



TRABAJO DE INVESTIGACION

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

**IMPORTANCIA DE LOS FACTORES PREDICTIVOS
PATOLÓGICOS VIGENTES EN EL CARCINOMA DE
CÉLULAS RENALES CROMÓFOBO**

Autor: Paola Andrea Pardo Duarte

Codirectores: Dr Oscar Rodríguez-Faba

Dr Joan Palou

Director: Dr Xavier Rius Cornadó

Servicio de urología Fundació Puigvert

Universidad autónoma de Barcelona

Barcelona, España.

Septiembre del 2011.

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|---------|
| I. Introducción..... | pag 4. |
| II. Etiología..... | pag 4. |
| III. Clasificación..... | pag 6. |
| IV. Clínica y diagnóstico..... | pag 8. |
| V. Estadificación..... | pag 9. |
| VI. Factores predictivos..... | pag 11. |
| VII. Hipótesis y Objetivos..... | pag 15. |
| VIII. Material y métodos..... | pag 16. |
| IX. Resultados..... | pag 18. |
| X. Discusión..... | pag 22. |
| XI. Conclusiones..... | pag 25. |
| XII. Bibliografía..... | pag 26. |

ABREVIATURAS

CCR carcinoma de células renales

CCRC carcinoma de células renales de tipo cromóforo.

I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es la tercera neoplasia en frecuencia que afecta al tramo urinario. Representa al 3% de todos los tumores malignos del adulto, siendo el más letal de todos los cánceres urológicos

Presentan un pico de incidencia entre la sexta y séptima década de la vida siendo más frecuente en hombres y afroamericanos.

El CCR es poco frecuente en la infancia y puede llegar a representar hasta el 6% de todos los tumores renales en niños durante la segunda década de la vida.

La mayoría de los carcinomas de células renales esporádicos suelen ser unilaterales y unifocales, siendo más frecuente la afectación bilateral en pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau.

Una característica de este tumor es la presencia de invasión del sistema venoso hasta en el 10% de los casos, siendo este compromiso más frecuente en el CCR en comparación con cualquier otro tipo de neoplasia. La manifestación de afectación venosa más frecuente es la presencia de trombo tumoral en la vena cava inferior.

II. ETIOLOGÍA

Dentro de los factores de riesgo relacionados con el CCR el tabaco es el único factor ambiental globalmente aceptado, evidenciando un riesgo relativo entre tabaco y cáncer renal que varía del 1,4 al 2,5 (1). El

riesgo relativo está relacionado con la duración del hábito de fumar y comienza a disminuir después de la interrupción del mismo (2).

El antecedente familiar de carcinoma de células renales también ha sido descrito como factor de riesgo, presentando un riesgo relativo de 2,9 para familiares de primer y segundo grado (3).

Los avances en el conocimiento de la genética molecular han permitido recientemente caracterizar los genes supresores tumorales y los oncogenes que contribuyen al desarrollo del carcinoma renal tanto en su forma esporádica como en su forma familiar (4).

Se han descrito cuatro síndromes que producen CCR:

- Von Hippel Lindau: alteración del gen VHL que produce carcinoma renal de células claras asociado a afectación ocular, del sistema nervioso central, de la glándula suprarrenal y del páncreas entre otros.
- Carcinoma de células renales papilar hereditario: alteración del protooncogen C-met que produce carcinoma células renales papilar tipo 1.
- Leiomiomatosis y carcinoma de células renales familiar: alteración de la fumarato hidratasa que produce CCR papilar tipo 2 y leiomiomas cutáneos y uterinos.
- Birt Hogg dube: alteración del gen BHD1 que produce carcinoma renal cromóforo, oncocitomas, quistes pulmonares, neumotórax y fibromas cutáneos.

Otros factores de riesgo más recientemente descritos son: la insuficiencia renal terminal que aumenta el riesgo relativo de carcinoma renal en 5 a 20 veces más que en la población general (5), la enfermedad quística adquirida y la esclerosis tuberosa.

III. CLASIFICACIÓN

La mayoría de los CCR macroscópicamente son redondos, están circunscritos por una pseudocápsula de parénquima renal y no suelen ser macroscópicamente infiltrantes, presentando invasión franca de la capsula renal en el 20% de los casos.

Por definición los CCR son adenocarcinomas derivados de células epiteliales tubulares renales.

