nucleolar y tamaño tumoral. Podemos deducir por lo tanto que existe una relación dependiente directamente proporcional del área media nucleolar y la proporción de nucleolos con el tamaño tumoral. De este modo en nuestra serie aquellos tumores de mayor tamaño tienden a presentar áreas nucleolares mayores y una mayor proporción de nucleolos por campo de observación, (tabla 29).

**Tabla 29- Regresión lineal AMN, AMaxN, Índice nucleolo/núcleo con tamaño tumoral.**

	Beta	t	95%IC Beta	p
AMN	0,18	2,23	0,021, 0,35	0,028
AMaxN	0,37	1,5	-0,10, 0,8	ns
Índice Nucleolo/núcleo	1,12E-0,2	2,54	0,002, 0,02	0,013

#### Análisis subtipo histológico, valores morfométricos.

Para el análisis de las posibles diferencias en los valores morfométricos en función del subtipo histológico, prescindimos de los carcinomas cromóforos por estar representados por tan solo 3 casos y por caracterizarse con un comportamiento favorable, ya que en ninguno de los casos se demostró progresión de su enfermedad. Comparamos las mediciones obtenidas mediante morfometría ultraestructural entre carcinomas convencionales y papilares, (tabla 30).

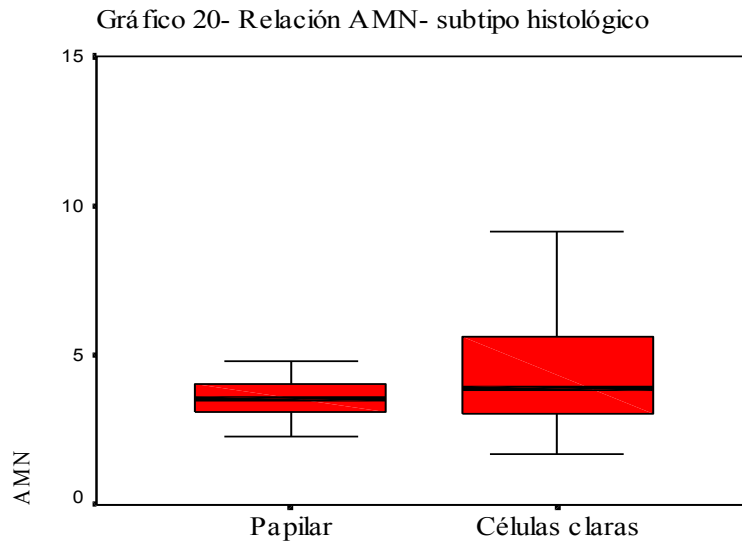
**Tabla 30- Relación parámetros morfométricos- subtipo histológico.**

	Carcinoma Células Claras	Carcinoma Papilar
	Media (IC 95% media)	Media (IC 95% media)
AMN	4,70 (4 - 5,39)	3,56 (3,18 - 3,94)
	ns	
AMaxN	10,86 (8,83 - 12,89)	8,28 (7,02 - 9,55)
	ns	
Índice	0,59 (0,56 - 0,62)	0,51 (0,45 - 0,57)
	p=0,021	

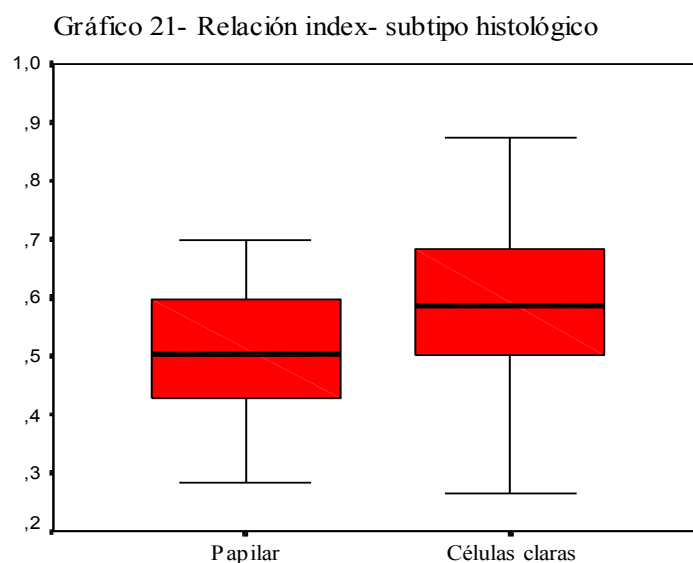
El análisis de la variancia de Kruskal-Wallis, demostró que no existen diferencias significativas entre los carcinomas convencionales y papilares con relación al valor del área nucleolar, aunque se apreció una tendencia a presentar valores mayores del área nucleolar en los carcinomas convencionales frente a los papilares. Si embargo si se demostraron diferencias significativas en el valor del índice proporcional entre nucleolos y núcleos,  $p < 0,05$ . De este modo podemos afirmar que

los carcinomas convencionales presentan una mayor proporción de nucleolos que los papilares en una misma superficie de corte tumoral.

Mediante diagramas de caja, (*box-plot*), representamos los valores correspondientes de la mediana del área nucleolar (AMN) y la amplitud del intervalo intercuartil para los subtipos histológicos convencional y papilar, gráfico 20.



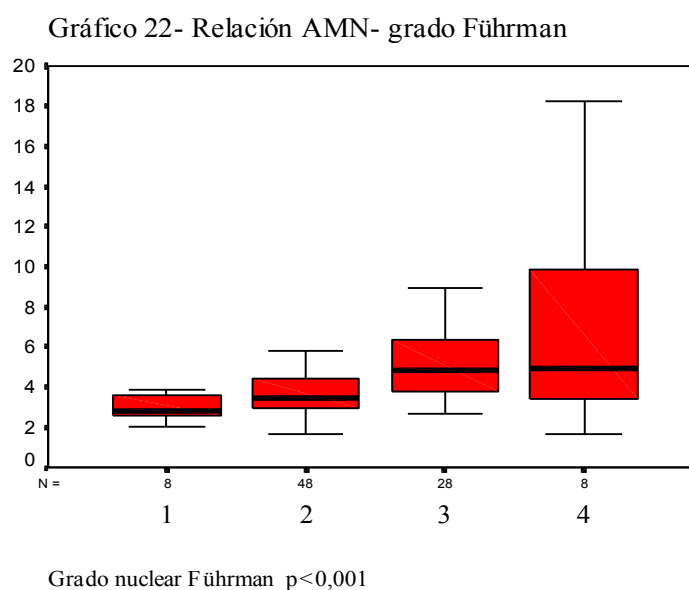
En el siguiente gráfico, se representan la mediana y la amplitud del intervalo intercuartil para los valores del índice proporcional nucleolos/núcleos y los diferentes subtipos histológicos.



### Análisis grado nuclear de Fuhrman y variables morfométricas.

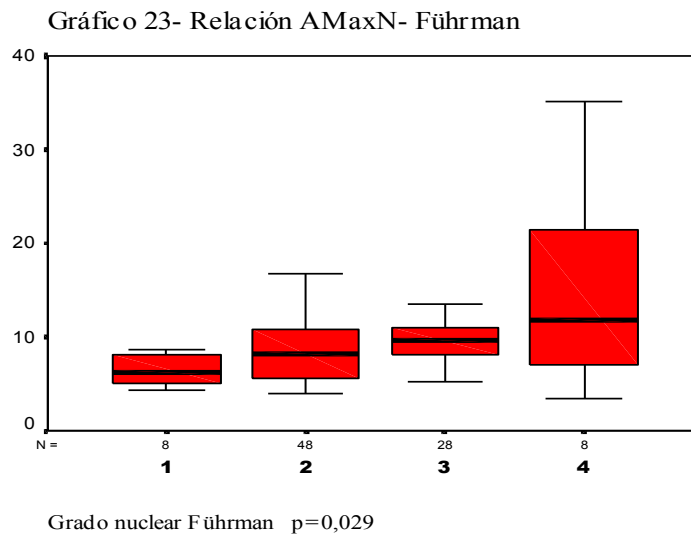
Con el fin de establecer si existían diferencias significativas entre las distintas variables morfométricas y los valores del grado nuclear de Fuhrman, empleamos el análisis de la variancia de Kruskal-Wallis.

El área nucleolar media (AMN), mostraba valores con diferencias significativas para cada grado nuclear,  $p < 0,001$ . De este modo, a medida que aumenta el grado, aumenta a su vez el área nucleolar media. Mediante el método estadístico U de Mann-Whitney, comprobamos si existían diferencias entre cada grado consecutivo. El resultado mostró que no existen diferencias significativas entre el grado 1 y 2, ni entre el grado 3 y 4, aunque si se establecen diferencias significativas entre los grados 2 y 3,  $p < 0,001$ , (tabla 31), gráfico 22.

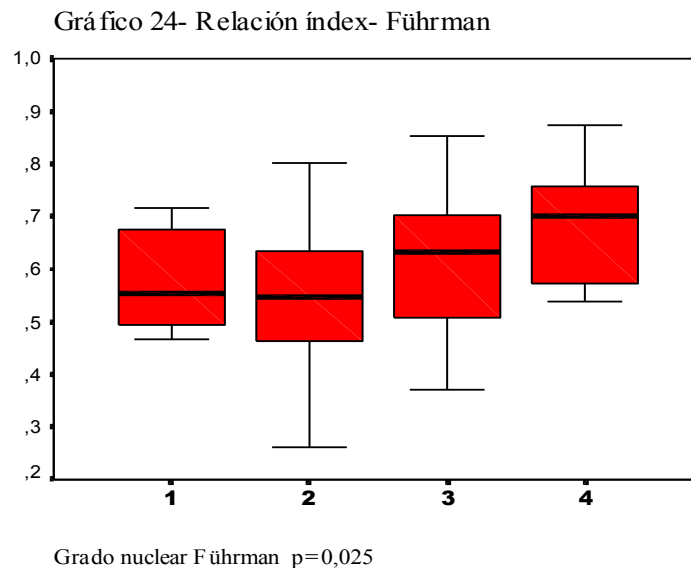


El área nucleolar máxima (AMaxN), mostraba valores con diferencias significativas para cada grado nuclear, con un aumento del valor a medida que se incrementa el grado,  $p = 0,029$ . Analizando las posibles diferencias entre grados, al igual que para el AMN solo se demostraron diferencias significativas entre los grados 2 y 3,  $p = 0,032$ , (tabla 31), gráfico 23.





El índice nucleolo/núcleo mostraba una relación significativa con el grado nuclear, de modo que a medida que aumenta el grado, se aprecia un incremento de la proporción de nucleolos respecto a la de núcleos en las células tumorales,  $p=0,025$ . Cuando comparamos las posibles diferencias entre un grado y el siguiente, solo se obtuvieron diferencias significativas entre los grados 2 y 3,  $p=0,03$ , (tabla 31), gráfico 24.



**Tabla 31- Análisis de la relación: valores morfométricos- Grado Fuhrman**

	Fuhrman 1	Fuhrman 2	Fuhrman 3	Fuhrman 4
	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)
AMN	3,48 (1,94 - 5,01)	3,88 (3,39 - 4,37)	5,22 (4,20 - 6,25)	7,47 (2,16 - 12,79)
	p<0,001			
	p>0,05		p>0,05	
	p<0,001			
AMaxN	8,99 (2,09 - 15,89)	9,47 (7,30 - 11,65)	11,07 (8,5 - 13,64)	15,84 (5,57 - 26,11)
	p=0,029			
	p>0,05		p>0,05	
	p=0,032			
Index	0,57 (0,49 - 0,66)	0,54 (0,50 - 0,57)	0,61 (0,55 - 0,68)	0,68 (0,56 - 0,79)
	p=0,0225			
	p>0,05		p>0,05	
	p=0,030			

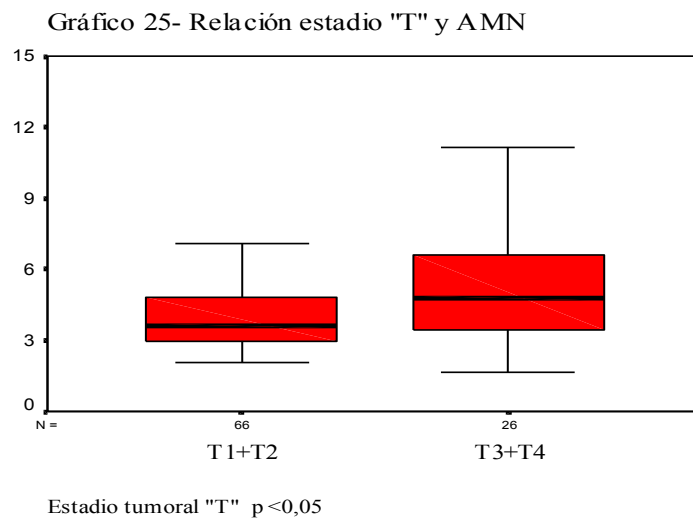
En la tabla 31 se demuestra un aumento de los valores del área nucleolar (AMN, AMaxN) y de la proporción de nucleolos-núcleos a medida que se incrementa el grado nuclear en las células tumorales.

Se muestra la asociación significativa entre el grado nuclear y cada una de las variables morfométricas, así como las diferencias significativas entre cada uno de los valores del grado.

#### Análisis de estadio tumoral "T" y las variables morfométricas.

Analizamos si existían diferencias entre los valores de las distintas variables morfométricas del nucleolo con relación al estadio tumoral "T", de la clasificación TNM. El análisis de la variancia no demostró diferencias significativas entre los distintos valores morfométricos y los estadios tumorales en conjunto,  $p>0,05$ . Para facilitar la interpretación clínica y el análisis estadístico, agrupamos en dos los estadios, formando el grupo de bajo estadio, que engloba el estadio T1 y T2, y el grupo de estadio alto T3 y T4.

Los valores del AMN, muestran diferencias significativas para altos y bajos estadios tumorales, de modo que los estadios altos, T3 y T4 presentan áreas nucleolares medias mayores que los estadios bajos,  $p=0,046$ , gráfico 25.



Se practicó el mismo procedimiento para establecer si existían diferencias significativas entre los valores del AMaxN para cada diferente estadio tumoral. Aunque el conjunto de valores del área máxima es mayor para los estadios altos, las diferencias obtenidas fueron marginalmente significativas,  $p=0,052$ .

Los valores del índice nucleolo/núcleo, fueron significativamente diferentes para altos y bajos estadios, de modo que aquellos tumores con estadios altos tienden a presentar una mayor proporción de nucleolos respecto a núcleos en las células tumorales,  $p=0,038$ .

#### Análisis del estadio ganglionar "N" y las variables morfométricas.

El análisis de las posibles relaciones de los valores de las variables morfométricas, AMN, AMaxN e índice nucleolo/núcleo con el estadio ganglionar, no demostró que existieran diferencias significativas entre presentar ganglios positivos o negativos en el momento del diagnóstico,  $p > 0,05$ .

#### Análisis del estadio metastásico "M" y las variables morfométricas.

No se apreciaron diferencias significativas entre los valores de las variables morfométricas del nucleolo y la presencia o ausencia de metástasis,  $p > 0,05$ .

### Análisis del estadiaje TNM agrupado y las variables morfométricas.

Para el análisis del comportamiento de las variables morfométricas del nucleolo respecto al sistema de estadio TNM, empleamos la prueba del análisis de la variancia. Cuando se incluyen en el análisis los cuatro estadios por separado, no se demostraron diferencias significativas, aunque la media de los valores presenta un aumento progresivo a medida que se incrementa el estadio, (tabla 32).

**Tabla 32- Análisis de la relación: variables morfométricas- estadiaje TNM**

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
n	46	17	23	6
<b>AMN</b>				
Media	3,99	4,35	5,43	6,08
95% IC media	3,54-4,43	3,19-5,59	3,90-6,90	4,03-5,07
<b>AMaxN</b>				
Media	9,04	9,41	11,22	19,75
95% IC media	7,43-10,64	6,95-11,87	8,19-14,26	2,83-36,68
<b>Index nucleolo/núcleo</b>				
Media	0,55	0,56	0,61	0,64
95% IC media	0,51-0,58	0,51-0,65	0,53-0,69	0,53-0,75

Establecimos las posibles correlaciones mediante el método no paramétrico de Spearman. Los valores de las tres variables morfométricas mostraron una correlación positiva con el estadio TNM, de forma significativa, de modo que a medida que aumenta el área nucleolar y la proporción nucleolar, aumenta el estadio de forma directamente proporcional, tabla 33.

**Tabla 33- Correlación entre variables morfométricas y estadio TNM**

Rho Spearman		Coefficiente correlación	p
Estadio TNM	AMN	0,23	0,022
	AMaxN	0,22	0,029
	Index	0,24	0,028

Para facilitar el análisis estadístico agrupamos el sistema de estadio TNM en dos categorías, estadio I + II y III + IV. Se demostraron diferencias significativas, entre las dos categorías establecidas, para todos los valores morfométricos del nucleolo, gráfico 26 y 27. La proporción de nucleolos fue significativamente mayor en los carcinomas con estadio III y IV, como se muestra en el gráfico 27.

Gráfico 26- relación área nucleolar y estadio TNM

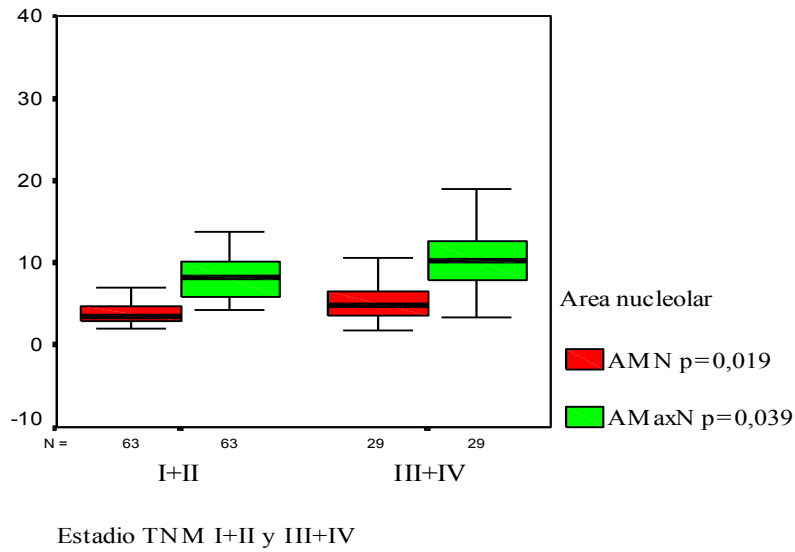
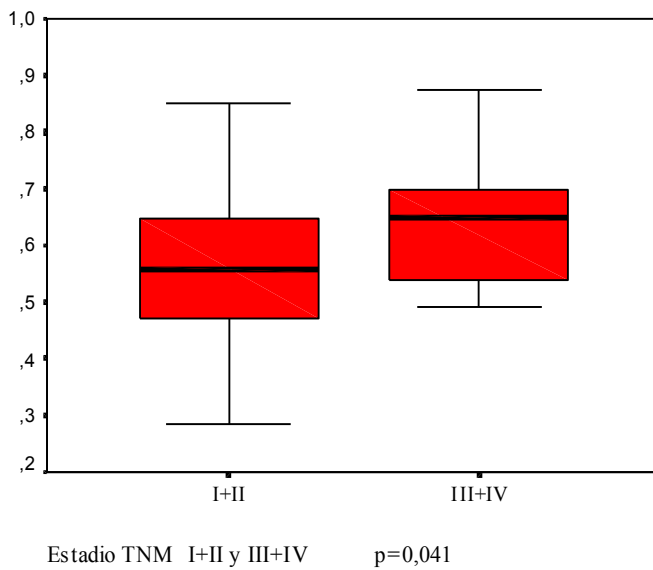


Gráfico 27- Relación índice nucleolo/núcleo y estadio TNM



Para establecer la probabilidad de presentar un estadio elevado, estadio III y IV frente a I y II a partir de un área nucleolar, se practicó un análisis de regresión logística. Se establece de forma significativa un incremento del riesgo de presentar estadios altos III y IV a medida que aumentan los valores del área nucleolar en las células del carcinoma renal, tabla 34. Esta relación no se consigue establecer de forma significativa para el índice de la proporción de nucleolos.