Desde la década de 1990 la clasificación histológica del carcinoma de células renales ha sufrido modificaciones existiendo en la actualidad 6 variantes histológicas:

- Carcinoma de células claras
- Carcinoma papilar: tipo 1 y 2
- Carcinoma de células cromóforas
- Carcinoma del túbulo colector o de Bellini
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma renal no clasificado

El carcinoma de células cromóforas, es un subtipo histológico que deriva de células de la porción cortical el túbulo colector y representa al 5% de todos los carcinomas renales. Habitualmente sus células tumorales muestran un citoplasma relativamente transparente con un patrón reticular fino. Aunque su naturaleza es cromófoba existe una variante eosinófila que se presentan en el 30% de los casos.

Típicamente se observa un halo perinuclear y en microscopia electrónica se hallan microvesículas que constituyen su rasgo más característico y definitivo. Estas microvesículas tiene una unión positiva para el hierro coloidal de Hale y es negativo para la tinción de vimetina.

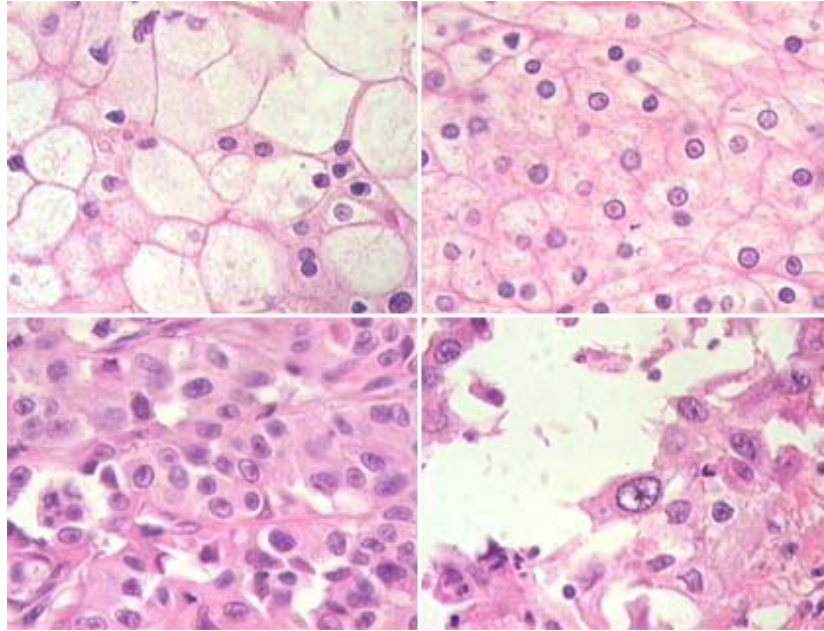
Una de las características más marcadas del carcinoma cromóforo es la presencia de un núcleo irregular, un nucléolo prominente y pleomorfismo nuclear (6).

Además de la clasificación histológica, existe una clasificación del grado nuclear dado, que las características nucleares del carcinoma de células renales puede ser muy variable. El sistema de clasificación nuclear se basa en el tamaño, la forma del núcleo y en la presencia o ausencia de nucléolos prominentes.

En la actualidad el sistema de clasificación nuclear más aceptado es el grado nuclear de Fuhrman, que ha sido descrito como un factor pronóstico independiente importante del carcinoma de células renales para mortalidad cáncer específica (7-8).

El actual sistema de clasificación de Fuhrman presenta 4 grados de clasificación nuclear en función del tamaño nuclear, el contorno nuclear y presencia de nucléolos (ver figura 1):

- Grado 1: tamaño nuclear menor de 10mm, de contorno redondeado y uniforme. Ausencia de nucléolos.
- Grado 2: tamaño nuclear menor de 15mm, de contorno irregular y presencia de pequeños nucléolos.
- Grado 3: tamaño nuclear menor de 20mm, contorno irregular y presencia de nucléolos prominentes.
- Grado 4: tamaño nuclear mayor de 20m con contorno atípico y multilobulado con presencia de nucléolos prominentes o grumos gruesos de cromatina.



- **Figura 1.** Grado nuclear de Fuhrman. Superior izquierda: grado 1: núcleos pequeños, uniformes, sin nucléolos visibles. Superior derecha: grado 2: núcleos de aproximadamente 15 micras, con nucléolos visibles. Inferior izquierda: grado 3: núcleos más grandes e irregulares con nucléolos prominentes. Inferior derecha: núcleos más pleomórficos y nucléolos grandes; en algunos casos veremos áreas sarcomatoides. (H&E, X400 en las 4 microfotografías).

IV. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas asociados con el CCR se deben al crecimiento local del tumor, a la presencia de hemorragia retroperitoneal, a los síndromes paraneoplásicos o a la enfermedad metastásica. Existe una tríada clásica que en la actualidad dado el diagnóstico precoz es poco frecuente y que se caracteriza por la presencia de dolor lumbar, hematuria macroscópica y presencia de masa abdominal palpable. Además existen síntomas como varicocele irreductible y/o edema de

miembros inferiores, siendo dichos síntomas sugestivos de compromiso venoso que puede presentar en esta entidad.

Dentro de los síntomas secundarios a enfermedad metastásica encontramos dolor óseo y presencia de tos persistente (afectación pulmonar). También se puede encontrar hipercalcemia en el 13% de los casos ya sea secundaria a osteolisis de la enfermedad metastásica o como parte de fenómenos paraneoplásicos.

Sin embargo dada la localización del riñón en el espacio retroperitoneal, la mayoría de las masas renales se mantienen asintomáticas y no palpables hasta que el tumor se encuentra en un estadio avanzado. En la actualidad el uso cada vez más frecuente de los métodos de imagen no invasivos para la evaluación de distintos síntomas ha generado el diagnóstico incidental de masa renales en más del 50% de los casos. Este hallazgo incidental permite el diagnóstico de carcinoma renal en un estadio más temprano mejorando de esta forma el pronóstico de los pacientes afectados de CCR.

Las técnicas de imagen más usadas para el diagnóstico del tumor renal son la ecografía abdominal y el TC abdominal, siendo esta última la prueba de imagen “gold Standard” ya que permite realizar tanto el diagnóstico como la estadificación tumoral.

V. ESTADIFICACIÓN

El sistema de clasificación TNM en la actualidad es el sistema de estadificación recomendado para el carcinoma de células renales (Tabla I).

Tabla I- Clasificación TNM

| | |
|-----------|--|
| TX | No es posible evaluar el tumor primario |
| T0 | Ausencia de datos del tumor primario |
| T1 | Tumor < 7cm en su dimensión máxima, limitado al riñón. |
| T1a | Tumor < 4cm en su diámetro máximo, limitado al riñón. |
| T1b | Tumor > 4cm pero < 7cm en su dimensión máxima. |
| T2 | Tumor > 7cm en su dimensión máxima limitado al riñón. |
| T2a | Tumor > 7cm pero <10cm |
| T2b | Tumor > 10cm limitado al riñón |
| T3 | Tumor con extensión a venas o a tejidos perirrenales ipsilaterales, pero no invasión a Gerota ni a glándula suprarrenal. |
| T3a | Extensión macroscópica a vena renal o invasión grasa perirrenal o seno renal sin afectación de fascia de Gerota. |
| T3b | Extensión macroscópica a vena cava infradiafragmática |
| T3c | Extensión macroscópica a vena cava supradiafragmática o invasión de la pared de la vena cava. |
| T4 | Invasión de fascia de Gerota, invasión de glándula suprarrenal ipsilateral |
| NX | No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales |
| N0 | Ausencia de metástasis ganglionares regionales |
| N1 | Metástasis en un solo ganglio linfático regional |
| N2 | Metástasis en más de un ganglio linfático regional. |
| M0 | Ausencia de metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |

Este sistema de estadificación refleja de forma precisa el pronóstico del CCR y sirve de guía para la toma de decisión sobre la técnica quirúrgica de resección tumoral (Tabla II).

Tabla II- Estadio tumoral

| Estadio I | T1 | N0 | M0 |
|--------------------|-------------|-------------|-----------|
| Estadio II | T2 | N0 | M0 |
| Estadio III | T3 | N0 | M0 |
| | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| Estadio IV | T4 | Cualquier N | M0 |
| | Cualquier T | N2 | M0 |
| | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

La clasificación de TNM ha sido modificada en función de la presencia de diferentes factores pronósticos dando peor pronóstico al mayor tamaño tumoral, a la presencia de invasión de la vena cava o a la afectación de la glándula suprarrenal entre otras.

VI. FACTORES PREDICTIVOS

Existen diferentes factores pronósticos descritos para predecir la supervivencia del CCR, dentro de los cuales encontramos: *Tamaño tumoral, grado nuclear Fuhrman, subtipo histológico, afectación de la glándula adrenal, estadio tumoral, afectación de ganglios linfáticos, presencia de metástasis e invasión del sistema colector o venoso.*

Dentro de estos factores pronósticos el grado nuclear Fuhrman, el subtipo histológico y el estadio TNM son considerados como factores pronósticos independientes para el CCR.