**Tabla 34- Regresión logística entre área nucleolar y estadio TNM**

	Beta	Exp. Beta	IC 95% Exp. Beta	p
AMN	0,24	1,27	1,03 - 1,56	0,019
AMaxN	0,07	1,07	1 - 1,15	0,032

### Análisis del AMN y del AMaxN como factor pronóstico negativo.

Para establecer si existían diferencias significativas en los valores del área nucleolar respecto al intervalo libre de progresión y la supervivencia, realizamos un análisis bivariante mediante regresión de Cox, considerando el AMN, el AMaxN y el índice nucleolar como variable continua.

Los valores del AMN mostraron una asociación significativa con la supervivencia específica, estableciéndose una relación directa entre estos y la posibilidad de morir por carcinoma renal. Esta asociación no se demostró para el intervalo libre de progresión, tabla 35.

El valor del área máxima nucleolar (AMaxN), presentó una asociación significativa con la supervivencia específica y el intervalo libre de progresión, con un incremento de riesgo de morir o progresión directamente proporcional, tabla 35.

Los valores del índice nucleolo/núcleo no presentaron una asociación significativa, ni para el intervalo libre hasta la progresión, ni para la supervivencia específica.

**Tabla 35- Relación intervalo libre de progresión y supervivencia con AMN y AMaxN**

<b>Intervalo libre</b>	Beta	Exp B	95% IC Exp B	p
AMN	0,09	1,10	0,98 - 1,22	0,07
AMaxN	0,05	1,05	1,00 - 1,09	0,01
<b>Supervivencia</b>				
AMN	0,12	1,13	1,01 - 1,27	0,02
AMaxN	0,05	1,05	1,00 - 1,11	0,02

Para proporcionar una utilidad clínica a las variables morfométricas del área nucleolar, intentamos establecer unos valores óptimos que nos permitieran dividir al conjunto poblacional en diferentes grupos de riesgo.

Para obtener los valores que nos permitiesen analizar las variables morfométricas como variables categóricas, empleamos el siguiente esquema.

Analizamos los valores del AMN y AMaxN en los 92 pacientes, estudiando la distribución en función de la presencia o ausencia de progresión y de los factores pronósticos más consolidados en la literatura, grado y estadio. Para facilitar el análisis, dichos factores pronósticos fueron agrupados como variables dicotómicas. El grado 1 y 2, lo comparamos frente a 3 y 4. Efectuamos el mismo procedimiento para el estadio TNM, agrupando I y II, y comparándolo con III y IV.

Se plantearon los modelos con las variables del área nucleolar, AMN y AMaxN, estimando en cada modelo una probabilidad teórica de presentar grados o estadios altos y progresión de la enfermedad.

Mediante el empleo de curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC (Receiver Operating Characteristics), establecimos para cada valor del área nucleolar media y máxima, la correspondiente sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de progresión, grado y estadio elevado. Se determinó el valor predictivo de cada modelo a partir del área bajo la curva ROC. Comprobamos la presencia de significación estadística en cada modelo, tabla 36. Gráfico 28, 29 y 30.

**Tabla 36- Resultados de las curvas ROC del AMN y AMaxN.**

	AUC	95% IC	P
Area bajo curva			
<b>Fuhrman 1+2 vs 3+4</b>			
AMN	0,74	0,63-0,87	<0,001
AMaxN	0,67	0,55-0,78	0,006
<b>Estadio I+II vs III+IV</b>			
AMN	0,63	0,5-0,76	0,039
AMaxN	0,65	0,52-0,78	0,019
<b>Progresión vs no progresión</b>			
AMN	0,66	0,55-0,78	0,013
AMaxN	0,63	0,50-0,75	0,055

Gráfico 28

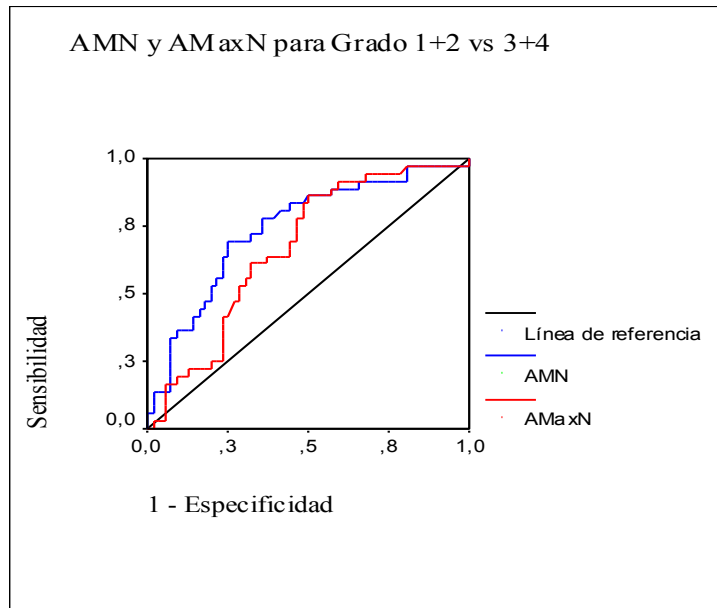


Gráfico 29

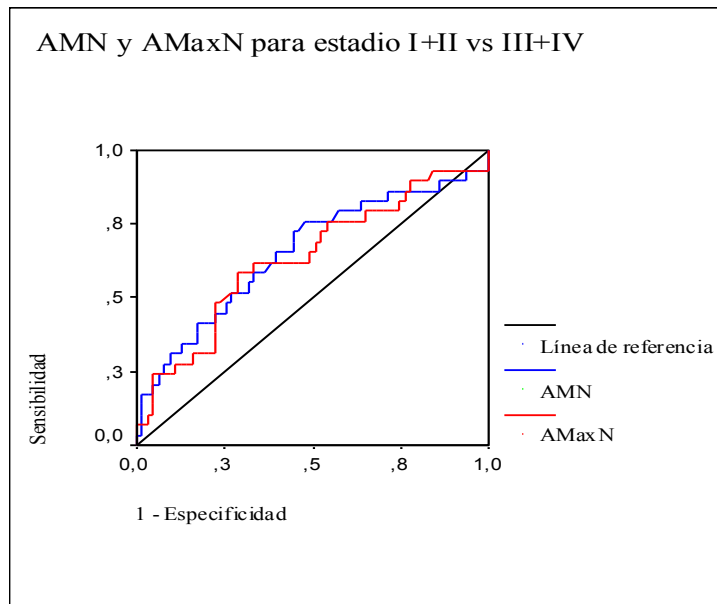
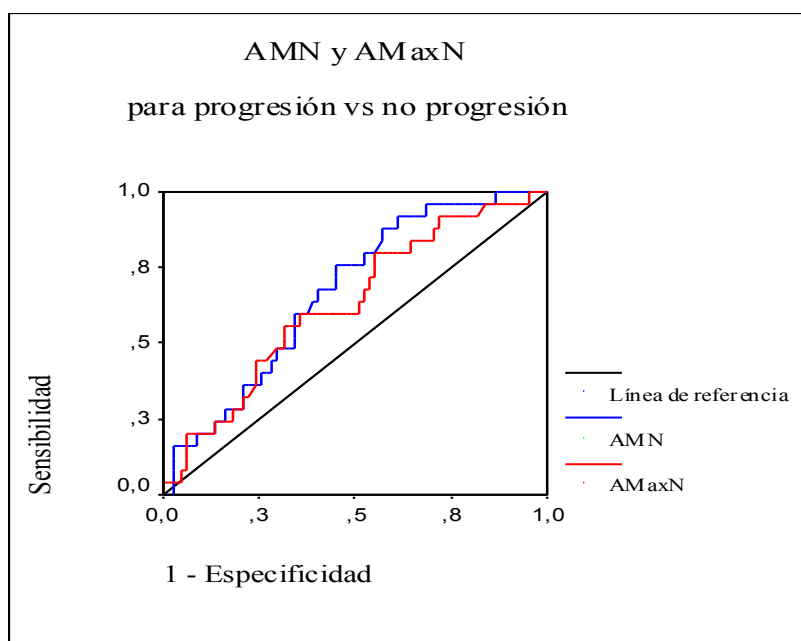




Gráfico 30



**Gráfico 28, 29 y 30:** Curvas ROC donde se representan los diferentes valores de las áreas AMN y AmaxN. A cada valor de las variables morfológicas le corresponde una sensibilidad y especificidad concreta en el modelo para la predicción de alto grado, alto estadio o progresión tumoral.

Se determinaron los puntos de corte correspondientes al área nucleolar media y máxima con mayor rendimiento diagnóstico, en cada modelo, tabla 37.

Tabla 37- Determinación de puntos de corte para cada diagnóstico.

	Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %	Rendimiento diagnóstico %
<b>Führman</b>	$\mu m^2$			
<b>1+2 vs 3+4</b>				
AMN	4,05	69	75	72,8
AMaxN	8,82	64	63	63,3
<b>Estadio</b>				
<b>I+II vs III+IV</b>				
AMN	3,92	62	62	63,5
AMaxN	9,30	62	67	66,4
<b>Progresión vs no progresión</b>				
AMN	4,10	60	65	64,1
AMaxN	9,3	60	64,2	63,04

Posteriormente se compararon los diferentes puntos de corte mediante regresión de Cox, donde se estableció el riesgo de cada uno en función de la probabilidad de progresión, tabla 38. Los puntos con mayor rentabilidad diagnóstica fueron para el área nucleolar media 4,10  $\mu\text{m}^2$  y para el área máxima nucleolar 9,3  $\mu\text{m}^2$ .

**Tabla 38- Análisis del riesgo de progresión en función de los puntos de corte.**

Variable	$\mu\text{m}^2$	Beta	Exp. Beta	IC 95% Exp Beta	p
AMN	>3,92	1,10	3,02	1,32 - 6,91	0,0083
	>4,05	1,09	2,97	1,32 - 6,96	0,0085
	<b>&gt;4,10</b>	1,13	3,09	1,37 - 6,96	<b>0,0063</b>
AMaxN	>8,82	0,83	2,31	1,03 - 5,17	0,04
	<b>&gt;9,30</b>	1,16	3,19	1,42 - 7,17	<b>0,0048</b>

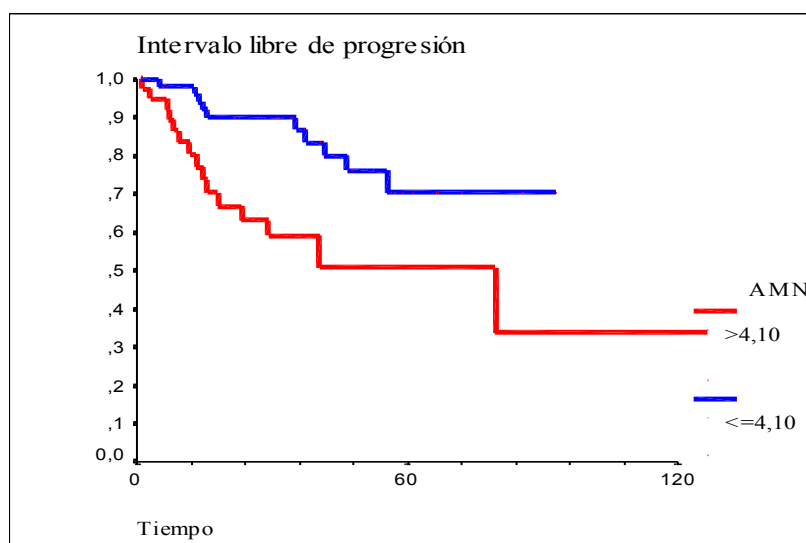
■ Puntos de corte con mayor significación estadística

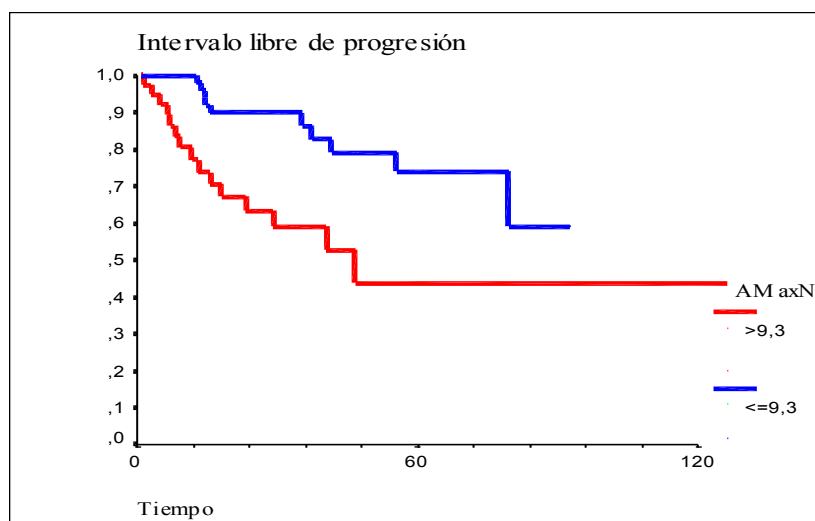
Mediante el método de Kaplan-Meier establecimos las curvas del intervalo libre de progresión y calculamos el porcentaje de pacientes libres de progresión, para cada valor.

**Tabla 39- Análisis del intervalo libre de progresión en función del AMN y AMaxN**

	N	% total progresión	% Libre de progresión a 60 meses	Log-Rank	p	
AMN	<=4,10	54	18,50	70,23	8,24	0,004
	>4,10	38	39,50	50,69		
AMaxN	<=9,3	53	18,80	73,87	8,84	0,002
	>9,3	39	38,46	43,80		

**Gráfico 31- Curvas del intervalo libre de progresión en función del AMN.**



**Gráfico 32- Curvas del intervalo libre de progresión en función del AMaxN**

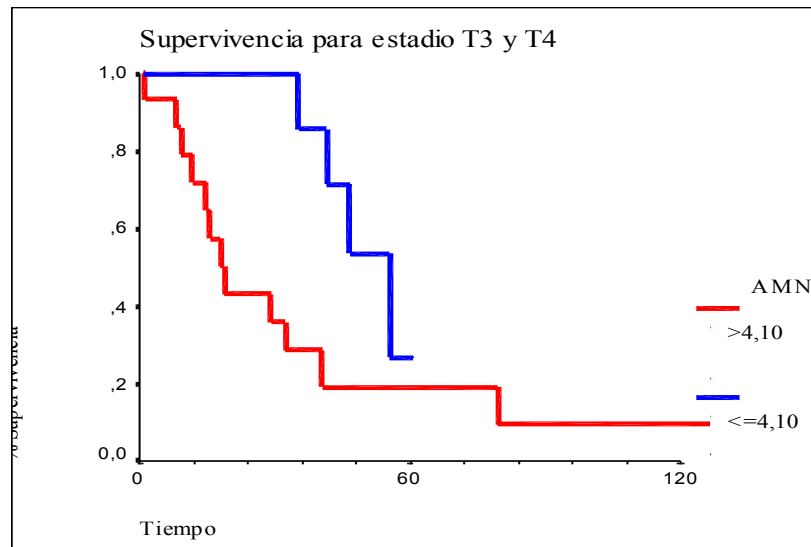
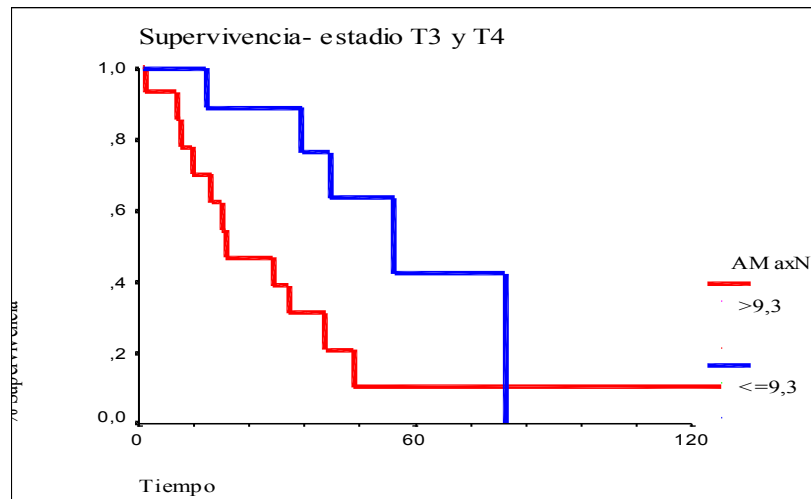
Tras conocer los valores del área nucleolar con mayor rentabilidad diagnóstica, intentamos establecer en que grupos de pacientes tendrían mayor utilidad como factor pronóstico. Para ello, analizamos la supervivencia en función de los valores del área nucleolar para tumores con alto y bajo estadio tumoral, T3 y T4 vs T1 y T2, metastásicos vs no metastásicos, alto grado G3 y G4 vs G1 y G2.

Para tumores órgano- confinados T1 y T2 los valores del AMN y AMaxN, no presentan una asociación significativa con la supervivencia,  $p > 0,05$ .

Los valores establecidos del AMN y el AMaxN, se relacionan de forma significativa con la supervivencia específica, para estadios T3 y T4, (gráfico 33 y 34).

**Tabla 40- Supervivencia en función del AMN y AMaxN para estadios T3 y T4**

Estadio T3 y T4		% Mortalidad global	% Supervivencia a 60 meses	Log-Rank	p
AMN	$\leq 4,10$	36,36%	26,79%	4,33	0,037
	$> 4,10$	80%	19,15%		
AMaxN	$\leq 9,3$	50%	42,33%	4	0,04
	$> 9,3$	93,75%	10,37%		

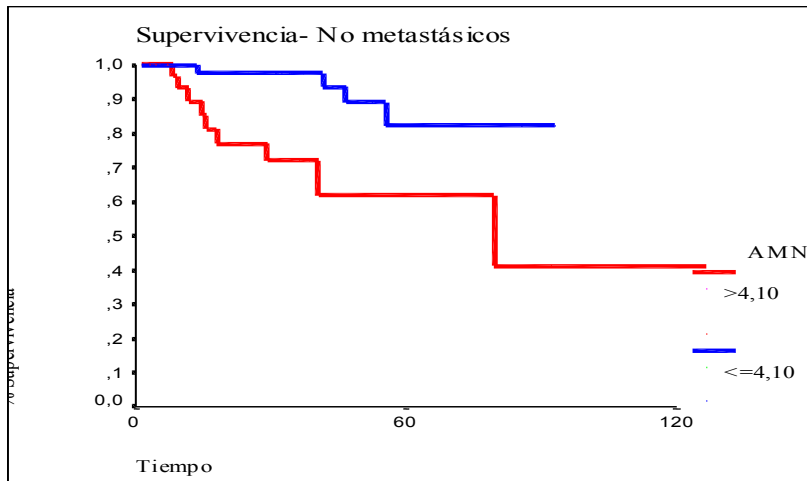
**Gráfico 33- Supervivencia específica para estadios T3 y T4 en función del AMN****Gráfico 34- Supervivencia específica para estadios T3 y T4 en función del AMaxN**

Los valores del AMN y AMaxN, se relacionan significativamente con la supervivencia específica para pacientes libres de enfermedad metastásica. Los valores del AMN, muestran una relación marginalmente significativa con la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, tabla 41, gráfico 35, 36 y 37.