Se ha descrito para el grado nuclear de Fuhrman una tasa de supervivencia a 5 años del 64%, 34%, 31% y 10% para los diferentes

grados nucleares Fuhrman 1, 2, 3 y 4 respectivamente (7) confiriéndole de esta forma peor pronóstico a mayor tamaño e irregularidad nuclear.

Con respecto al subtipo histológico se conoce como subtipos de mal pronóstico al carcinoma del túbulo colector o de Bellini y al carcinoma medular.

Por otra parte el tamaño tumoral se considera un factor pronóstico importante, reportándose tasas de supervivencia cáncer específicas para el estadio pT1a del 95%, pT1b del 85% y pT2 del 75% (9).

Al igual que en otras patologías tumorales el compromiso ganglionar y la presencia de enfermedad renal metastásica son signos de mal pronóstico, presentando unas tasas de supervivencia a los 5 años del 5 al 30% para el compromiso ganglionar y menor del 50% al año en los pacientes con enfermedad metastásica (10-11).

Como es conocido, el CCR es un tumor con tendencia a presentar afectación venosa de la vena cava inferior, sin embargo la importancia pronóstica de la extensión cefálica del trombo tumoral en vena cava es tema de controversia en la literatura actual, existiendo autores que lo relacionan como un factor pronóstico que afecta la supervivencia (12- 13). Mientras otras series lo rechazan como factor que empeore el pronóstico (14-16).

Según algunos autores el estadio anatómo-patológico es el factor pronóstico más importante en el carcinoma de células renales (1). Demostrado en diferentes estudios la fuerte correlación entre el estadio anatomopatológico y la tasa de supervivencia a 5 años (figura 2).

Figura 2- supervivencia en función del estadio

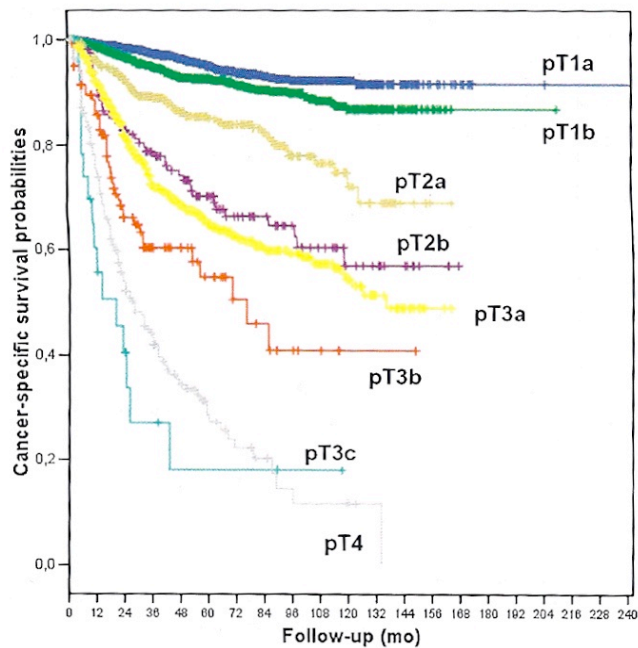


Fig 2. Supervivencia cáncer específica a los 5 años de acuerdo a la clasificación TNM fue: 94.9% en pT1a, 92.6% pT1b, 85.4% pT2a, 70% pT2b, 64,7% pT3a, 54.7% pT3b, 17.9% pT3c y 27.1% pT4. (tomado de 35)

En la actualidad, la clasificación TNM del estadio tumoral es el sistema más usado para predecir la supervivencia de los pacientes afectados de CCR.

Además se ha reportado otros nuevos factores pronósticos asociados con el CCR como son: *la invasión de la grasa perinéfrica, la invasión microvascular, la presencia de necrosis tumoral, la presencia de diferenciación sarcomatoide y los márgenes quirúrgicos positivos.*

Se ha descrito en los pacientes con presencia de invasión de la grasa perinefrica una reducción de la supervivencia del 15 al 20% (13).

La Invasión microvascular (IMV) es definida como la presencia de células neoplásicas invadiendo la pared de los vasos o la presencia de trombos neoplásicos dentro de la luz de los vasos tumorales (17). La IMV se considera un importante factor pronóstico de diferentes

enfermedades tumorales como en los casos de las neoplasias hepáticas, testiculares, carcinoma urotelial y el cáncer de pene entre otras.

Con respecto al tumor renal se ha evidenciado la asociación entre invasión microvascular y presencia de estadio avanzado y de un alto grado tumoral, así como de mayor riesgo de invasión linfática y de metástasis a distancia. (18- 20). Sin embargo su papel como factor pronóstico independiente en el CCR aún no ha sido validado.

La necrosis tumoral se considera como un factor de mal pronóstico en cuanto a supervivencia para los tumores renales de células claras y estirpe cromófoba (21), Evidenciando un aumento del riesgo relativo de 5.2 de muerte en los pacientes con presencia de tumor renal y necrosis tumoral.

Además se ha descrito que la presencia de necrosis tumoral se asocia a un peor estado funcional, a un estadio TNM y grado de Fuhrman más alto y a la presencia en la pieza quirúrgica de invasión micovascular y diferenciación sarcomatoide (22).

La diferenciación sarcomatoide consiste en la transformación de las células en una neoplasia de alto grado de malignidad. Cualquier tipo de CCR puede progresar hacia una diferenciación sarcomatoide aunque es conocido que esta progresión es más común en el subtipo histológico cromófono. Se considera un factor de mal pronóstico, ya que presenta unas tasas de supervivencia cáncer específica a los 2 años de seguimiento de un 25 a 40% en función del subtipo histológico (23).

En la actualidad existe gran controversia sobre la relación de estos factores pronósticos en el subtipo histológico cromófono del carcinoma de células renales (CCRC).

El CCRC se considera un tumor de bajo potencial maligno ya que presenta una de supervivencia a los 5 y 10 años del 78% al 100% y del 80% al 90%, respectivamente; Siendo un tumor de bajo grado con tendencia a permanecer en estadios localizados.

Aunque la mayoría de series sugieren un comportamiento poco agresivo del CCRC, otros autores por el contrario han descrito un pronóstico más adverso al reportar en sus series de CCRC un comportamiento agresivo con presencia de enfermedad metastásica (24).

Por otra parte, también se ha comunicado un comportamiento agresivo del CCRC si este se asocia a presencia de diferenciación sarcomatoide (25).

En la actualidad se reconocen como factores pronósticos del carcinoma de células renales cromóforo al estadio TNM, el grado nuclear Fuhrman, Necrosis tumoral, Invasión microvascular y Diferenciación sarcomatoide (26).

VI. HIPOTESIS Y OBJETIVO

Hipótesis

Los factores predictivos patológicos vigentes en la actualidad para el CCR presentan ciertas limitaciones para determinar el pronóstico oncológico de los pacientes sometidos a nefrectomía radical. Está establecido que el tamaño tumoral es un claro factor predictivo del carcinoma renal. Sin embargo existen controversias en cuanto al valor predictivo de otros factores como la presencia de necrosis tumoral, Invasión microvascular o los márgenes quirúrgicos positivos.

En cuanto al grado nuclear de Fuhrman, se ha visto que está basado principalmente en la valoración de carcinomas de células claras, evidenciándose en los últimos años su limitado valor para los otros subtipos histológicos.

En la actualidad el valor predictivo de los factores pronósticos para el CCR se encuentra pendiente de consenso.

Objetivos

- Evaluar la utilidad pronóstica de los actuales factores patológicos predictivos en nuestra serie de carcinomas de células renales tipo cromóforo: TNM, el grado nuclear de Fuhrman, presencia de necrosis tumoral y de invasión microvascular.

- Evaluar la utilidad pronóstica de los márgenes quirúrgicos en la cirugía del CCRC.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión retrospectiva de los parámetros clínico-patológicos de 63 pacientes que fueron tratados mediante nefrectomía radical en nuestro centro entre 1992- 2010 por carcinoma de células renales tipo cromóforo.

Observamos una distribución por sexo predominantemente masculino 46 hombres y 17 mujeres con una edad media de 72 años (28-81) (figura 3).

FIGURA 3- distribución por sexo



Las características clínico-patológicas analizadas fueron: el estadio TNM, grado Fuhrman, la presencia de invasión microvascular, necrosis tumoral, trombo tumoral, márgenes quirúrgicos positivos, invasión de la grasa perinéfrica y compromiso del sistema colector (Tabla III).

Una vez recogidos los datos clínico-patológicos analizamos la distribución de los mismos y la recurrencia de enfermedad tumoral post nefrectomía radical mediante el modelo de regresión de Cox con análisis uni y multivariante.