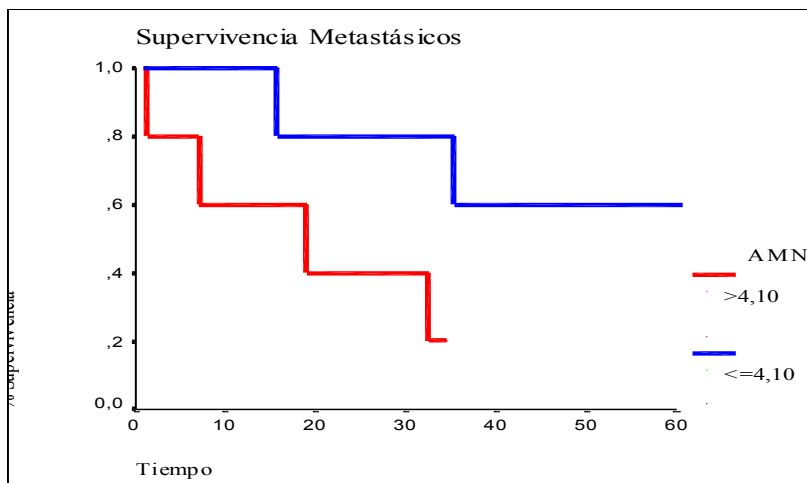
**Tabla 41- Supervivencia en función del AMN y AMaxN en pacientes con o sin metástasis**

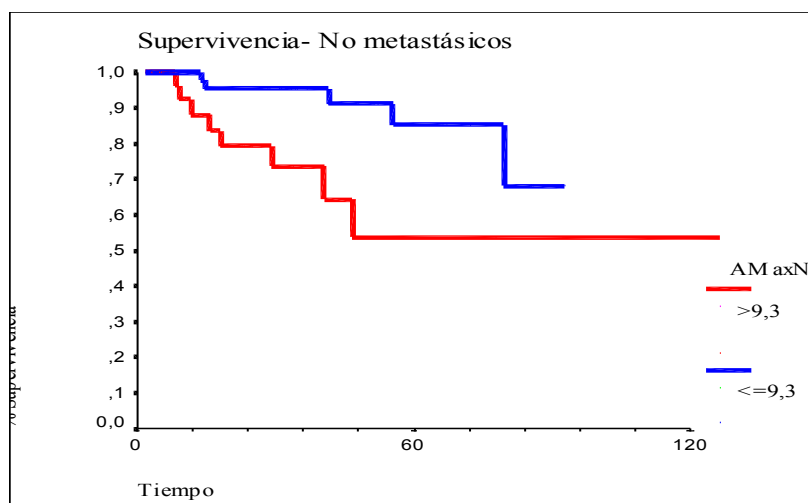
No metastásicos		% Mortalidad global	%Supervivencia a 35 meses	Log-Rank	p
AMN	<=4,10	8,51%	82,24%	8,38	0,0038
	>4,10	27,27%	61,82%		
AMaxN	<=9,3	10,41%	85,22%	6,72	0,0096
	>9,3	25%	53,65%		
Metastásicos					
AMN	<=4,10	28,57%	60%	3,39	0,055
	>4,10	80%	20%		

**Gráfico 35- Supervivencia en pacientes no metastásicos en función del AMN**



**Gráfico 36- Supervivencia en pacientes metastásicos en función del AMN**



**Gráfico 37- Supervivencia en pacientes no metastásicos en función del AMaxN**

Los valores del AMN y AMaxN, mostraron una relación significativa con la supervivencia en pacientes con tumores de grado 3 y 4, sin embargo no se demostró esta relación con tumores de bajo grado 1 y 2, tabla 42, gráficos 38 y 39.

**Tabla 42- Supervivencia en función del AMN y AMaxN en pacientes con tumores de alto grado.**

		% Mortalidad global	%Supervivencia a 60 meses	Log-Rank	p
AMN	<=4,10	33,33%	38,10%	4,20	0,040
	>4,10	50%	28,21%		
AMaxN	<=9,3	33,33%	49,45%	6,33	0,011
	>9,3	52,38%	12,83%		

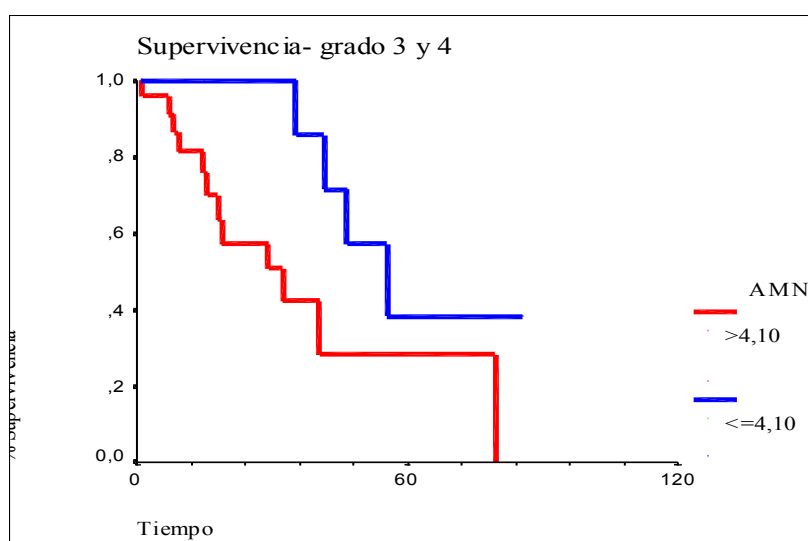
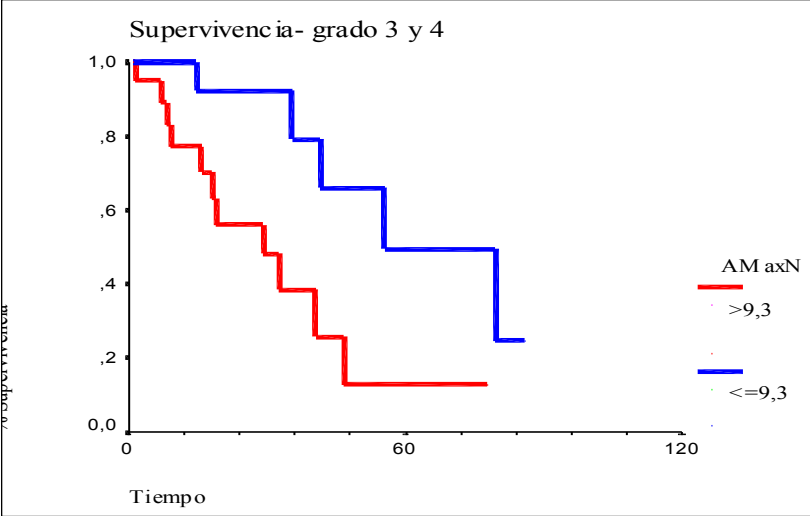
**Gráfico 38- Supervivencia específica en pacientes con grado 3 y 4 en función del AMN**

Gráfico 39- Supervivencia específica en pacientes con grado 3 y 4 en función del AMaxN



### 8.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para identificar aquellas variables con significado pronóstico independiente y obviar la influencia entre variables se realizó un análisis multivariante mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite establecer la variable predictiva más significativa con independencia del resto de variables. El método empleado en el análisis fue del sistema hacia atrás, backward stepwise, construyendo en primer lugar un modelo con todas las variables predictivas y quitando paso a paso del mismo las variables que no aportan información significativa hasta llegar a un modelo en el que el máximo número de variables mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Fueron incluidas en los modelos iniciales, el estadio TNM, el grado nuclear de Fuhrman, el área nuclear media, el área nuclear máxima y el tamaño, todas como variables categóricas.

En el modelo para el análisis del intervalo libre de progresión fueron retirándose, por este orden, el área nucleolar media (AMN)  $p=0,6655$  y el tamaño  $p=0,6129$ . Se obtuvo un modelo donde mostraron significación estadística el estadio TNM  $p<0,0001$  y el área nucleolar máxima (AMaxN)  $p=0,0331$  y el grado carece de significación  $p=0,0706$ , tabla 43.

**Tabla 43- Análisis multivariante para intervalo libre de progresión, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox**

		Beta	Exp. Beta	95% IC Exp. B	p
<b>AMaxN</b>	* $\leq 9,3 \mu\text{m}^2$				
	$> 9,3 \mu\text{m}^2$	0,9487	2,5824	1,0789 - 6,1810	0,0331
<b>Grado Fuhrman</b>	*G 1 + 2				
	G 3 + 4	0,9518	2,5903	0,9232 - 7,2678	0,0706
<b>Estadio TNM</b>	*I + II				0,00001
	III	1,8894	6,6155	1,9564 - 22,3705	0,0024
	IV	3,6214	37,3900	8,88809 - 157,4175	0,00001

\* Categoría de referencia

Del modelo inicial para el análisis de la supervivencia específica fueron retirándose, en este orden, el tamaño  $p=0,5330$  y el AMN  $p=0,1702$ . En modelo final permanecen con significación estadística el AMaxN  $p=0,0118$  y el estadio TNM  $p<0,0001$ , el grado se presenta como marginalmente significativo  $p=0,0534$ , tabla 44.



**Tabla 44- Análisis multivariante para la supervivencia específica, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.**

		Beta	Exp. Beta	95% IC Exp. B	p
<b>A MaxN</b>	* ≤ 9,3 cm <sup>2</sup>				
	> 9,3 cm <sup>2</sup>	1,4996	4,4797	1,3941 - 14,3951	0,0118
<b>Grado Fuhrman</b>	* G 1 + 2				
	G 3 + 4	1,3893	4,0119	0,9800 - 16,4240	0,0534
<b>Estadio TNM</b>	* I + II				0,00001
	III	2,7585	15,7756	1,8877 - 131,8399	0,0104
	IV	5,3445	209,4476	20,6625 - 2213,0855	0,00001

\* Categoría de referencia

**9- DISCUSIÓN**



---

## 9- DISCUSIÓN

El carcinoma renal sigue siendo una enfermedad con numerosas incógnitas por resolver. La mejora en la precisión y anticipación del diagnóstico, así como las nuevas modalidades terapéuticas, han supuesto un cambio considerable en la actitud de los urólogos ante los tumores renales.

El aumento en el número de tumores diagnosticados en estadios iniciales de la enfermedad y la posibilidad de realizar un tratamiento curativo con éxito nos han permitido afrontar el pronóstico de este grupo de enfermos con una tranquilidad poco habitual en una enfermedad neoplásica. Sin embargo, en el otro lado de la balanza, los carcinomas renales continúan teniendo una mortalidad específica global alrededor del 40% y aumenta considerablemente en estadios altos de la enfermedad. Se han realizado numerosos esfuerzos, que comienzan a dar sus frutos en el tratamiento conservador de los tumores renales órgano-confinados, y sirva como ejemplo, la cada vez mayor generalización de la cirugía laparoscópica o las diferentes modalidades de ablación tisular. Sin embargo, en tumores diagnosticados en estadio avanzado, la repercusión de las investigaciones, apenas ha influido sobre la supervivencia de los enfermos desde la década de los ochenta del pasado siglo. A este panorama, podríamos añadir el conjunto de tumores que, siendo inicialmente órgano-confinados, presentan progresión de su enfermedad y se nos escapan, a pesar de un adecuado tratamiento inicial y de un correcto seguimiento.

Para la mayoría de los autores, el cambio de la situación actual pasa por un mejor conocimiento de los factores pronósticos del carcinoma renal y por el desarrollo de tratamientos de segunda línea efectivos. De nada serviría informar a nuestros pacientes de manera más precisa sobre el pronóstico de su enfermedad, si detrás no disponemos de una oferta de tratamiento eficaz. Los nuevos protocolos de tratamiento combinado de quimioterapia e inmunoterapia parecen ser la realidad más plausible en un futuro no demasiado lejano. Otros tratamientos basados en terapias génicas no dejan de ser una esperanza a largo plazo, con un prometedor camino de investigación cuyas bases se están asentando a gran velocidad.

El desarrollo de nuevos marcadores moleculares y la clasificación genómica del carcinoma renal han sido objeto de numerosos trabajos de investigación desde la década de los noventa. Esto ha permitido realizar subgrupos histológicos más consolidados, con una repercusión real sobre el pronóstico de los enfermos, y mejorar el conocimiento del comportamiento biológico tumoral. Sin embargo, muchos de estos marcadores no han sido validados ya que su independencia como factores pronósticos no ha sido demostrada estadísticamente en un número suficiente de estudios. En el horizonte, el desarrollo de las nuevas técnicas de “microarrays”, tanto a escala tisular como

genómica, supondrá un cambio cualitativo y cuantitativo en el entendimiento del comportamiento biológico tumoral.

En la actualidad, a pesar de los esfuerzos en investigación, los factores pronósticos de uso clínico continúan siendo el estadio tumoral, el grado histológico, el estado de salud y el subtipo histológico. No cabe duda que la mejor selección de los pacientes, para decidir su inclusión en nuevos protocolos de tratamiento, tanto quirúrgico conservador como médico de segunda línea, pasará por la definición de nuevos factores pronósticos basados en el mejor conocimiento de la biología tumoral del carcinoma renal. Este hecho, ha sido la principal motivación de este trabajo de investigación.

En el presente trabajo, con el fin de demostrar la validez y la utilidad como factor pronóstico de los resultados de las mediciones obtenidas mediante morfometría ultraestructural y poder dar respuesta a los objetivos planteados, llevamos a término el siguiente esquema.

En primer lugar, analizamos e intentamos validar, en nuestra serie, los factores pronósticos más consolidados en la literatura médica. Ello, nos permitiría comparar los valores de los parámetros morfométricos con estos factores, y determinar así la relación entre el comportamiento biológico tumoral y la morfometría ultraestructural.

Analizamos las relaciones entre los distintos parámetros morfométricos entre sí, para comprobar la racionalidad del sistema y los resultados.

Para dotar de un significado clínico al trabajo, intentamos demostrar la relación entre los valores del tamaño nucleolar y la supervivencia y el intervalo libre de progresión en la serie. Finalmente para demostrar la posible independencia como factor pronóstico, practicamos un análisis multivariante en un modelo donde se incluyeran los factores pronósticos consolidados en la literatura y que en nuestra serie habían demostrado significación estadística en el análisis univariante.

## 9.1- Consideraciones generales de la serie

### 9.1.1- Distribución por sexo

La distribución por sexo en nuestra serie muestra un predominio de los varones respecto a las mujeres, con una razón de sexo de 1,7:1. Se ha considerado clásicamente que la distribución por sexos en el CCR correspondería con una incidencia de más del doble de varones que mujeres. Sin embargo, parece que estas diferencias podrían estar acortándose en la actualidad. Algaba (306), cita una razón de sexo varón-mujer de 1,6:1. En dos series publicadas en 1998 y 2001, por Llanes y cols (307) y Medina López (308) respectivamente, se informa de una razón de sexo de 1,24:1 y de 1,3:1 respectivamente, que corroborarían esta observación en nuestro país.

En el panorama internacional, se podría confirmar esta tendencia, aunque con excepciones. Series recientes como las de Javidan y cols (188), Ljungberg y cols (224) y Moch y cols (189), refieren una relación varón a mujer respectivamente de 1,7:1, 1,5:1 y 1,3:1. Sin embargo, en los trabajos de Ficarra y cols (194) y Tsui y cols (124), la razón por sexo es de 2,5:1 y 2,27:1, respectivamente.

La hipótesis de una posible tendencia a equilibrarse las tasas de incidencia entre sexo parece plausible aunque es difícil de objetivar. La mayoría de publicaciones de donde podemos extrapolar los datos de la incidencia según el sexo, aportan datos que podrían estar sesgados, ya que incluyen series quirúrgicas o anatomopatológicas con otros objetivos no relacionados con determinar la incidencia real del tumor en una determinada población.

Los datos de los registros epidemiológicos sobre tumores renales, en principio serían una fuente más fiable de información, sin embargo, en la mayoría se emplea la codificación de tumores de riñón y de vía urinaria renal, incluyéndolos en una misma categoría. De este modo, se incluyen el carcinoma transicional, un tumor con una mayor relación exposicional que el carcinoma renal a carcinógenos industriales y al tabaco.

Según los datos obtenidos del registro de tumores de nuestro centro, la razón de sexo en el periodo de 1980-81 sería de 3,25, pasando a 2,05 en el periodo de 1996-97. En los registros que disponíamos de nuestro entorno más próximo, apreciamos una razón de tasas por sexo similar a nuestra serie. El registro de tumores de la provincia de Zaragoza, publicó una razón de sexo de 2,1 en el periodo de 1987-90. El registro de tumores de Tarragona comunicó una razón de sexo de 2,3

en el periodo 1983-1987. En los datos del registro nacional de Estados Unidos, se aprecia una razón de sexo de 2,2 en 1975-76, ligeramente superior a la del periodo 1999-2000 con 2,03 (309).

Quizás, esta disminución de la razón de sexo, podría ser explicada por una mayor exposición de la población femenina a tóxicos de origen industrial o ambiental y al aumento de consumo de tabaco, en nuestro entorno. Aunque este factor no ha sido investigado en nuestra serie, la mayoría de nuestra población de referencia pertenece a un entorno laboral industrial, donde se produce una importante tasa de incorporación de la mujer a puestos de trabajo en la industria, con una notable exposición a factores tóxicos ambientales.

En nuestra serie, aunque hay una mayor proporción de varones, las tasas de progresión no mostraron diferencias significativas entre sexos. En la actualidad el sexo no se considera un factor de riesgo en el desarrollo, ni pronóstico en la progresión del carcinoma renal. Tan solo en el trabajo de Onishi y cols (310), se encuentra una relación pronóstica con relación al sexo. Estos autores, mediante un análisis univariante, donde no se incluyen otros factores de riesgo, obtienen un pronóstico más favorable en mujeres afectas de carcinoma renal, atribuyéndolo a un predominio de estadios bajos y una mayor supervivencia después de la recurrencia. En nuestra serie no obtuvimos diferencias significativas en el estadiaje en función del sexo.

### **9.1.2- Edad**

La mediana de edad de nuestra serie corresponde a 64 años, siendo el grupo de edades con mayor representación el comprendido entre los 60 y 70 años. No obtuvimos diferencias significativas entre las diferentes edades y la presencia de progresión tumoral en nuestra serie. Estos datos se corresponden con los datos publicados en la práctica totalidad de las series revisadas.

### **9.2- Análisis de la supervivencia y del intervalo libre de progresión**

Mediante el método de Kaplan-Meier obtuvimos las curvas del intervalo libre de progresión y de supervivencia específica de la totalidad de pacientes. Los resultados obtenidos fueron de un 62% y un 54,21% de pacientes libres de progresión a los 5 y 10 años respectivamente. La supervivencia específica fue del 69,34% y 60,67% a los 5 y 10 años de seguimiento respectivamente.

---

En la literatura revisada en el ámbito internacional, referente a los últimos 5 años, observamos que la supervivencia específica reportada en diferentes series, osciló entre el 50% (196) y el 84% (311) a 5 años y entre el 35% (196) y el 69% (194) a 10 años de seguimiento. En nuestro país, Medina López y cols (308), en una revisión de 267 carcinomas renales comunican una supervivencia del 71,93 y 57,7%, a 5 y 10 años respectivamente.

Es difícil comparar la supervivencia de unas series con otras, ya que no siempre son homogéneas. No cabe duda que la supervivencia puede variar dependiendo del número de pacientes en estadios avanzados, del tratamiento aplicado, o del enfoque de cada publicación. Por esto, la única conclusión que parece lógica, es que la supervivencia en nuestro centro se aproxima a la de la mayoría de las series con pacientes de características similares.

### **9.3- ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS**

#### **9.3.1- Tamaño tumoral**

El análisis del tamaño tumoral como factor pronóstico en el CCR ha sido objeto de discusión en varios trabajos. La importancia como factor pronóstico viene determinada por tres hechos fundamentales. Es un parámetro de fácil obtención con los métodos diagnósticos que disponemos en la actualidad de forma preoperatoria, y forma parte de los criterios que definen el estadio tumoral, actualmente considerado como el principal factor pronóstico en el carcinoma renal. Además, el tamaño tumoral es un criterio fundamental para la elección de una opción quirúrgica conservadora.

La determinación del tamaño concreto, que permitiera definir los límites entre estadios T1 y T2, ha sido objeto de controversias y ha permanecido en constante revisión en las diferentes ediciones del sistema TNM. La última revisión de la actual clasificación TNM, acepta el límite de 7 cm, para diferenciar el estadio T1 del T2, y propone para futuras ediciones realizar una subclasificación del estadio T1 en T1a y T1b determinando como punto de referencia 4 cm.

En la presente serie, el tamaño tumoral medio fue de 6,38 cm con rangos entre 2 y 20 cm, datos similares a los publicados en la mayoría de series revisadas, que reportan de forma homogénea tamaños tumorales medios entre 6 y 7 cm y rangos entre 2 y 20 cm.



Analizamos la existencia de diferencias significativas del tamaño en función de la tasa o la probabilidad de progresión. Demostramos una relación significativa, en el análisis del tamaño, tanto en forma de variable continua, como en categoría en función de los límites que establece la actual clasificación TNM.

Diversos autores han intentado revalidar los criterios del sistema TNM aplicándolos en sus series, con resultados diferentes. Javidan y cols **(188)**, al igual que Gettman y cols **(193)**, están de acuerdo con el actual sistema, aunque para estos últimos el punto de corte que determina con mayor significación estadística la probabilidad de estar libre de enfermedad es 6,6 cm. Zisman y cols **(192)** consideran sin embargo, que el límite entre T1 y T2 debería situarse en 4,5 cm, porque predice mejor la supervivencia de sus pacientes. Nuestros resultados, tras establecer un modelo de predicción de progresión a partir de curvas ROC, indican que el tamaño que mejor discrimina la predicción de progresión es 6,5 cm, pudiendo establecerse que el riesgo de progresión en los pacientes con tumores de más de 6,5 cm es 4,89 mayor que en los tumores de menores o iguales a 6,5 cm.

Delahunt y cols **(195)**, realizaron un análisis de la utilidad del tamaño como factor pronóstico, considerando que el modelo de predicción de la supervivencia que utiliza el tamaño como variable continua, posee una mayor potencia estadística que cualquier otro modelo de estratificación del tamaño. Este autor opina que el pronóstico del enfermo no puede determinarse solo por el tamaño, y que este, tiene una importancia relativa. Practicamos un análisis similar en nuestra serie mediante el modelo de regresión de Cox para la predicción de progresión. En nuestro caso, el modelo también resultó significativo, de modo que se podría deducir que a medida que aumenta el tamaño se incrementa el riesgo de progresión con una proporción conocida, sin embargo la potencia estadística es menor que el modelo que realiza dos categorías, mayor y menor o igual a 6,5 cm.

Creemos que desde el punto de vista de la aplicabilidad en la práctica diaria, el establecimiento de categorías de riesgo, tiene ventajas claras sobre un modelo que considere el tamaño como una variable continua.

Con el fin de proporcionar una aplicabilidad clínica, sobre todo de cara a practicar una cirugía conservadora, varios autores han analizado la recomendación de la UICC y el AJCC de subdividir el estadio T1 en T1a y T

1b. Lau y cols **(312)** consideran que el tamaño ideal para esta subclasificación estaría en 5 cm. Igarashi y cols **(190)** avalan las recomendaciones de utilizar 4 cm como límite para el estadio T1a.

Otros trabajos que analizan la tasa de recurrencia tras cirugía conservadora como Uzzo y Novick (143), están de acuerdo en la utilidad de la subclasificación T1a y T1b, empleando 4 cm como umbral. En nuestra serie, de los 46 tumores de estadio T1, ningún caso menor de 4 cm presentó progresión. Mediante el empleo del método de Kaplan-Meier se obtuvieron diferencias significativas en el intervalo libre de progresión para los tumores T1, cuando empleamos como punto de corte 4 cm.

Podemos afirmar que el umbral de 4 cm para realizar un tratamiento conservador del carcinoma renal sería aplicable en nuestro grupo de pacientes. Del mismo modo, los parámetros que definen el estadio tumoral "T", relativo al tamaño, tienen una correspondencia significativa en la probabilidad de progresión en nuestra serie, y por tanto creemos que son útiles en la práctica clínica diaria.

A partir de nuestros resultados podemos decir que el tamaño tiene una relación directa con el riesgo de progresión y por tanto con el comportamiento biológico y la agresividad tumoral. Sin embargo al igual que Delahunt y cols, creemos que su importancia pronóstica es relativa, ya que a igualdad de tamaño otros factores tumorales como el grado o el subtipo histológico pueden influir decisivamente en el comportamiento tumoral.

Una limitación del uso del tamaño como factor pronóstico, y que refuerza la idea de un papel relativo, es la falta de independencia respecto a otros factores en el análisis multivariante, en la mayoría de los trabajos.

En nuestra serie, cuando practicamos el análisis multivariante para determinar que variables se podían considerar factores pronósticos independientes, introdujimos el tamaño tumoral como variable dicotómica, en función del punto de corte en 6,5 cm. No conseguimos demostrar que fuera un factor pronóstico independiente del resto de variables introducidas en los modelos para el intervalo libre de progresión y la supervivencia. Posiblemente al introducir en el modelo el estadio TNM, que engloba dentro de sus criterios el tamaño tumoral, esta variable pierda significación estadística.

### **9.3.2- Subtipo histológico**

En la década de los años 70 del siglo pasado se consideraba que "*los adenocarcinomas renales eran tumores con muchas caras*" debido a una amplia diversidad de patrones histológicos. La

clasificación en esa época dividía los carcinomas renales en dos subgrupos: carcinoma de células claras y carcinoma de células granulares. Desde entonces múltiples modificaciones han ido sucediéndose a lo largo del tiempo, hasta que en 1997 surge la actual clasificación, con el consenso de la organización mundial de la salud, la UICC y otros grupos. La nueva clasificación está basada en unas características morfológicas bien diferenciadas, apoyadas en los conocimientos actuales de las alteraciones genéticas que se suceden en cada subtipo histológico.

A pesar del aparente consenso y del apoyo de unas alteraciones genéticas específicas bien conocidas, el significado pronóstico real de la clasificación continúa siendo objeto de debate y de trabajos de investigación. Las publicaciones más recientes sugieren que el carcinoma convencional sería el de peor pronóstico, a este le seguirían en orden el carcinoma renal papilar o cromofílico y el carcinoma renal cromóforo, con un pronóstico claramente más favorable.

En nuestra serie, están representados los tres subtipos más frecuentes. 79,3% correspondieron a carcinomas de células claras o convencionales, 17,4% a carcinomas papilares y el 3,3% al subtipo cromóforo. La distribución de la serie en función del subtipo histológico, concuerda con los dos trabajos más recientes que realizan un análisis del significado pronóstico de la actual clasificación histopatológica (**226**, **223**), estableciéndose la variedad convencional como la más frecuente, seguida del subtipo papilar y cromóforo. Tanto en el trabajo de Moch y cols (**226**) como en el de Amin y cols (**223**), nos llama la atención cómo existe una diferencia de tamaño medio entre cada variedad, de modo que a medida que el pronóstico es más favorable el tamaño aumenta. En nuestra serie, aunque el carcinoma cromóforo presenta un tamaño tumoral medio superior al carcinoma convencional, la regla no se mantiene para el carcinoma papilar y las diferencias no son estadísticamente significativas.

En el análisis de las diferencias en el pronóstico de los enfermos en función del subtipo histológico, excluimos la variedad de carcinoma cromóforo ya que solo disponíamos de tres casos y ninguno de ellos mostró progresión. Se demostraron diferencias marginalmente significativas entre la variedad convencional y papilar, con una tasa menor y un intervalo libre de progresión mayor en el carcinoma papilar. Aunque las tasas de progresión son sustancialmente diferentes, creemos que las diferencias en el intervalo libre de progresión fueron marginalmente significativas por un problema de tamaño de la muestra, que disminuye la potencia estadística del test.

En el trabajo de Amin y cols (**223**), se demostraron diferencias significativas en la supervivencia entre las distintas variedades de carcinoma renal, sin embargo, en el análisis multivariante donde se

---

incluyeron el estadio y el grado nuclear no se logro proporcionar un significado pronóstico independiente a la actual clasificación. Moch y cols (226), mediante análisis univariante, observan que el carcinoma convencional tiene peor pronóstico que los subtipos papilar y cromóforo, aunque no obtienen diferencias en estos dos últimos subtipos entre si. Nuestros resultados están en la línea de los últimos trabajos publicados, sin embargo, el tamaño de la muestra no nos permite establecer conclusiones estadísticamente consistentes.

### 9.3.3- Tumor bilateral y multifocal

En la actualidad, la presencia de un patrón multifocal o la presencia de tumores en ambos riñones de un mismo paciente no se consideran factores pronósticos independientes negativos en el carcinoma renal. Sin embargo, determinar su presencia es fundamental a la hora de plantear una cirugía conservadora, tanto por exceso como por defecto terapéutico.

En la presente serie el porcentaje de bilateralidad correspondió al 4,3%. La incidencia de carcinoma bilateral recogida en nuestros pacientes está dentro de los márgenes que se comunican en la literatura, que oscilan entre 1,4% y 5% (313). La presencia de un patrón multifocal, varía ampliamente en la literatura revisada, comunicándose incidencias entre 6,5% y 28%. En nuestra serie la proporción de multifocalidad es del 8,7%, ligeramente inferior al conjunto de series, ya que más del 70% de las publicaciones reportaron incidencias mayores al 10% (143). En el análisis univariante no encontramos ninguna relación significativa entre la presencia de bilateralidad o multifocalidad y la presencia de una mayor tasa de progresión tumoral. Tampoco se demostró una asociación significativa con el grado nuclear, el estadio tumoral o el tamaño tumoral.

Diversos autores han analizado la asociación entre los factores pronósticos habituales del carcinoma renal y el patrón multifocal. Las conclusiones varían ampliamente y el debate continúa abierto. No todos los autores han conseguido determinar que el tamaño tumoral de la lesión primaria tenga alguna relación con la presencia de tumores satélites, pero parece claro que a mayor tamaño, aumenta la incidencia de lesiones satélites. Lo mismo sucedería con el estadio tumoral, donde el riesgo se incrementaría considerablemente a partir de tumores en estadio T3a, que se extienden a la grasa perirrenal (143, 313). Otro interesante punto de debate, es la relación entre el subtipo de carcinoma papilar y la presencia de multifocalidad. En nuestra serie el riesgo de multifocalidad es 16,7% mayor en el subtipo papilar que en el carcinoma de células claras. Este resultado estaría en concordancia con la mayoría de los autores (159, 223), sin embargo no existe un consenso establecido (313). Las discrepancias podrían deberse a la utilización de criterios

diferentes a la hora de clasificar una lesión como carcinoma papilar, o al desconocimiento del comportamiento de las lesiones denominadas adenomas papilares. Estos últimos son tumores con alteraciones genéticas similares al carcinoma papilar y que tan solo se diferencian en un menor tamaño (143). Podemos deducir por tanto que la probabilidad de presentar lesiones multifocales va a depender de varios factores, y que el riesgo se incrementa progresivamente en la misma medida que la lesión principal se asocia a factores pronósticos negativos, como un estadio o grado elevado. Esta es una interesante línea de investigación, sin duda necesaria, por el aumento de técnicas cada vez más consolidadas de tratamiento conservador.

#### **9.3.4- Grado nuclear de Fuhrman**

El grado histológico es considerado un factor pronóstico independiente en el carcinoma renal, y así se reconoce en la reunión de consenso de la AJCC y la UICC sobre factores pronósticos de este tumor en 1997 (178).

Desde 1932, año que se publicó el primer artículo que hacía referencia a la importancia del grado histológico como factor pronóstico (207), diferentes sistemas de gradación han sido utilizados y discutidos por la comunidad internacional. En 1982, Fuhrman y cols, comunicaron los resultados de un sistema de gradación basado en las características del núcleo. Definieron cuatro grados nucleares, en función del aumento de tamaño nuclear, su irregularidad y la mayor o menor prominencia de nucleolo (210). Otros sistemas de gradación, descritos antes de esta fecha o posteriormente, han tenido menor aceptación.

En la actualidad, la mayoría de patólogos de Estados Unidos y Europa, emplean el sistema descrito por Fuhrman. Numerosos autores confirmaron su utilidad pronóstica y su relación con la supervivencia (124, 194, 211, 212, 214). Como ya describimos en la revisión bibliográfica, a pesar del consenso actual, este sistema ha sido objeto de controversias por presentar varias limitaciones: en la mayoría de los estudios donde se incluye el estadio y el grado nuclear, en el análisis de los factores pronósticos independientes, el grado suele ser el segundo en importancia, tras el estadio. Otro de los puntos de crítica, es la dificultad para relacionar cada uno de los cuatro grados de Fuhrman con grupos de pacientes con distinta supervivencia, y diferentes autores han hallado diferentes puntos de corte con relación a un mejor o peor pronóstico (205, 206). Aparte de las limitaciones clínicas, el sistema Fuhrman ha sido criticado por su falta de reproductibilidad, ya que determinados criterios como la determinación del tamaño del núcleo o del nucleolo, pueden ser bastante subjetivos, al depender de la valoración individual de cada patólogo.

---

En la práctica habitual, la mayoría de los patólogos suelen emplear, a la hora de determinar el grado nuclear, una adaptación simplificada del protocolo establecido inicialmente por Fuhrman y cols de forma estricta, ya que la valoración combinada de varios parámetros suponía la introducción de un cierto grado de subjetividad. El sistema habitualmente empleado, se centra en analizar inicialmente el tamaño nucleolar, y se complementa con el análisis de otros aspectos del núcleo.

Nuestro grupo emplea un protocolo estandarizado que se basa en la estimación del tamaño nucleolar inicialmente por su apariencia y facilidad de observación a varios aumentos microscópicos; a partir de este dato se estudiaban otros componentes del núcleo, como el pleomorfismo y tamaño nucleares o el aspecto de la cromatina. Este protocolo permite determinar el grado de una manera sistemática, empleando criterios sencillos de fácil utilización y rapidez.

La distribución de nuestra población mostró un predominio de los grados nucleares intermedios, con un 8,7%, 52,2%, 30,4% y 8,7%, para los grados 1, 2, 3 y 4, respectivamente. En teoría, para un sistema de grados con una adecuada reproductibilidad, la distribución de los grados debería ser uniforme en mayor o menor medida, cuando se trabaja con un número adecuado de pacientes, y se compara con otras poblaciones.

Fuhrman y cols, reportan una distribución de 14% *G1*, 50% *G2*, 26% *G3* y 10% *G4* (**210**). En la serie de Medeiros y cols (**211**), 7% son *G1*, 34% *G2*, 37% *G3* y 22% *G4*. Bretheau y cols (**216**), tienen una distribución de 28%, 31%, 31% y 10%, para *G1*, *G2*, *G3*, y *G4*, respectivamente. Ficarra y cols (**194**) en su trabajo, presentan una distribución del 25%, 35%, 33% y 7%, para cada grado respectivamente. Nos llama la atención que el grupo con menor representación, excepto en el trabajo de Medeiros y cols, es el grado 4. Otro punto de interés es la representación del grado 1. Mientras que para algunos autores hay un equilibrio entre los grados 1 y 2, en nuestro grupo al igual que en los de Fuhrman o Medeiros, se puede apreciar un menor número de pacientes con grado 1, que estarían incluidos en el grado 2. Un patrón común en todos los trabajos es la distribución de más del 50% de los pacientes en los estadios intermedios, de modo similar a nuestra serie. Al igual que ocurre en otros sistemas de gradación, incluso en otras neoplasias como el grado histológico de los carcinomas transicionales, existe la tendencia a clasificar a la mayoría de los tumores en grados intermedios.

Nuestra serie, por tanto, se muestra sustancialmente en concordancia con el resto de trabajos que hacen referencia a la distribución de los tumores en función del grado nuclear de Fuhrman. No obstante, el hecho de haber aplicado un protocolo basado en utilizar como criterio el objetivo del microscopio con el que eran detectables los nucleolos ha reducido notablemente la subjetividad en esta serie y, por tanto, es probable que la distribución de los grados se ajuste a la que se obtendría con el sistema de Fuhrman. Es obvio que sería deseable mejorar el equilibrio entre los cuatro grados en un hipotético sistema ideal.

Las curvas del intervalo libre de enfermedad en nuestra serie mostraron a los 60 meses, un porcentaje libre de enfermedad del 100% para el grado 1, 86,55% para el grado 2, y 22,78% para el grado 3. Los pacientes con grado 4 presentaron un porcentaje libre de enfermedad del 28,57% en un seguimiento a los 4 años. La supervivencia específica fue del 100%, 93,02% y 32,52%, para los pacientes con grado 1, 2 y 3 respectivamente, a los 60 meses. A los 48 meses de seguimiento, los pacientes con grado 4 tuvieron una supervivencia del 28,57%.

Tanto para el intervalo libre de progresión como para la supervivencia específica, se establecieron diferencias significativas respecto al grado nuclear de Fuhrman, analizando los cuatro grados de forma global. Sin embargo, en el análisis que se practicó para determinar si existían diferencias entre cada grado sucesivo, tan solo se demostraron ventajas en la supervivencia del grado 2 respecto al 3. Todos los pacientes con grado 1, permanecían libres de enfermedad en el último control. En el grado 4, cinco de ocho pacientes en total, progresaron y murieron antes de los 16 meses; los otros tres pacientes permanecían libres de enfermedad en el último control, aunque el seguimiento de éstos no superó los 48 meses. En la presente serie, los pacientes con grado 1 carecen de progresión, a diferencia de los pacientes con tumores de grado 2, que tienen una tasa de progresión del 12,5%. Para los tumores de grado 4 se observó una elevada tasa de progresión y mortalidad, superior al grado 3. Sin embargo, la baja representación de pacientes con tumores de grados 1 y 4, con un 8,7% para cada grupo, quizás haya podido condicionar que no consigamos demostrar diferencias significativas entre el grado 1 y 2, o entre el grado 3 y 4.

En un hipotético sistema ideal de grados, a cada grado le correspondería un grupo de pacientes con diferente supervivencia. Varios trabajos que valoran el significado pronóstico del grado Fuhrman, establecieron diferentes puntos de inflexión estadística en la supervivencia de los enfermos respecto el grado (**Tabla 1**). Como norma general, podemos señalar que prácticamente ningún trabajo consigue demostrar diferencias significativas entre los cuatro grados, cuando se comparan entre sí.

En el trabajo inicial de Fuhrman y cols **(210)**, se establecieron diferencias significativas en la supervivencia con relación al grado cuando se agrupan los grados 2, 3 y 4, y la ventaja en la supervivencia tan solo se establece del grado 1, respecto al 2. No pudiéndose demostrar diferencias entre los grados 2, 3 y 4. Medeiros y cols, consiguen establecer una relación significativa entre el grado y la supervivencia cuando agrupan los pacientes del grado 1 y 2. Estableciendo diferencias en la supervivencia entre los grados 2 y 3 **(211)**. Grignon y cols, **(214)** obtuvieron los mismos resultados que el grupo de Medeiros. Breteau y cols **(217)**, de modo similar a los dos trabajos anteriores establecen diferencias en la supervivencia entre los pacientes con grados 1 y 2 agrupados, respecto a los pacientes con grado 3 y 4. Breteau y Medeiros, reportan una disminución en la supervivencia a los 5 años, desde más del 80% para los enfermos con tumores de grado 1 y 2, hasta el 40% para tumores de grado 3 y 4. En nuestra serie esta diferencia es aún más acentuada, del 94% para grado 1 y 2, hasta el 30% para pacientes con tumores de grado 3 y 4.

En 1997, la reunión de consenso de la AJCC y la UICC **(222)** recomendó emplear un sistema de gradación nuclear basado en el grado Fuhrman, donde los tumores con grado 1 y 2 pasan a ser considerados una sola categoría. Esta conclusión se basó en las discrepancias observadas a la hora de identificar una supervivencia específica para cada grado.

La filosofía de cualquier sistema de grados puede interpretarse desde distintos puntos de vista. Si se pretende identificar a aquellos pacientes que tendrán una tasa excelente de supervivencia, el criterio de bajo grado deberá ser extremadamente selectivo y solo incluirá a aquellos tumores con muy bajo grado. Por otro lado, si se pretende identificar a aquellos pacientes que evolucionaran mal tras la cirugía, se deberá ser muy estricto a la hora de diagnosticar un tumor como alto grado. En el carcinoma renal, como ya comentamos, el problema está en que la mayoría de los pacientes se incluyen en grados intermedios, por lo que un sistema basado solo en bajo y alto grado perdería rentabilidad diagnóstica de forma considerable.

Después de 1997, varios autores emplean el sistema de agrupación en tres grados. Tsui y cols **(124)**, obtienen diferencias significativas en la supervivencia de sus pacientes, empleando tres categorías que diferencian grado 1, grado 2, y grado 3 y 4, agrupados. En el análisis multivariante demuestran diferencias significativas entre las tres categorías, sin embargo las tres categorías no se corresponden con las recomendaciones de agrupar el grado 1 y 2. Frank y cols **(314)**, en un reciente trabajo, agrupan los pacientes con grado 1 y 2, en una sola categoría, que presenta diferencias significativas en la supervivencia de los enfermos con tumores de grado 3 y de grado 4. Ficarra y



cols en 2002 (194), siguen recurriendo a dos categorías para demostrar el valor pronóstico del grado, agrupando el grado 1 y 2 y comparándolo con 3 y 4.

En nuestra serie no fue posible agrupar los pacientes en función del grado en tres categorías, ya que no se consiguió demostrar diferencias significativas en la supervivencia entre los grados 1 y 2 o 3 y 4.

**Tabla 1- Diferencias en la agrupación de grados en función de la supervivencia**

Autor- Referencia bibliográfica	Sistema de agrupación	Puntos de corte con ventajas en la supervivencia
Fuhrman (Am J Surg Pathol 1982; 6:655-63)	1, 2+3, 4	1 - 2
Medeiros (Cancer 1988. 61:1639-51)	1+2, 3, 4	2 - 3
Grignon (Cancer 1989; 64:2133-40)	1+2, 3, 4	2 - 3
Bretheau (Cancer 1995, 76: 2543-49)	1, 2, 3, 4	2 - 3
Tsui (J Urol. 2000;163: 1090-5)	1, 2, 3+4	1 - 2- 3
Ficarra (Eur Urol 2002; 41:190-198)	1, 2, 3, 4	2 - 3
Frank (J Urol. 2002; 168 :2395-400)	1+2, 3, 4	2 - 3 - 4
Presente serie	1, 2, 3, 4	2 - 3

No nos cabe duda que la recomendación de la UICC y la AJCC de 1997 puede ser positiva y mejorará la rentabilidad del grado como factor pronóstico, pero creemos que agrupar las categorías 1 y 2 del grado de Fuhrman no siempre será aplicable clínicamente, ya que dependerá del peso específico de cada grado en la distribución total de los pacientes y del criterio de los patólogos de cada centro a la hora de diagnosticar cada grado. Posiblemente será necesario definir nuevos conceptos específicos para cada categoría y reevaluar cada caso tumoral en función de estos, con el fin de obtener categorías con diferente supervivencia.

Un recurso habitual empleado en los trabajos de investigación para validar un factor pronóstico consiste en relacionarlo con otros factores pronósticos consolidados. En nuestra serie comprobamos que existe una correlación fuertemente significativa entre el grado y el estadio TNM,  $p < 0,001$ . Comprobamos que a medida que aumenta el grado nuclear se produce un incremento del estadio de forma proporcional. Ningún paciente con estadio I, presentó tumores con grado 4, y todos los tumores de grado 1, se correspondían con estadio I. Además de relacionar el grado y el estadio, comprobamos que existe una relación significativa entre la presencia de metástasis y el grado nuclear, de modo que el riesgo de desarrollar metástasis es 3,71 veces mayor para grados 3 o 4,

---

respecto a los grados 1 y 2. Tsui y cols (124), al igual que Bretheau y cols (217), y Ficarra y cols (218) obtienen conclusiones similares en sus trabajos.

Esta relación entre el grado y otros factores pronósticos, así como la capacidad de distinguir grupos de pacientes con diferente supervivencia o intervalo libre de enfermedad, nos permite deducir que nuestro sistema de gradación nuclear, focalizado en el tamaño nucleolar óptico, está estrechamente relacionado con el potencial biológico del tumor y es útil como factor pronóstico.

Para determinar su independencia frente a otros factores pronósticos, introdujimos el grado nuclear en el modelo de análisis multivariante. La variable grado se agrupó en dos categorías, G1+G2 y G3+G4, en función de los resultados del análisis univariante, ya que en estos grupos no se demostraron diferencias en la supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad. El grado nuclear no presentó significación estadística como factor pronóstico independiente en el modelo para el intervalo libre de progresión. Sin embargo en el modelo para la supervivencia podemos considerar que se mostró como factor pronóstico independiente, aunque las diferencias fueran marginalmente significativas,  $p=0,053$ .

### 9.3.5- Estadio TNM

En el carcinoma renal, como en la mayoría de las neoplasias, el estadiaje, que representa la extensión anatómica de la enfermedad, es el principal factor pronóstico reseñado en la literatura.

Desde 1997, hasta la actualidad, el estadio se determina fundamentalmente por la clasificación TNM, quedando en desuso la clasificación de Robson. En 1997 se efectuó la puesta al día por parte de la UICC y la AJCC (114) de la 5ª clasificación del sistema TNM. El resultado de la clasificación, se basó en el acuerdo internacional y en los resultados de los trabajos de investigación publicados hasta ese momento. A finales del año 2003, entró en vigor la sexta clasificación TNM de 2002 (115), donde el único cambio que se produjo es la subdivisión de los tumores T1 en T1a y T1b, para tumores menores o mayores a 4 cm. respectivamente.

En la presente serie hemos analizado cada factor de definición del estadio, y hemos estudiado las posibles diferencias con relación a la supervivencia y al intervalo libre de enfermedad.

En función del estadio tumoral "T", la distribución de los pacientes se presentó en el momento del diagnóstico con 51,1% en T1, 20,7% T2, 13% T3a, 12% T3b y 3,3% en T4. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes presentaron estadios T1 y T2, que corresponden con tumores órgano-confinados. Comparando con la distribución de la mayoría de las series, publicadas después de 1997, observamos que es un hecho común a todas, la tendencia a diagnosticarse en estadio T1 a aproximadamente el 50% de los pacientes y entre un 60 y 70% en T1 y T2 (124, 193, 194, 197). Este patrón común en la distribución se podría explicar por dos hechos. En primer lugar, el aumento en el diagnóstico de lesiones incidentales, debido a la generalización en el uso de pruebas de imagen abdominal, y segundo por el cambio que supuso la clasificación TNM de 1997, respecto a la anterior de 1987. En la 5ª clasificación TNM de 1997, el límite de tamaño que definía el estadio T1, pasó de 2,5 cm a 7 cm, por lo que un gran porcentaje de tumores pasaron de clasificarse como T2 a T1.

El estadio tumoral "T" se correlaciona significativamente con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad en nuestra serie,  $p < 0,001$ . Cuando comparamos los diferentes estadios tumorales entre sí, comprobamos en primer lugar, que no se aprecian diferencias significativas entre los estadios T1 y T2, aunque hay un descenso en la supervivencia del 10% a los 5 años de seguimiento. El estadio T3a, supone un descenso en la supervivencia del 40% en el mismo periodo de tiempo, respecto al estadio T2, sin embargo no se establecieron diferencias significativas entre ambos. En nuestra serie, el estadio T3b, que representa una afectación de la vena renal o cava infradiafragmática, supuso un descenso del 40% de la supervivencia específica, con diferencias significativas respecto al estadio T3a. El estadio T3b, no muestra diferencias en la supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad con respecto al estadio T4. Exceptuando las diferencias entre los estadios T3a y T3b, no podemos por tanto establecer puntos claros de inflexión en la supervivencia o en el intervalo libre de enfermedad en función del estadio tumoral "T", ya que aunque no hay diferencias entre T1 y T2, ni entre T2 y T3a, hay un descenso significativo entre T1 y T3a. Posiblemente esta situación es debida a la existencia de otros factores tumorales concomitantes que influyen en el comportamiento biológico.

El estadio ganglionar "N", se correlacionó significativamente con el intervalo libre de progresión,  $p < 0,001$ , de forma que la probabilidad de permanecer libre de enfermedad, cuando los ganglios son positivos al diagnóstico, desciende de forma considerable. En nuestra serie no se establecieron diferencias significativas entre presentar uno o varios ganglios positivos. Aunque la clasificación TNM, establece diferencias entre presentar uno o varios ganglios positivos, en la mayoría de los trabajos publicados que hacen referencia al significado pronóstico del estadio ganglionar, no se

---

hace esta distinción y se agrupan N1 y N2 en una misma categoría **(122, 133, 194)**. Este hecho se podría justificar por la tendencia a no realizar linfadenectomía de forma sistemática como parte del tratamiento. Sin embargo, las principales series de pacientes donde se realizó linfadenectomía ampliada como parte del tratamiento demuestran que no existen diferencias en la supervivencia entre N1 y N2 **(126, 196)**. Actualmente, se tiende a limitar la disección ganglionar a los casos que las imágenes del estadiaje preoperatorio o la palpación durante el acto quirúrgico pueden sugerir la positividad ganglionar **(122)**. Aún se continúa debatiendo la necesidad de realizar linfadenectomía como parte del tratamiento reglado del carcinoma renal; algunos autores demuestran un aumento de la supervivencia tras realizar linfadenectomía de forma sistemática **(126)**, mientras otros grupos no confirman estos resultados **(128)**.

Las conclusiones más plausibles que podemos obtener tras revisar la literatura son: 1º, alrededor del 70 al 90% de pacientes con ganglios positivos tienen metástasis en otras localizaciones; 2º, no parece haber diferencias en la supervivencia entre presentar uno o varios grupos ganglionares afectos; 3º, tan solo el 1% de los pacientes sin ganglios palpables presentaron invasión ganglionar; y 4º, la linfadenectomía podría ser de gran utilidad en los pacientes con micrometástasis ganglionares, sin afectación de otros órganos.

La presencia de metástasis en nuestra serie se relaciona significativamente con la supervivencia,  $p < 0,001$ , con un descenso del 90% al 50% a los cuatro años de seguimiento. Sin embargo, el hecho de presentar metástasis en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento, no refleja diferencias significativas en las curvas de supervivencia. Esta situación se podría justificar por el escaso tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad metastásica y el fallecimiento del paciente, y porque los pacientes que presentan metástasis durante el seguimiento fallecen por ésta causa en un periodo menor a tres años.

El estadio TNM agrupado, que conglopera la extensión anatómica tumoral, ganglionar y metastásica, mostró una fuerte asociación significativa con el intervalo libre de progresión y la supervivencia específica en nuestra serie,  $p < 0,0001$ .

Las curvas de supervivencia e intervalo libre de enfermedad, demostraron que no existen diferencias significativas entre tumores órgano confinados, estadio I y II. Varios trabajos recientes, obtienen similares resultados, no pudiendo establecer diferencias significativas entre los tumores en estadio I y II **(124, 188, 192, 194, 197)**.

El análisis de la supervivencia específica mostró a los cinco años de seguimiento, un 100% para estadio I, 93,3% estadio II, y 27,91% estadio III. Ningún paciente con estadio IV, sobrevivió más de cuatro años. Comparándolo con los resultados de otras series (**tabla 2**), observamos similares porcentajes de supervivencia para estadios I y II, sin embargo nuestra población presenta un descenso considerable en el estadio III y IV. Estas diferencias podrían ser explicadas porque nuestra población, seleccionada en base a la disponibilidad de material para estudio de microscopía electrónica, es considerablemente menor que la mayoría de las series publicadas, ya que muchas se corresponden con centros de nivel terciario en Estados Unidos, donde se remite un importante número de pacientes con estadio avanzado para tratamiento quirúrgico de sus metástasis o la inclusión en ensayos clínicos de tratamiento sistémico.

**Tabla 2. Supervivencia específica a 60 meses, según el estadio TNM.**

<b>Autor- Referencia bibliográfica</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Javidan (J Urol 1999); 162: 1277-1281)	95%	88%	59%	20%
Tsui (J Urol 2000; 163: 1090-1095)	91%	74%	67%	32%
Fiori (J Exp Clin Cancer Res 2002; 21: 229-232)	100%	91,3%	45,5%	29,1%
Ficarra (Eur Urol 2002;41: 190-198)	94%	89,7%	63,4%	28%
Presente serie	100%	93,3%	27,9%	0%

En el análisis multivariante que practicamos para determinar qué variables se comportan como factores pronósticos con independencia del resto, introdujimos la variable estadio empleando el estadio agrupado TNM. Los pacientes con estadio I y II, fueron considerados una sola categoría, ya que no conseguimos demostrar diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad o en la supervivencia específica. El estadio, fue la variable que presentó mayor significación estadística  $p < 0,0001$ , por lo que podemos considerar que es el factor pronóstico más útil, en nuestro modelo de predicción de progresión y mortalidad específica.

Al igual que en la práctica totalidad de trabajos que investigan la utilidad de los factores pronósticos en el carcinoma renal, el estadio es el factor pronóstico más consolidado. Si consideramos que el estadio es el resultado anatómico del potencial biológico de una neoplasia, parece lógico que éste sea el parámetro que mejor se relacione con la evolución final del carcinoma renal. Sin embargo, creemos que la obtención de parámetros pronósticos más directamente relacionados con la actividad celular neoplásica será de gran interés, sobre todo si consideramos que más del 50% de los carcinomas renales se diagnostican de forma incidental, en estadios iniciales de la enfermedad.

---

#### **9.4- ANÁLISIS DE LA MORFOMETRÍA ULTRAESTRUCTURAL NUCLEOLAR**

Uno de los principales objetivos de este trabajo fue intentar dilucidar el significado biológico de la presencia del nucleolo en el carcinoma renal, relacionando su tamaño con la agresividad tumoral y, por consiguiente, intentando aclarar la trascendencia que esta organela puede tener en la gradación de este tumor.

El tamaño del nucleolo lo representamos para cada carcinoma renal con dos variables: el área media nucleolar o AMN, que es el resultado de la media obtenida a partir de todas las áreas nucleolares medidas en cada tumor; y el área máxima nucleolar AMaxN, que se corresponde con el valor de la mayor área nucleolar en cada caso tumoral.

En un sistema ideal, en el que pudiéramos observar la estructura celular en tres dimensiones, en cada núcleo observaríamos un nucleolo, sin embargo en un sistema bidimensional, como es la microscopía óptica o electrónica no siempre observaremos el nucleolo, ya que el núcleo se puede estar visualizando en un plano donde no se localice el nucleolo. La probabilidad de observar el nucleolo, dependerá de su propio tamaño y del tamaño del núcleo. Si la célula presenta un tamaño nuclear grande con un nucleolo pequeño, existe menor probabilidad de observar el nucleolo que en una célula con un mayor tamaño del nucleolo. Por lo tanto, si quisiéramos establecer una relación entre el número de nucleolos como medida aislada y la agresividad tumoral, podríamos tener una medida poco objetiva, que, aunque podría reflejar de manera indirecta el tamaño del nucleolo, no sería una forma reproducible de determinarlo y estaría excesivamente influida por el azar. Para obviar los inconvenientes derivados de este hecho, establecimos el índice nucleolo/núcleo, que nos proporcionaría de forma más fidedigna la representación de nucleolos en cada tumor.

##### **9.4.1- Análisis de la relación entre las distintas variables morfométricas**

Analizamos en primer lugar, la interacción de las distintas variables morfométricas para comprobar si existía una relación espacial racional entre ellas.

Se pudo demostrar que existe una asociación lineal significativa entre el número de nucleolos y el de núcleos, de modo que a las células de los carcinomas renales con mayor número de núcleos les correspondía una mayor representación de nucleolos. Esta es una relación espacial lógica, que demuestra que los carcinomas con mayor número de nucleolos son aquellos que presentan una

mayor densidad de células y, por consiguiente, una mayor relación núcleocitoplasmática. Al mismo tiempo, de manera indirecta, puede asumirse que este hallazgo refleja también una elevada relación área nucleolar/área nuclear. Desde el punto de vista de la microscopía óptica, cuanto mayor es la celularidad por campo, más probable debería ser el número de nucleolos observados. Sin embargo, debido a la limitación de la resolución visual del microscopio óptico, en los casos de mayor celularidad habitualmente observamos menor número de nucleolos o simplemente no llegan a discriminarse.

Un resultado que puede resultar paradójico a la luz de estos comentarios es el hecho de que, mediante morfometría ultraestructural, observáramos que aquellos casos con mayor número de núcleos y de nucleolos, presentaban un tamaño nucleolar medio menor. Demostramos que las dos variables, número de núcleos y nucleolos, guardaban una asociación lineal significativa negativa con el AMN. De este modo, podemos deducir que si el aumento del área nucleolar se relaciona con una mayor agresividad biológica, como demuestran los resultados de este estudio, los carcinomas renales con mayor número de células por campo deberían presentar un comportamiento biológico más favorable.

Pudimos comprobar, que aquellas células con mayor proporción de nucleolos respecto a núcleos (medido como índice nucleolo/núcleo) se correspondían con nucleolos de mayor tamaño, tanto para el área nucleolar media (AMN) como el área nucleolar máxima (AMaxN). Este es una asociación lógica, ya que a mayor tamaño del nucleolo, mayor es la probabilidad de poder visualizarlo en el campo micrográfico y por lo tanto de obtener un índice nucleolar más elevado.

Las distintas correlaciones entre las variables, nos permiten validar las mediciones realizadas como método morfométrico, al guardar un orden lógico espacial.

#### **9.4.2- Análisis de la relación entre las variables morfométricas y los factores pronósticos en el carcinoma renal**

Con el fin de establecer si existía alguna relación entre el comportamiento biológico tumoral y las variables morfométricas estudiadas, se relacionaron estas con los factores pronósticos más consolidados en la literatura.

---

### Relación entre tamaño tumoral y las variables morfométricas

Aunque para el tamaño tumoral no siempre se ha demostrado en modelos de análisis multivariante una independencia como factor pronóstico, se considera que guarda una relación directa con el potencial biológico tumoral. Por este motivo, relacionamos el diámetro de los distintos carcinomas renales con cada una de las variables morfométricas, considerando éstas como variables dependientes o resultado. Pudimos demostrar una asociación lineal significativa entre el tamaño y las variables AMN e índice nucleolo/núcleo. De este modo a medida que aumenta el tamaño tumoral existe un aumento proporcional del área nuclear media y del índice nucleolar. Por lo tanto, el aumento de tamaño del nucleolo y de la proporción de nucleolos respecto a núcleos, se relacionarían con el potencial biológico del carcinoma renal, teniendo en cuenta que el aumento del tamaño tumoral implica un aumento de la agresividad tumoral como se demuestra en este estudio.

### Relación entre el subtipo histológico y las variables morfométricas

Practicamos este análisis con doble finalidad: en primer lugar, considerando la posibilidad que el subtipo histológico fuese un factor pronóstico negativo, de modo que los carcinomas de células claras presentarían un peor pronóstico que el carcinoma papilar; y en segundo lugar, para poder determinar si el método morfométrico era válido en los dos subtipos de carcinoma más frecuente. En cuanto al significado pronóstico de la clasificación histológica del carcinoma renal, hemos demostrado previamente que entre los carcinomas convencionales y papilares existen diferencias en su tasa de progresión, aunque las diferencias en el periodo libre de enfermedad son marginalmente significativas. Por lo tanto no podemos en este sentido llegar a conclusiones definitivas. De la misma manera, los valores del área nucleolar, tienden a ser más elevados en el carcinoma convencional frente al papilar, sin embargo no demostramos diferencias significativas. Tan solo en los valores del índice nucleolar se demostraron diferencias significativas, de modo que existe una mayor proporción de nucleolos respecto a núcleos en el carcinoma convencional que en el papilar.

Desde el punto de vista de la aplicabilidad de los valores morfométricos como factor pronóstico, la ausencia de diferencias en los valores del AMN y el AMaxN respecto al subtipo histológico nos permitiría presuponer que el sistema de morfometría ultraestructural es aplicable a los dos subtipos más frecuentes de carcinoma renal.



### Relación entre el grado nuclear de Fuhrman y las variables morfométricas

Los resultados obtenidos en este análisis tienen una importancia fundamental en este trabajo por varias razones. En primer lugar, el grado nuclear es un parámetro suficientemente contrastado en la literatura como factor pronóstico, por tanto la relación que se establezca con los valores morfométricos, nos ayudará a aclarar la importancia de la morfometría nucleolar como indicador del potencial biológico tumoral. En segundo lugar, la correlación con el grado basado en el tamaño nucleolar, permite establecer la comparación entre un método óptico y un método morfométrico ultraestructural de mayor objetividad, lo que ayudaría a delimitar la posible subjetividad del grado nuclear óptico.

Los parámetros morfométricos nucleolares, se asocian significativamente con el grado nuclear óptico basado en el tamaño nucleolar. De modo que se aprecian diferencias significativas entre los distintos valores, tanto del tamaño nucleolar como el índice nucleolar, para cada grado nuclear.

Pudimos objetivar un incremento progresivo de los valores del área nucleolar medida con microscopía electrónica, que se correspondían con el incremento del grado óptico. Sin embargo, al profundizar entre las diferencias de cada valor morfométrico para cada grado nuclear con su sucesivo, comprobamos que solo se establecían diferencias significativas entre los grados 2 y 3.

En el análisis de la asociación entre grado nuclear y supervivencia o intervalo libre de progresión demostramos que el grado nuclear era un parámetro que se correlacionaba significativamente con el comportamiento tumoral. Del mismo modo podemos extrapolar esta afirmación para los valores morfométricos, al establecer una asociación significativa entre el grado y los valores de la morfometría ultraestructural.

Por tanto, podemos deducir, a partir de estos resultados, que la determinación óptica del grado nuclear basado en el tamaño nucleolar es un método objetivo, al relacionarse significativamente con los valores del área nucleolar obtenidos por morfometría ultraestructural.

El hecho de demostrar únicamente diferencias significativas de los valores morfométricos entre el grado 2 y 3, los limítrofes entre los grupos de bajo y alto grado, puede justificarse desde varios puntos de vista. La gradación nuclear se realiza basándose en el tamaño nucleolar en el límite de la resolución del microscopio óptico, por lo que no es posible realizar una gran discriminación entre tamaños próximos. Por otro lado, las diferencias entre los grados 1 y 2, y 3 y 4, se basan en el

---

aspecto de la cromatina y del pleomorfismo celular, aspectos estos, que no hemos incluido en la evaluación mediante morfometría ultraestructural. Además debemos tener en cuenta que la determinación del grado se realiza tras examinar todo el tumor, focalizándose en el área de peor aspecto o mayor grado posible. En cambio, el tejido tumoral del que se practicaron las mediciones morfométricas fue tomado de un fragmento obtenido al azar, en la zona más asequible del tumor. En cualquier caso, creemos que el punto con mayor interés para completar el sistema de gradación convencional es mejorar la discriminación entre los grados 2 y 3, ya que los grados 1 y 4 son de asignación relativamente fácil y reproducible. Así pues, la morfometría ultraestructural resultó especialmente útil en la segregación entre dos grados muy próximos cuando se evalúan mediante microscopía óptica pero que tienen un significado biológico muy distinto.

#### Relación entre el estadio TNM y las variables morfométricas

Es necesario analizar la relación con el estadio en la validación de cualquier factor pronóstico del carcinoma renal, ya que hasta el momento, es el parámetro que mejor se relaciona con el comportamiento biológico tumoral en el momento del diagnóstico.

Cuando analizamos las posibles diferencias de los valores morfométricos con relación a los diferentes estadios tumorales "T", obtuvimos diferencias significativas entre los valores del AMN e índice nucleolar, entre bajos estadios (T1 y T2) y estadios altos (T3 y T4). Las diferencias fueron marginalmente significativas para los valores del AMaxN. Comprobamos que a medida que se incrementa el estadio tumoral, los valores del área nucleolar y el índice nucleolar aumentan progresivamente.

En el análisis de la relación entre las variables morfométricas y el estadio TNM agrupado, comprobamos que los valores de las variables morfométricas del nucleolo se incrementan progresivamente a medida que aumenta el estadio TNM. Se estableció además una correlación significativa positiva, entre el estadio y todas las variables nucleolares analizadas.

Cuando agrupamos nuestra serie en bajo y alto estadio, se demostraron diferencias significativas para los valores de las tres variables estudiadas. Mediante regresión de Cox, pudimos demostrar además, que existe un incremento de riesgo progresivo de presentar un estadio elevado T3 o T4, a medida que aumentan los valores del área nucleolar.

Con los resultados del análisis, podemos deducir que los valores del área nucleolar guardan una estrecha relación con el crecimiento tumoral, representado en su estadio. Si consideramos que el estadio del carcinoma renal es la consecuencia del potencial biológico del tumor, y además, es el factor pronóstico que mejor va a predecir el comportamiento a lo largo del tiempo, podemos deducir, que el conocimiento del tamaño del nucleolo podría ayudarnos a predecir la evolución de cada carcinoma renal.

#### **9.4.3- Análisis de las variables morfométricas como factor pronóstico negativo**

En la primera parte de este análisis relacionamos las variables morfométricas con el intervalo libre de progresión y la supervivencia, considerándolas como una variable continua.

Mediante el método de riesgos proporcionales de Cox, en análisis univariante, demostramos que el riesgo de morir por carcinoma renal se incrementa exponencialmente a medida que aumentan los valores de área nucleolar, tanto del AMN, como del área máxima. En el cálculo de la probabilidad de progresión, tan solo los valores del área máxima nucleolar mostraron significación estadística. El índice nucleolo/núcleo no mostró significación estadística en el análisis, por lo que consideramos que aunque refleja correctamente la relación de tamaño entre nucleolo y núcleo no es un parámetro útil como factor pronóstico.

Podemos deducir por tanto, que el valor del área nucleolar es un factor pronóstico en nuestra serie de carcinomas renales, al relacionarse significativamente con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

En la siguiente parte del análisis, estudiamos la aplicabilidad clínica de los valores del área nucleolar como factor pronóstico. Así, buscamos los valores del área nucleolar de las variables AMN y AMaxN con mejor rentabilidad diagnóstica, mediante un modelo de predicción de progresión y de los factores pronósticos negativos, alto grado y estadio. Los valores del AMN y AMaxN, fueron analizados mediante regresión de Cox, proporcionándonos dos grupos de pacientes con diferencias significativas en el riesgo de progresión. De este modo obtuvimos valores concretos que pudieran ser aplicados en futuros trabajos de investigación.

Por otro lado, apreciamos diferencias significativas en la probabilidad de permanecer libre de enfermedad a los 60 meses de seguimiento, dividiendo nuestra serie de carcinomas renales en función de los valores del área nucleolar.

Con la finalidad de comprobar en qué grupos de pacientes obtendríamos una mayor rentabilidad como factor pronóstico, aplicamos los valores del área nucleolar en las curvas de supervivencia en función de otros factores pronósticos. Del análisis de las curvas de supervivencia, pudimos deducir que el valor del tamaño del área nucleolar es más útil como factor pronóstico, en aquellos pacientes con estadios elevados T3 y T4, con grado elevado G3 o G4, y en los no metastásicos.

La aplicabilidad en estos grupos de pacientes puede ser de gran ayuda, ya que en los estadios T1 y T2, así como en los tumores de bajo grado, el pronóstico es claramente favorable. Mientras que los tumores extracapsulares T3 y T4, así como los de alto grado, son los que nos plantean más dificultad a la hora de hacer un pronóstico de supervivencia.

La última parte del análisis del tamaño nucleolar como factor pronóstico fue la realización de un análisis multivariante. Mediante éste, pudimos comprobar como el área nucleolar máxima se comporta como factor pronóstico con independencia del resto de las variables, tanto en el modelo de variables que influyen en la supervivencia como en el intervalo libre de progresión.

El área nucleolar media no demostró independencia estadística sobre el resto de variables, por lo que a pesar de ser una variable que en el análisis univariante se comportó como un factor pronóstico, no podemos deducir a partir de este trabajo que pueda ser aplicable de forma generalizada. El área máxima nucleolar forma parte de las mediciones empleadas para obtener el área nucleolar media, lo que implicaría que ambas variables presentasen una estrecha relación. Esto podría explicar que el sistema de análisis multivariante eliminase al AMN frente al AMaxN, ocasionando una pérdida de significación estadística como factor pronóstico al AMN.

En los dos modelos realizados de análisis multivariante comprobamos que el área nucleolar máxima es un factor pronóstico superior al grado nuclear basado en el tamaño del nucleolo. Aunque el análisis confiere una clara ventaja a la utilización del área nucleolar máxima sobre el grado nuclear óptico, consideramos que el grado continúa siendo un factor pronóstico de gran utilidad en el carcinoma renal. La realización de morfometría ultraestructural es un recurso no disponible en todos los centros hospitalarios, por lo que su uso queda limitado a centros de referencia, debido principalmente al coste del microscopio electrónico y del mantenimiento de una unidad de microscopía electrónica, así como la complejidad que suponen las técnicas de morfometría ultraestructural. Creemos que el valor de la morfometría ultraestructural debe de entenderse como un sistema de gran utilidad, pero a su vez, complementario al uso de otros

factores pronósticos de mayor accesibilidad. No ha sido objeto de este trabajo desplazar al grado nuclear de su papel, sino intentar demostrar la importancia y el peso específico del nucleolo, tanto en la gradación del carcinoma renal, como en la biología tumoral del carcinoma renal. En ese sentido, una línea de interés como continuación de nuestro estudio es conseguir complementar o perfeccionar el sistema de gradación óptico a partir de los datos de la morfometría ultraestructural, es decir, ajustar el sistema de gradación para que este sea más preciso, siendo aplicable en cualquier laboratorio de anatomía patológica.

De los resultados obtenidos podemos deducir que el área nucleolar representada por su valor máximo y obtenida mediante métodos de morfometría ultraestructural, es un factor pronóstico útil en nuestra serie de carcinomas renales.

El área nucleolar máxima, consiste en un único valor que representa la mayor de las áreas obtenidas en cada tumor. Este parámetro nos permite predecir, a partir de un único valor obtenido en el momento del diagnóstico, si el carcinoma renal estudiado presentará un riesgo incrementado de progresión o muerte. El hecho de ser un valor único implicaría cierta ventaja sobre el AMN, ya que no sería necesario realizar la medición de todas las áreas nucleolares para obtener su media, con el consiguiente ahorro de tiempo de diagnóstico. Además, hoy en día, gracias a los nuevos programas informáticos ya aplicables, es posible obtener en el momento de la observación al microscopio electrónico el valor del área máxima de forma muy rápida y automatizada, sin recurrir al método de impresión fotográfica y posterior medición que empleamos en este estudio.

Las muestras de tejido sobre las que se realizó el estudio morfométrico fueron tomadas a partir de un fragmento de tejido de la periferia tumoral, con el único criterio de ser más asequibles y facilitar su obtención. Este método implica una doble ventaja; por un lado, no es necesario examinar todo el tumor, ya que una única muestra del tumor sería suficiente para determinar el pronóstico; y por otra parte, podría aplicarse a muestras del tumor obtenidas a partir de punciones biopsia guiadas por medios de imagen. Esta última aplicación sería de utilidad ante la posibilidad de realizar un tratamiento conservador mediante procedimientos como la crioablación o las modalidades basadas en la ablación tisular con ultrasonidos de alta frecuencia o radiofrecuencia intersticial. En la actualidad, con los métodos automatizados de procesamiento de tejidos, sería factible obtener una muestra adecuada para examinar al microscopio electrónico y obtener un pronóstico aproximado a partir del valor del área nucleolar en menos de 24 horas.

Nos planteamos otra posible aplicación clínica de este factor pronóstico, a partir de los resultados que demuestran una mayor rentabilidad en tumores de alto estadio y grado. La determinación del área nucleolar permitiría seleccionar el grupo de carcinomas renales con mayor riesgo de progresión, para su posterior inclusión en protocolos de tratamiento, aunque en el momento del diagnóstico no presentasen diseminación metastásica. En vista a las últimas propuestas de ensayos clínicos, parece que en un futuro, este tipo de pacientes serán considerados como candidatos a tratamientos sistémicos, debido a la alta tasa de progresión que presentan.

Aunque no cabe duda que todo nuevo factor pronóstico ha de ser validado en diferentes series tumorales, consideramos que, a partir de nuestros resultados, hemos demostrado el papel del nucleolo en la predicción del comportamiento del carcinoma renal, al reflejar el potencial biológico tumoral, de forma independiente de su extensión anatómica.

Consideramos que el "*status nucleolar*" puede reflejar un aumento de la actividad celular neoplásica, ya que el nucleolo participa tanto en la actividad metabólica de la célula como en los mecanismos de regulación del ciclo celular. Nuestros resultados podrían ayudar a confirmar las hipótesis de diferentes trabajos de investigación desarrollados en los últimos años. En éstos, se da una nueva concepción del nucleolo, pasando de considerarse tan solo una entidad celular encargada de la biogénesis ribosomal, a involucrarla en procesos tan complejos como la regulación de la apoptosis y el ciclo celular (293, 296, 297). Sin duda, ésta podría ser una interesante línea de investigación para futuros trabajos, aplicada al carcinoma renal.



**10- CONCLUSIONES**





## 10- CONCLUSIONES

1. El tamaño del nucleolo, representado por el área nucleolar y obtenido mediante morfometría ultraestructural, es un factor pronóstico independiente en el carcinoma de células renales.
2. El área nucleolar máxima es el parámetro morfométrico que mejor se relaciona con la supervivencia específica y el intervalo libre de progresión en nuestra serie.
3. El grado nuclear de Fuhrman, basado en el tamaño del nucleolo obtenido mediante microscopía óptica, se correlaciona con la supervivencia específica y el intervalo libre de progresión. Aunque en el sistema de gradación en el carcinoma renal se emplean cuatro categorías, la mayor rentabilidad como factor pronóstico se obtiene cuando agrupamos el grado 1 y 2 clasificándose como pacientes de bajo riesgo de progresión, frente al grado 3 y 4 que consideraríamos de alto riesgo de progresión.
4. El grado nuclear se muestra como un factor pronóstico independiente de forma marginalmente significativa en el modelo de predicción de supervivencia específica mediante análisis multivariante, cuando se incluye en el mismo modelo la variable morfométrica área nuclear máxima y el estadio tumoral patológico.
5. El valor del grado nuclear óptico se correlaciona significativamente con el valor del área nucleolar obtenida mediante morfometría ultraestructural. Existe una correlación directamente proporcional entre ambos, de modo que las células con nucleolos de mayor área presentan un grado nuclear más elevado.
6. Los valores del área nucleolar obtenidos mediante métodos morfométricos se correlacionan significativamente con el estadio tumoral TNM patológico. Demostramos que a medida que aumenta el tamaño del área nucleolar en las células del carcinoma renal existe un aumento de riesgo cuantificable de presentar estadios tumorales más elevados.
7. De los factores pronósticos que hemos valorado en este estudio el estadio tumoral TNM patológico es el parámetro que mejor predice la supervivencia específica y el intervalo libre de progresión en el carcinoma de células renales. La extensión anatómica tumoral

representada por el sistema de estadio TNM es el factor pronóstico con mayor significación estadística en nuestro modelo de análisis multivariante.

8. Existe una relación significativa entre los valores del área nucleolar y la probabilidad de permanecer libre de progresión o de presentar mortalidad específica por carcinoma renal. La rentabilidad de los valores del área nucleolar como factor pronóstico se demostró especialmente útil en los carcinomas de alto grado, grado 3 y 4, o en estadios TNM avanzados III y IV.
9. El tamaño nucleolar representado por el área nucleolar máxima es un factor pronóstico con mayor significación estadística que el grado nuclear basado en el tamaño del nucleolo, cuando se comparan en un mismo modelo estadístico.

**11- BIBLIOGRAFÍA**



---

**10-BIBLIOGRAFÍA.**

1. Dekernion JB, Beldegrun A. Tumores Renales. En: Campbell Urología. Editores Walsh P, Retik A, Stamey T. Sexta edición, Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1992, (2):1049-1089.
2. Delahunt B, Thornton A. Renal Cell Carcinoma. A historical perspective. *J Urol pathol* 1996, 4: 31-49.
3. Sáiz A, Herranz F, Garcia J. Hechos históricos de los tumores de riñón. En tumores de riñón. Editor Felipe Herranz Amo. Editorial Doyma. 2001, pag: 17-22.
4. Maganto Pavon E, Clemente Ramos L, Puerta Carrera C. " Hitos en la Historia de la Urología". Cap. XI: La introducción de la Cirugía Experimental en Urología. Pag 39. Barcelona 1999.
5. Martinez-Piñeiro JA, Lopez-Tello J, Martinez-Piñeiro L, De la Peña JJ. Cirugía conservadora de parénquima en neoformaciones renales. *Actas Urol Esp.* 2000, 24(2):94-119.
6. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000, 27: 115-23.
7. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999. 281:1628-31
8. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* 1998, 51:203-5.
9. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001, 166:1611-23.
10. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, Robinette M, Klotz LH, Thurston w, Jewett MA. the natural history of small renal masses. *J Urol.* 2000, 164:1143-7.
11. Dhôte R, Pellicert-Coeuret M, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU International.* 2000, 86:20-27.
12. Robles JE, Rosell D, Zudaire JJ, Berian JM. Epidemiología de los tumores del parénquima renal. *Rev Med Univ Navarra.* 1999, 43(2):68-76.
13. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Global increases in Kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev.* 2002, 11(2):171-8.
14. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Smoking and renal cell cancer. *Cancer Res.* 1990, 50:5231-3.
15. Yuan J, Castelao JE, Gago-Domingez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7:429-33.

16. Bonsib SM. Risk and Prognosis in renal neoplasms. A pathologist's prospective. *Urologic Clinics of North America*. 1999; 26 (3):643-659.
17. Bennington J. Cancer of the Kindey-etiology, epidemiology and pathology. *Cancer* 1973; 32:1017-1029.
18. Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, Shapiro CL, Kantoff PW. Smoking and alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patiens with clear cell renal carcinoma. *Urology* 2000; 1:31-35.
19. Yu Gp, Ostroff JS, Zhang ZF, Tang J, Schantz SP. Smoking history and cancer patient survival: a hospital cancer registry study. *Cancer Detect Prev* 1997; 21(6):497-509.
20. Mandel JS, MacLaughlin Jk, Schlehofer B, Mellemgard A, Helmert U, Lindbland P, McCredie M, AdamiHO. International renal cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61(5):601-5.
21. Mclaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF Jr. Population-based case study of renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:275-84.
22. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Occupational risk factors for renal cell carcinoma. A case-control study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br J Urol* 1995; 75:578-82.
23. Prineas RJ, Folsom AR, Zhang ZM, Sellers TA, Potter J. Nutrition and others risk factors for renal cell carcinoma in postmenopausal women. *Epidemiology*. 1997; 8(1):31-6.
24. Moyad MA. Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer. *Semin Urol Oncol* 2001; 19(4):270-9.
25. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer*. 2001; 85(7):984-90.
26. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Javholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000; 343(18):1305-11.
27. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Niwa S, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors and the risk of renal cell cancer among women. *Int J Cancer*. 1995; 60(3):321-4.
28. Lindblad P, Mellemgard A, Schlehofer B, Adami HO, McCredie M, Mclaughlin JK, Mandel JS. International renal-cell cancer study V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer*. 1995; 61(2):192-8.
29. Mccredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Mellemgard A, Schlehofer B, Niwa S. International renal-cell cancer study II. Analgesics. *Int J Cancer*. 1995; 60(3):345-9.
30. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology*. 2001; 12(6):690-4.
31. Lindblad P, Mclaughlin JK, Mellemgard A, Adami HO. Risk of Kidney cancer among patiens using analgesics and diuretics: A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 1993; 55(1):5-9.

32. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Niwa S, Fraumeni JF Jr. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4(4):327-31.
33. Hiatt RA, Tolan K, Quensenberry CP. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical, case-control study (California, USA). *Cancer Causes Control.* 1994; 5:319-25.
34. Heath CW Jr, Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun MJ. Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol.* 1997; 145(7):607-13.
35. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D, Nicol D, Teh BT. Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet.* 2002; 39:1-5.
36. Neumann HPH, Zbar B. Renal cysts, renal cancer and Von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int.* 1997; 51(1):16-26.
37. Fick G, Gabow P. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int.* 1994; 46:951-64.
38. Washchecka R., Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology.* 1991; 37:340-343.
39. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4(1):1661-9.
40. Lieske JC, Toback GF. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3(8):1442-50.
41. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Path.* 1977; 30:868-77.
42. Ishikawa I. Acquired cystic disease: mechanisms and manifestations. *Sem Nephrol* 1991, 11:671-84.
43. Almirall J, Ayuso JR, Ponz E. Acquired cystic disease and renal cell carcinoma. *Nephron* 1991; 59:165-8.
44. Grawitz PA. Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. *Arc Klin Chir* 1883; 30:824.
45. Grawitz PA. Die sogenannten Lipome der Niere. *Arch Path Anat Physiol Klin Med* 1883; 93:39-63.
46. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Path Res Pract* 1986; 181:125-43.
47. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology.* 1993; 22:1-8.



48. Bostwick DG, Eble JN. Diagnosis and classification of renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 1999; 26:627-635.
49. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of classification system. *J Urol* 1999; (162): 1246-1258
50. Bostwick DG, Murphy GP. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma: Highlights from an international Consensus Workshop. *Seminars in Urologic Oncology*. 1998, 16: 46-52.
51. Mostofi FK, Davis CJ. Histological typing of kidney tumours: International classification of tumours, 2 ed. World Health Organization. Springer-Verlag. Geneva 1998.
52. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van der Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours(editorial). *J Path* 1997; 183:131-133.
53. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup N°.1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997; 80: 987-9.
54. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and Metanephric adenoma of the Kidney. *Semin Diagn Pathol*. 1998, 15: 41-53.
55. Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: *Campbell's Urology*. Eighth edition. Editors: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Saunders(USA).2002; (4):2672-2731.
56. Brown JA, Anderl KL, Borrell TJ, Qian J, Bostwick DG, Jenkins RB. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 1997; 158: 370-4 .
57. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Belldegrun AS. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology*. 2002; 59:635-642.
58. Perez-Ordoñez B, Hamed G, Campbell S, erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, Reuter VE. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Amer J Surg Path*. 1997; 21:871-83 .
59. Renshaw AA, Maurici D, Fletcher JA. Cytologic and fluorescence in situ hybridization (FISH) examination of metanephric adenoma. *Diagn Cytopath*.1997;16:107-11.
60. Brown JA, Sebo TJ, Segura JW. Methafase analysis of metanephric adenoma reveals chromosome Y loss with chromosome 7 and 17 gain. *Urology*. 1996; 48: 473-5 .
61. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993; 260:1317-20 .

62. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal cell carcinoma. *Natl Genet.*1994; 7:85-
63. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1976; 38:2469-2480.
64. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Path.* 1997; 10:537-44.
65. Sweeney P, El-Naggar AK, Lin S, Pisters LL. Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002; 168:51-55.
66. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Path Incl Mol Path.* 1985; 48:207-9.
67. Burgert P, Gaul C, Weber K, Herbers J, Akhtar M, Ljungberg B, Kovacs G. Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab Invest.* 1997; 76: 203-8.
68. Bielsa O, Arango O, Corominas JM, Lladó C, Gelabert-Mas A. Collecting duct carcinoma of the Kidney. *Br J Urol.* 1994; 74:127-128.
69. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Fredlaand SJ, Said JW, Figlin RA, Beldegrun AS. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol.* 2002; 167:71-74.
70. De Diego Rodriguez E, Pascual Soria C, Gutierrez Baños JL, Martín Garcia B, Hernandez Rodriguez R, Portillo Martín JA, Correas Gomez MA, Del Valle Schaan JI, Roca Edreira A, Villanueva Pena A, Rado Velazquez MA, Hernandez Castrillo A. Carcinoma de Bellini. Nuestra experiencia. *Arch Esp Urol.* 2000; 57(3):611-6.
71. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, Beldegrun A. Incidental renal tumors. *Urology.* 2000; 56:190-96.
72. Siow WY, Yip SKH, Tan LGNGPH, Cheng WS, Foo KT. Renal cell carcinoma: incidental detection and pathological staging. *J R Coll Surg Edinb.* 2000; 45:291-5.
73. Rodriguez-Rubio FI, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, Abad JI, Berian JM. Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1996; 78: 29-32.
74. Escudero Barrilero A. Adenocarcinoma renal. Ed. AC. Madrid 1980; Cap, 2; pág 6.
75. Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging and surgical treatment. *Seminars in Oncology.* 2000; 27:160-176
76. Marion G. *Traité d'Urologie.* París: Masson et Cie Editeurs, 1928.
77. Mevorach RA, Segal AJ, Tersegno ME, Frank In. Renal cell carcinoma: incidental diagnosis and natural history, review of 235 cases. *Urology,* 1992, 39: 519-522.

78. Verdú Tartajo F, Díez Cordero JM, Castaño Gonzalez I. Clínica del adenocarcinoma renal. En: Tumores de riñón. Editor: Herranz Amo F. Editorial: Doyma. Madrid, 2001. Cap: 6, pag:59-63.
79. Linehan WM, Shpley WU, Parkinson DR. Cancer of the Kindey and ureter. En: Cancer. Principles and practice of oncology, 4 th edition. Editado por de Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Pp. 1023-1050. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993.
80. Asensio LA, del Valle JL, Garcia M, de la Torriente JI, Garcia A, Lanzas JM, Abaitua J. Hemorragia suprarrenal aguda y adenocarcinoma renal contralateral. Arch Esp Urol. 1992; 45:713-715.
81. Herranz F, Verdú F, Díez Cordero JM, Moncada I. Adenocarcinoma renal con extensión tumoral venosa hasta la aurícula derecha: consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Arch Esp de Urol 1996; 49:17-20.
82. Gold PJ. Manifestaciones paraneoplásicas del carcinoma celular renal. En: casos prácticos en urología. Carcinoma celular renal. Edición española. Editor: Wein AJ, Campbell SC, Novick AC. Editorial: medical Trends, SL. Barcelona, 1999; Cap, 4. pag: 35-44.
83. Chisholm GD.: Manifestaciones sistémicas de los tumores renales. En: Fundamentos Científicos en Urología. Editado por Chisholm GD, Fair WR. Tomo 2, pp. 531-534. Barcelona: Salvat Editores, 1991.
84. Stauffer MH. Nephogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology. 1961; 40:694-.
85. Perez-Arbej JA, Nogueras MA, Martinez E, Abad F, Arnaiz F, Fernandez J, Guinda C, Espuela R. los síndromes paraneoplásicos en Urología. Arc Esp Urol. 1991; 44: 943-949.
86. Sufrin G, Mirand A, Moore RH, Chu TM, Murphy GP. Hormones in renal cancer. J Urol. 1977; 117:433-438.
87. Oliver C, Carballido J, alvarez-mon M. Síndromes paraneoplásicos en oncología urológica. En: Tratado de urología. Editado por Jimenez-Cruz JF, Rioja LA. Tomo 2, pp. 1077-1091. Barcelona: JR Prous editores, 1993.
88. Ruiz-Cerda JL, Jimenez Cruz JF. Tumores del parénquima renal. En tratado de Urología. Editado por Jimenez cruz JF., Rioja LA. Tomo 2, pp. 1093-1128. Barcelona: JR Prous Editores, 1993.
89. Zisman A, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Molecular-based therapies for renal cell carcinomas. Current Urology Reports 2001; 2:55-61.
90. Romero JA, Bielsa O, Mallafré JM, Alvarez-Vijande R, Solé M, Carretero P. Masas renales calcificadas, estudio de 23 casos. Actas Urol Esp. 1989; 13: 447-450.
91. Wena Y, Thurston MA, Wilson MA. Tracto Urinario, Capítulo 9, pp. 371. En: Rumack, Wilson, Charboneau: Diagnóstico por ecografía, 2ª edición. Marban 1999.
92. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology 1986; 158:1-10.
93. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urologic Clinics of North America. 1993; 20:217-230.

94. Hartman DS, Aronson S, Frazer H. Current status of imaging indeterminate renal masses. *Radiol Clin North Am.* 1991; 29:475-496.
95. Curry NS, Bissada NK. Evaluación radiológica de las masas renales pequeñas y de carácter indeterminado. *Clínicas de Urología de Norteamérica. Urorradiología.* Editor: Zagoria RJ. Edición en español. Editorial: McGraw-Hill. Interamericana. México. 1997; 3:573-587.
96. Bechtold R, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America* 1997. 24: 507-522.
97. Ljungberg B, Mahle C, Stenling R, Roos G. Heterogeneity in renal cell carcinoma and its impact on prognosis-a flow cytometric study. *Br J Cancer.* 1996; 74:123-7.
98. Campbell SC, Novick AC, Herts B, Fischler DF, Meyer J, Levin HS, Chen R. Prospective evaluation of fine needle aspiration of small, solid, renal masses: accuracy and morbidity. *Urology.* 1997; 50:25-29.
99. Richter F, Kasabian NG, Irwin RJ, Watson RA, Lang EK. Accuracy of diagnosis by guided biopsy of renal mass lesions classified indeterminate by imaging studies. *Urology.* 2000; 55(3):348-52.
100. Trieger BF, Humphrey LS, Peterson CV, Oesterling JE, Mostwin JL, Reitz BA, Marshall FF. Transesophageal echocardiography in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991; 145: 1138-40.
101. Allen G, Kingman R, Ferraris VA, Fisher H, Harte F, Singh A. Transesophageal echocardiography in the surgical management of renal cell carcinoma with intracardiac extension. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1991; 32:833-6.
102. Sigman DB, Hasnain JU, Del Pizzo JJ, Sklar GN. Real-time transesophageal echocardiography for intraoperative surveillance of patients with renal cell carcinoma and vena caval extension undergoing radical nephrectomy. *J Urol.* 1999; 161:36-38.
103. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Tochon-Danguy H, Macgregor D, Scott AM. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166:825-830.
104. Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002 Sep; 128(9):503-6.
105. Seto E, Segall GM, Terris MK. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. *Urology.* 2000; 55:286.
106. Koga S, tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, Kanetake H. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166: 2126-28.
107. Flocks R, Kadesky MC. Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed 5 years or more. *J Urol.* 1958; 79:196-201.

108. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1963; 89:37-42.
109. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969; 101:297-301.
110. Harmer M. TNM Classification of Malignant Tumors, 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: International Union Against Cancer, 1978.
111. Guinan P, Saffrin R, Stuhldreher D, Frank W, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: comparison of the TNM and Robson stage groupings. *J Surg Oncol.* 1995; 59:186-9.
112. Hermanek P, Sobin LH.(eds).UICC: TNM classification of malignant tumours, 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio. Springer-Verlag. 1987.
113. Sobin LH, Wittekind Ch. International Union Against Cancer(UICC): TNM Classification of Malignant Tumours, 5th ed. New York: Wiley-Liss Publications. 1997, pp:180-182.
114. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, Novick A. TNM staging of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997; 80:992-3.
115. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors. International Union Against Cancer. 6 Ed. Wiley-Liss. USA-Canada, 2002
116. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994; 151:1181-4.
117. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000; 163(2): 437-41.
118. von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, Grone HJ, Walthers EM, Kalble T. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Is adrenalectomy necessary?. *Eur Urol.* 1999; 36(4): 303-8.
119. Hoang-Bohm J, Martinez Portillo FJ, Roth G, Alken P. Adrenalectomy within the scope of tumor nephrectomy?. *Urologe A.* 2001; 40(1): 46-51.
120. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology.* 1997; 49:28-31.
121. Martínez Piñeiro L, López Ferrer P, Ortín M, Hidalgo L, Gastón de Iriarte E, Martínez Piñeiro JA. ¿Es necesario asociar an el tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma renal al adrenalectomía ipsilateral?. *Arch Esp Urol.* 1990; 43:147-52.
122. Ward JF, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AY, Zincke H. The influence of PNX/PN0 grouping in a multiple setting for outcome modeling in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002; 168:56-60
123. Solsona E, Monros JL. Linfadenectomía en el cáncer de riñón. Estado actual de las linfadenectomías: su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Tema monográfico al LVI congreso nacional de urología (Lanzarote, 1991). Editado por Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R. ENE Ediciones, Madrid, 1991.

124. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Fligin RA, deKernion JB, Belldegrún A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000; 163: 1090-5.
125. Vasselli JR, Yang JC, Linehan M, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166:68-72.
126. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol.* 1990; 143:468-474.
127. Schafhauser W, Ebert A, Brod J, Petsch S, Schrott KM. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res.* 1999; 19(2): 1573-8.
128. Pizzocaro G, Piva L. Pros and cons of retroperitoneal lymphadenectomy in operable renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1990; 18 Suppl 2:22-3.
129. Waters WB, Richie JP. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. *J Urol.* 1979; 122:306-9.
130. Wood DP. Role of Lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1991; 18:421-6.
131. Skinner DG, Vermillion CD, Colbin RB. The surgical management of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1972; 107:705-10.
132. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schroder FH, de Prijck L. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection; preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol.* 1999; 36: 570-5.
133. Gil-Vernet JM. Avances en cirugía del cáncer de riñón. Libro de resúmenes del XIX Congreso de la Société Internationale d'Urologie, pag.182. Editado por Maddern JP, Rutishauer G, Paz y Miño M, Boccod Gibod L, Giuliani L, Jardin A. San Francisco, 1982.
134. Gutierrez JL, Fernandez JM, Martín B, Hernandez R, Portillo JA, Correas MA, Concepción T. Carcinoma renal. Nuestra experiencia de 20 años. *Actas Urol Esp.* 1992; 16:197-204.
135. Sugao H, Matsuda m, Nakao E, Seguchi T, Sonoda T. Comparison of lumbar flank approach and transperitoneal approach for radical nephrectomy. *Urol Int.* 1991; 46:43-45.
136. Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett PH, Janetschek G, Fentie DD, McDougall EM, Moore RG, Kinukawa T, Elbahnasy AM, Nelson JB, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. *Urology.* 1998; 52(5):773-77.
137. Rioja C, Minguez JM, Blas M, Rioja LA. Nefrectomía laparoscópica: Caso report. *Actas Urol Esp.* 1992; 16-544.
138. Linehan M, Walther MM. Recent advances in diagnosis and management of kidney cancer. Instructional/Postgraduate and AM/PM course handouts. Plus Annual Review Course. 96<sup>th</sup> AUA Annual Meeting. AUA Office of Education. Anaheim, California. 2001. Formato CD.

139. Ono Y, Kinukawa T, hattori R, Gotoh M, Kamihira O, Ohshima S. The long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 165:1867-1870.
140. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic radical nephrectomy: long-term outcomes. *J Endourol.* 2005;19(6):628-33.
141. Nelson CP, Wolf JS. Comparison of hand assisted versus standard laparoscopic radical nephrectomy for suspected renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002; 167: 1989-1994.
142. Castilho LN, Fugita OEH, Mitre AI, Arap S. Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2001; 165:519.
143. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001; 166:6-18.
144. Thompson IM, Peek M. Improvement in survival with renal cell carcinoma-the role of the serendipitously detected tumor. *J Urol.* 1988; 140: 487-489.
145. Reddan DN, Raj GV, Polascik TJ. Management of small renal tumors: an overview. *AM J Med.* 2001; 110(7): 558-562.
146. Piper NY, Bishoff JT, Magee C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, Van Poppel HP, Thompson IM, Harmon WJ. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma?. *Urology.* 2001; 58(6):849-852.
147. Yoshimura K, Okubo K, Ichioka K, Terada N, Matsuda Y, Arai Y. Laparoscopic partial nephrectomy with a microwave tissue coagulator for small renal tumor. *J Urol.* 2001; 165:1893-1896.
148. Shingleton WB, Sewell PE. Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J Urol.* 2001; 165:773-776.
149. Zlotta AR, Schulman CC. Ablation of renal tumors in a rabbit model with interstitial saline-augmented radiofrequency energy. *Urology.* 1999; 54:382-383.
150. Rendon RA, Kachura JR, Sweet JM, Gertner MR, Sherar MD, Robinette M, Tsihlias J, trachtenberg J, Sampson H, Jewett MAS. The uncertainty of radio frequency treatment of renal cell carcinoma: findings at immediate and delayed nephrectomy. *J Urol.* 2002; 167:1587-1592.
151. Köhrmann KU, Michel MS, Gaa J, Marlinghaus E, Alken P. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *J Urol.* 2002; 167(6):2397-403.
152. Baere T, Kuoch V, Smayra T, Dromain C, Cabrera T, Court B, Roche A. Radio frequency ablation of renal cell carcinoma: preliminary clinical experience. *J Urol.* 2002; 167:1961-1964.
153. Couillard DR, de Vere RW. Surgery of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1993; 20:263-275.

154. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol.* 2000; 164:322-325.
155. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol.* 1999; 161:381-387.
156. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: the results of Southwest Oncology Group (SWOG) trial 8949. *J Urol.* 1999; suppl163:154.A685.
157. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group.. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9286):966-70.
158. Walter MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WH. Laparoscopic cytorreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology.* 1999; 53:496-501.
159. Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski R. Nephron sparing surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1996; 156:36-9.
160. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol.* 1999; 35:197-203.
161. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2261-2266.
162. Almgard LE, Fernstrom I, Haverling M, Ljungquist A. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol.* 1973; 45:474-479.
163. Kalman D, Varenhorst E. The role of arterial embolization in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33:162-170.
164. Sun S, Lang EV. Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 1998; 9:263-269.
165. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol.* 1995; 22:42-60.
166. Bower M, Roylance R, Waxman J. Immunotherapy for renal cell cancer. *QJM.* 1998; 91:597-602.
167. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology.* 1999; 13:801-10.
168. Fossa SD, Kramar A, Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer.* 1994; 30:1310-14.
169. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:14-17.



170. Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cancer. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3(1):579-584.
171. Rosenberg SA. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10:180-199.
172. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, Steinberg GD, Beldegrun AS. A multicenter randomized phase III trial of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2521-9.
173. Holtl L, Rieser C, Papesh C, Ramoner R, Herold M, Klocker H, Radmayr C, Stenzl A, Bartsch G, Thurnher M. Cellular and humoral immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma after vaccination with antigen pulsed dendritic cells. *J Urol.* 1999; 161:777-782.
174. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM, Young NS, Barrett AJ. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J med.* 2000; 343:750-758.
175. Cohen HT, McGovern FJ. Medical progress: renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-90.
176. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
177. Burke HB, Henson DE. The American Joint Committee on Cancer. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer* 1993; 72:3131-5.
178. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* 1994; 69:979-85.
179. Gelb AB. Renal cell carcinoma. Current prognostic Factors. *Cancer* 1997; 80: 981-6.
180. Henson DE, Fielding LP, Grignon DJ, Page DL, Hammond ME, Nash G, Pettigrew NM, Gorstein F, Hutter RV. College of American Pathologist Conference XXIV on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Summary. Members of the Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:1109-12.
181. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology* 2002; 60:209-217.
182. Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma. A clinicopathological study of 82 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 275-86.
183. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144:238-41.

184. Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85:689-95.
185. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, Guinan PD. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases Stage 1 and Stage 2 patients. *J Urol* 1994; 152:1389-92.
186. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrau JW. *AJCC Cancer Staging Manual*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997; pp:231-2.
187. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nefron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence, and TNM staging. *J Urol* 1999; 162: 1930-3.
188. Javidan J.; Stricker HJ.; Tamboli P.; et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162: 1277-81.
189. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Michatsch MJ. Prognostic Utility of the recently recommended histologic Classification and revised TNM Staging system of Renal cell Carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000, 89:604-14.
190. Igarashi T, Tobe T, Nakatsu H, Suzuki N, Murakami S, Hamano M, Maruoka M, Nagayama T, Matsuzaki O, Ito H. The impact of a 4cm. cutoff point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *J Urol* 2001; 165:1103-1106.
191. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol* 2001; 166:453-456.
192. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, de Kernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. *J Urol* 2001; 166:54-58.
193. Gettman M, Blute M, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma. *Cancer* 2001. 91:354-61.
194. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol*. 2002; 41:190-8.
195. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MRE, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94(3):658-664.
196. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31:40-8.

197. Fiori E, De Cesare G, Bononi M, D'Andrea N, Barbarosos A, Izzo L, Bolognese A. Prognostic significance of primary-tumor extension, stage and grade of nuclear differentiation in patients with renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(2):229-232.
198. Tongaonkar HB, Dandekar NP, Daval AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Renal cell carcinoma extending to the renal vein and inferior cava: Results of surgical treatment and prognostic factors. *J Surg Oncol* 1995; 59:94-100.
199. Elfving P, Mandahl N, Lundgren R, Limon J, Bak-Jensen E, Ferno M, Olsson H, Mitelman F. Prognostic implications of cytogenetic findings in Kidney cancer. *Br J Urol* 1997; 80:698-706.
200. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Crson CC, Robertson JE. Surgical Management and prognostic of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991;145:20-3; discussion 23-4.
201. Libertino JA, Zinman L, Watkins E. Long-term results of resection of renal cell cancer with extensión into inferior vena cava. *J Urol* 1987; 137:21-4.
202. Glater AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996; 155:448-50.
203. Rini BI, Vogelzang NJ. Prognostic factors in renal carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27(2):213-20.
204. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, Novick AC. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002; 167:2392-2396.
205. Goldstein NS. Grading of renal cell carcinoma. *Urol clin North Am* 1999. 26:637-642.
206. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Cancer* 1997; 80(5):977-980.
207. Hand JR, Broders A. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol* 1932; 28:199-216.
208. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathological study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165-77.
209. Syrjanen K, Hjelt L. Grading of human renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12:49-55.
210. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-63.
211. Medeiros LJ, Gelb AB, Weis LM. Renal cell carcinoma: prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988. 61:1639-51.
212. Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 82 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:275-86.

- 
213. Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, Paulson DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 52:899-903.
214. Grignon DJ, Ayala AG, el-Naggar A, Wishnow KI, Ro JY, Swanson DA, McLemore D, Giacco GG, Guinee VF. A clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases. *Cancer* 1989; 64:2133-40.
215. Green LK, Ayala AG, Ro JY, Swanson DA, Grignon DJ, Giacco GG, Guinee VF. Role of nuclear grading in stage I renal cell carcinoma. *Urology* 1989; 34:310-5.
216. Steinbach F, Stockle M, Kiewel R, Storkel S, Stein R, Hohenfellner R. Prognostic parameters of renal cell carcinoma. Clinicopathologic and DNA image cytometric analysis in 133 pT3a cases. *Euro Urol.* 1993; 24:279-85.
217. Bretheau D, Lechevallier E, Fromont M. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995, 76: 2543-49.
218. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Piloni S, Rubilotta E, Malossini G, Mobilio G. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001; 67:130-134.
219. Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002; 94(10): 2590-2595.
220. Lanigan D, Conroy R, Barry-Walsh C, Loftus B, Royston D, Leader M. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology* 1994, 24:473-6.
221. Nazeer T, Amin MB, Delahunt B, Eble JN, Medeiros LJ, Storkel S, Ambros RA, Ro JY. Interobserver variability of nuclear grading (NG) in renal cell carcinoma (RCC). *Labor Inves* 1998; 78(1): 91A -526.
222. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Golsdtein NS, Lubensky IA, Ro J, Shanks J, Pacelli A, Jung S-H: Grading of renal cell carcinoma. Workgroup No. 2. *Cancer* 1997; 80: 988-9.
223. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, De-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(3):281-291.
224. Ljungberg B, Alamdari FI, Stenling R, Roos G. Prognostic significance of the Heidelberg classification of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 36:565-569.
225. Renshaw A, Richie JP. Subtypes of renal cell carcinoma. Different onset and sites of metastatic disease. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:539-543.
226. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Mihatsch M, Moch H. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histologic subtypes. *Am J Pathol* 1998; 153:1467-73.
227. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Fligin RA, Said JW, Belldegrun AS. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 2002; 168:950-955.

228. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:275-84.
229. Loud AV, Anversa P. Biology of disease. *Lab Inves* 1984; 50:250-261.
230. Gilchrist KW, Hagan TF, Harberg J, Sonneland PRL. Prognostic significance of nuclear sizing in renal cell carcinoma. *Urology* 1984; 24:122-24.
231. Tosi P, Luzi P, Baak JP, Miracco C, Santopietro R, Vindigni C, Mattei FM, Acconcia A, Massai MR. Nuclear morphometry as an important prognostic factor in stage I renal cell cancer. *Cancer* 1986. 56:2512-2518.
232. Bibbo M, Galera-Davidson H, Dytch HE, González de Chaves J, López-Garrido J, Bartels PH, Wied GL. Karyometry and histometry of renal-cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1987; 9:182-187.
233. Gutierrez JL, Val-Bernal JF, Garijo MF, Buelta L, Portillo JA. Nuclear morphometry in prognosis of renal adenocarcinoma. *Urology* 1992; 39:130-134.
234. Ruiz JL, Hernandez M, Martinez J, Vera C, Jimenez-Cruz JF. Value of morphometry as an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27:54-57.
235. Nativ O, sabo E, Bejar J, Halaccmi S, Moskovitz B, Miselevich I. A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma. *BJU* 1996; 78:33-38.
236. Eskelinen M, Lipponem P, Aitto-Oja L, Hall O, Syrjanen K. The value of histoquantitative measurements in prognostic assessment of renal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1993; 55: 547-554.
237. Nativ O, Sabo E, Ravic G, Halachmi S, Moskovitz B. Value of nuclear morphometry for differentiating localized from metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1998; 33:186-189.
238. Özer E, Yörükoglu K, Sagol Ö, Mungan U, Demirel D, Tüzel E, Kirkali Z. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU International* 2002; 90:20-25.
239. Monge JM, Val-Bernal JF, Buelta L, Garcia-Castillo L, Asensio L. Selective nuclear morphometry as a prognostic factor of survival in renal cell carcinoma. *Histol Histopathol* 1999; 14:119-123.
240. Murphy GF, Partin AW, Maygarden Sj, Mohler JL. Nuclear shape analysis for assessment of prognosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 143:1103-1107.
241. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Simons JW, Marshall FF. Nuclear morphometry accurately predicts recurrence in clinically localized renal cell carcinoma. *Urology* 1993; 42:243-248.
242. Carducci MA, Piantadosi S, Pound CR, Epstein JI, Simons JW, Marshall FF, Partin AW. Nuclear morphometry adds significant prognostic information to stage and grade for renal cell carcinoma. *Urology* 1999; 53:44-49.

- 
243. Fujikawa K, Sasaki M, Aoyama T, Itoh T. Role of volume weighted mean nuclear volumen for predicting disease outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157: 1237-1241.
244. Soda T, Fujikawa K, Ito T, Sasaki M, Nishio Y, Miyakawa M. Volume-weighted mean nuclear volume as a prognostic factors in renal cell carcinoma. *Lab Inves* 1999; 79:859-867.
245. Yorukoglu K, Aktas S, Guler C, Sade M, Kirkali Z. Volum-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *Urology*. 1998; 52:44-47.
246. Montironi R, Santinelli A, Pomante R, Mazzucchelli R, Colanzi P, Longatto Filho A, Scarpelli M. Morphometric index of adult renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000. 437: 82-89.
247. Gutierrez Baños JL, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, portillo Martin JA, Correas Gomez MA, Del Valle Schaan JL, Roca Edreira A, vega vega A, Villanueva Peña A. Nuclear area versus grado nuclear in el pronostico del carcinoma renal. Resultados a largo plazo. *Actas Urol Esp* 1996; 20:794-799.
248. True LD. Morphometric applications in anatomic pathology. *Hum Pathol* 1996; 27:450-467.
249. Ljungberg B, Stenling R, Ross G. DNA content and prognosis in renal cell carcinoma: A comparison between primary tumors and metastases. *Cancer* 1986; 57: 2346-50.
250. Grignon DJ, El-Naggar A, Green LK, Ayala AG, Ro JY, Swanson DA, Troncoso P, McLemore D, Giacco GG, Guinee VF. DNA flow cytometry as a predictor of outcome of stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 1989; 63:1161-1165.
251. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Wacker HH, Sprenger E. Correlation between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. A prospective study. *Eur Urol* 1997; 31: 49-53.
252. Ruiz-Cerda JL, Hernandez M, Gomis F, Vera CD, Kimler BF, O'Connor JE, Jimenez-Cruz F. Value of desoxyribonucleic acid ploidy and nuclear morphometry for prediction of disease progression in renal cell carcinoma. *J Urol* 1996; 155: 459-65.
253. Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L, Seccareccia F, Sciarra A. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer* 2000; 88(4):835-843.
254. Abou-Rebyeh H, Borgmann V, Nagel R, Al-abadi H. DNA ploidy is a valuable predictor for pronosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9):2280-2285.
255. Yokogi H. Flow cytometric quantitation of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 819-26.
256. Currin SM, Lee SE, Walther PJ. Flow cytometric assessment of desoxyribonucleic acid content in renal adenocarcinoma: does ploidy status enhance prognostic stratification over stage alone? *J Urol* 1990; 143:458-463.

257. Ciancio G, Ferrell S, Block NL. Flow-cytometric DNA analysis of paraffin-embedded renal cell carcinoma tissue from patients treated by parenchymal-sparing surgery. *BJU* 1995; 76: 570-574.
258. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20:247-62.
259. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15:68-76.
260. Delahunt B, Ribas JL, Nacey JN, Bethwaite PB. Nucleolar organizer regions and prognosis in renal cell carcinoma. *J Pathol* 1991; 163:31-37.
261. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, Fietkau RJ, Kühn R, Wittekind CW. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77:164-171.
262. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JL. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol* 1993; 170:471-477.
263. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1998; 68:11-18.
264. Cronin KJ, Willians NN, Kerin MJ, Creagh TA, Dervan PA, Smith JM, Fitzpatrick JM. Proliferating cell nuclear antigen: a new prognostic indicator in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152:834-836.
265. Hofmockel G, Tsaltalpas P, Müller H, Dammrich J, Poot M, Maurer-Schultze B, Muller-Hermelink HK, Frohmuller HG, Bassukas ID. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:296-306.
266. Tomita Y, Bilim V, Kawasaki T, Takahashi K, Okan I, Magnusson KP, Wiman KG. Frequent expression of bcl-2 in renal cell carcinoma carrying wild-type p53. *Int J Cancer* 1995; 66:322-325.
267. Vasavada SP, Novick AC, Williams BRG. p53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:1057-1061.
268. Bot FJ, Godschalk JCJ, Krishnadath KK, van der Kwast TH, Bosman FT. Prognostic factors in renal cell carcinoma: immunohistochemical detection of p53 protein versus clinico-pathological parameters. *Int J Cancer* 1994; 57:634-637.
269. Hofmockel G, Wittmann A, Dammrich J, Bassukas ID. Expression of p53 and bcl-2 in primary locally confined renal cell carcinomas: no evidence for prognostic significance. *Anticancer Res.* 1996; 16:3807-3811.
270. Shiina H, Igawa M, Urakami S, Shirakawa H, Ishibe T, Kawanishi M. Clinical significance of immunohistochemically detectable p53 protein in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997; 31:73-80.
271. Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppli D, Resnick JM, Fraley EE, Zhang G, Niehans GA. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic

- progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1470-1475.
272. Uchida T, Gao JP, Wang C, Jiang S, Muramoto M, Satoh T, Minei S, Shimura S, Irie A, Kameya T, Baba S. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology* 2002; 59:615-620.
273. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, Devere W, Ralph W, Low RK. Immunohistochemical analysis of bcl-2 protein expression in renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:610-613.
274. Chandler D, El-Naggar AK, Brisbay S, Redline RW, McDonnell TJ. Apoptosis and expression of the bcl-2 protooncogene in the fetal and adult human kidney: evidence for the contribution of bcl-2 expression to renal carcinogenesis. *Hum Pathol* 1994; 25:789-796.
275. Peref F, Gogusev J, Chrétien Y, Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumors. *J Pathol* 1995; 177:247-252.
276. Zhang X, Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with bcl-2 expression in renal cell carcinoma. *Urology* 2000; 56:510-515.
277. Yoshino S, Kato M, Okada K. Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1995; 2:156-160.
278. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A. prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. *BJU* 1997; 80:401-404.
279. MacLennan GT, Bostwick DG. Microvessel density in renal cell carcinoma. lack of prognostic significance. *Urology* 1995; 46:27-30.
280. Nativ O, Sabo E, Reiss A, Wald M, Madjar S, moskovitz B. Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:693-696.
281. Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, Cabane J, Richard F. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? *Clin Cancer Res* 1997; 3:2451-2458.
282. Zhou m, Rubin MA. Molecular markers for renal cell carcinomas: Impact on diagnosis and treatment. *Semin Urol Oncol* 2001; 19:80-87.
283. Fischer C, Georg C, Kraus S, Terpe HJ, Luedecke G, Weidner W. CD44s, E-cadherin and PCNA as markers for progression in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19:1513-1517.
284. Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, Niehans G, Cherwitz D, McCarthy JB, Albores-Saavedra J. Correlation of CD44s expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. *Cancer* 1999; 86:2320-6.
285. Hofmann R, Lehmer A, Buresch M, Hartung R, Ulm K. Clinical relevance of urokinase plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78:487-492.



286. Gomella LG, Sargent ER, Wade TP, Anglard P, Linehan WM, Kasid A. Expression of transforming growth factor alpha in normal human adult kidney and enhanced expression of transforming growth factors alpha and beta 1 in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49:6972-6975.
287. Moch H, Sauter G, Buchholz N, Gasser TC, Bubendorf L, Waldman FM, Mihatsch MJ. Epidermal growth factor receptor expression is associated with rapid tumor cell proliferation in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 1997; 28:1255-1259.
288. Uhlman DL, Nguyen P, Manivel JC, Zhang G, Hagen K, Fraley E, Aeppli D, Niehans GA. Epidermal growth factor alpha expression in papillary and nonpapillary renal cell carcinoma: Correlation with metastatic behavior and prognosis. *Clin cancer Res* 1995; 1:913-920.
289. Ramp U, Jaquet K, Reinecke P, Nitsch T, Gabbert HE, Gerharz CD. Acquisition of TGF-beta 1 resistance: an important progression factor in human renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1997; 76:739-749.
290. Bugert P, Kovacs G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol* 1996; 2081-2088.
291. Moch H, Presti JC, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, Waldman FM. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56:27-30.
292. Swanson D, Rothenberg HJ, Boynton AL, Consigliere D, Halling KC, Oda H, Smith D. Future prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80:997-8.
293. Carmo-Fonseca M, Mendes-Soares L, Campos I. To be or not to be in the nucleolus. *Nature cell biology* 2000; 2:E107-E112. [www.nature.com/ncb](http://www.nature.com/ncb)
294. Scheer U, Weisenberger D. The nucleolus. *Curr Opin cell biol* 1994; 6:354-359.
295. Spector D. Nuclear Domains. *J Cell Sci* 2001; 114:2891-2893.
296. Pederson T. The plurifunctional nucleolus. *Nucleic Acids Res* 1998; 26:3871-3876.
297. Lamond A, Earnshaw WC. Structure and function in the nucleus. *Science* 1998; 280:547-553.
298. Derenzini M, Treré D, Pession A, Montanaro L, Sirri V, Ochs R. Nucleolar function and size in cancer cells. *Am J Pathol* 1998; 152:1291-1297.
299. Derenzini M, Pession A, Treré D. The quantity of nucleolar silver-stained proteins is related to proliferating activity in cancer cells. *Lab Invest* 1990; 63:137-140.
300. Derenzini M, Sirri V, Treré D, Ochs R. The quantity of nucleolar proteins nucleolin and protein B23 is related to cell doubling time in human cancer cells. *Lab Invest* 1995; 73:1-6.
301. Derenzini M, Farabegoli F, Treré D. Relationship between interphase AgNOR distribution and nucleolar size in cancer cells. *Histochem J* 1992; 24:951-956.
302. Derenzini M, Treré D, Pession A, Govoni M, Sirri V, Chieco P. Nucleolar size indicates the rapidity of cell proliferation in cancer tissues. *J Pathol* 2000; 191:181-186.

- 
303. Helpap B, Knüpfker J, Essmann S. Nucleolar grading of renal cell carcinoma. Correlation of frequency and localitation of nucleoli and cytologic grading and stage of renal cell carcinomas. *Mod pathol* 1990; 3:671-678.
304. Shimazui T, Koiso K, Uchiyama Y. Morphometry of nucleoli as an indicator for grade of malignancy of bladder tumors. *Virchows archiv B Cell Pathol* 1990; 59:179-183.
305. Lloreta-Trull J, Bielsa-Gali O, Dominguez-Sola D, Arumi-Uria M, Pavesi M, Gelabert A, Serrano-Figueras S. Ultrastructural morphometry of nucleoli: potential usefulness for objective grading of clear cell renal cell carcinoma. *Ultrastruct Pathol*. 2001; 25(2): 105-10.
306. Algaba F. Carcinoma renal. Atlas de patología de los tumores urogenitales. Pulso Ediciones. 1991, Barcelona, pp. 13-15.
307. Llanes L, Lujan M, De paz L. Análisis epidemiológico del cáncer renal en una población española (1992-1998). *Actas Esp Urol* 1998; 22: 103-
308. Medina RA, Congregado CB, Campoy PC, Morales A, Sánchez E, Pascual del Pobil JL. Cáncer renal: análisis descriptivo de una serie de 267 casos intervenidos. *Arch Esp Urol*. 2001; 54:423-28.
309. <http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/search.pl>
310. Onishi T, Oishi Y, Goto H, Yanada S, Abe K. Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2002; 90(1): 32-6.
311. Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R Evaluation of the 1997 tumour, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int*. 2000; 86(3):199-202.
312. Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*. 2002; 59(4):532-7.
313. Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, Beduk Y, Tulunay O, Gogus O. Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000; 164(1):36-9.
314. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. 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*. 2002; 168(6):2395-400.