Tabla III- Características de los pacientes

| Pacientes | n = 63 |
|-----------------------------------|---------------|
| Edad | Media 72 |
| Sexo | |
| Hombre | 46 (73%) |
| Mujer | 17 (27%) |
| Grado Fuhrman | |
| I | 0 |
| II | 36 (57%) |
| III | 26 (41%) |
| IV | 1 (2%) |
| Estadio tumoral | |
| pT1 | 42 (66%) |
| pT2 | 16 (25%) |
| >pT2 | 5 (9%) |
| Invasión microvascular | 3 (5%) |
| Necrosis tumoral | 6 (9,5%) |
| Márgenes Qx + | 3 (5%) |
| Invasión grasa perinefrica | 4 (6,5%) |
| Trombo tumoral | 4 (6,5%) |
| Invasión sistema colector | 1 (1,5%) |

IX. RESULTADOS

Con una mediana de seguimiento de 60.2 meses (0.37–160.2), evidenciamos recurrencia de enfermedad tumoral en 8 casos que corresponde al (11%) de los pacientes, con un tiempo medio de recurrencia 31.7 meses (5.37-124.33).

Al realizar el análisis univariante, tanto el estudio TNM, el grado nuclear de Fuhrman, la presencia de invasión microvascular y los márgenes quirúrgicos positivos fueron variables estadísticamente significativas para recurrencia de enfermedad (Tabla IV y Figuras 4 – 7).

Tabla IV- Análisis univariante factores pronósticos

| Factor pronóstico | Análisis univariante |
|--------------------------|-----------------------------|
| Estadio tumoral | p= 0.0001 |
| Grado Fuhrman III / IV | p= 0.031 |
| Márgenes quirúrgicos (+) | p= 0.0001 |
| Invasión microvascular | p= 0.0001 |

FIGURA 4 - Curva supervivencia según Grado de Fuhrman

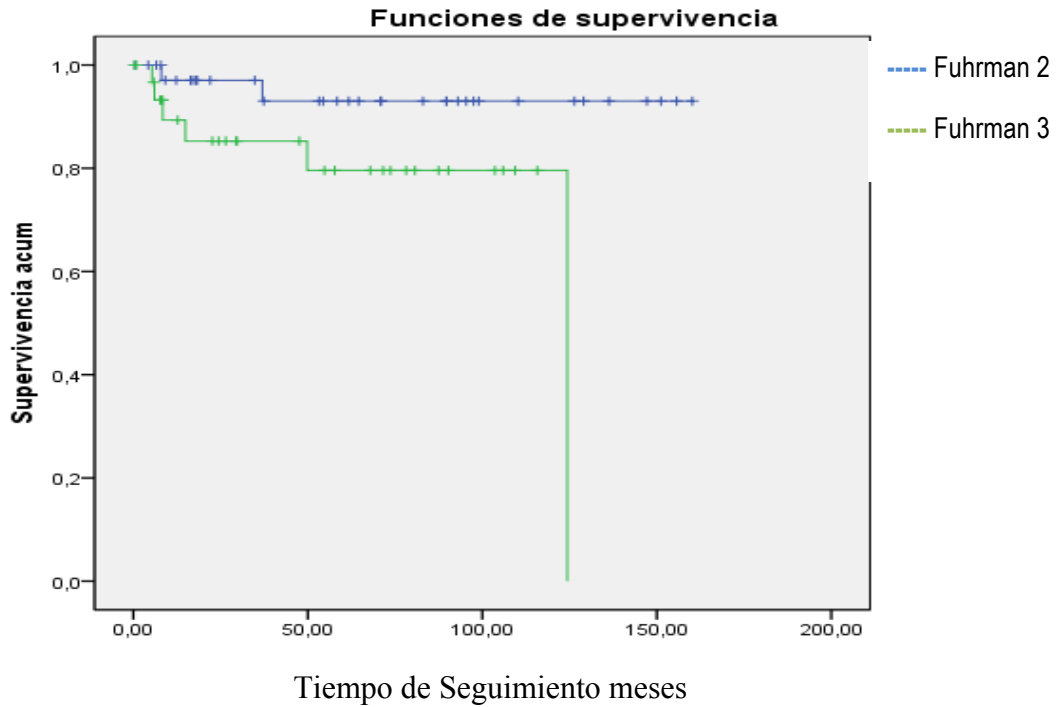


FIGURA 5 - curva supervivencia según estadio tumoral

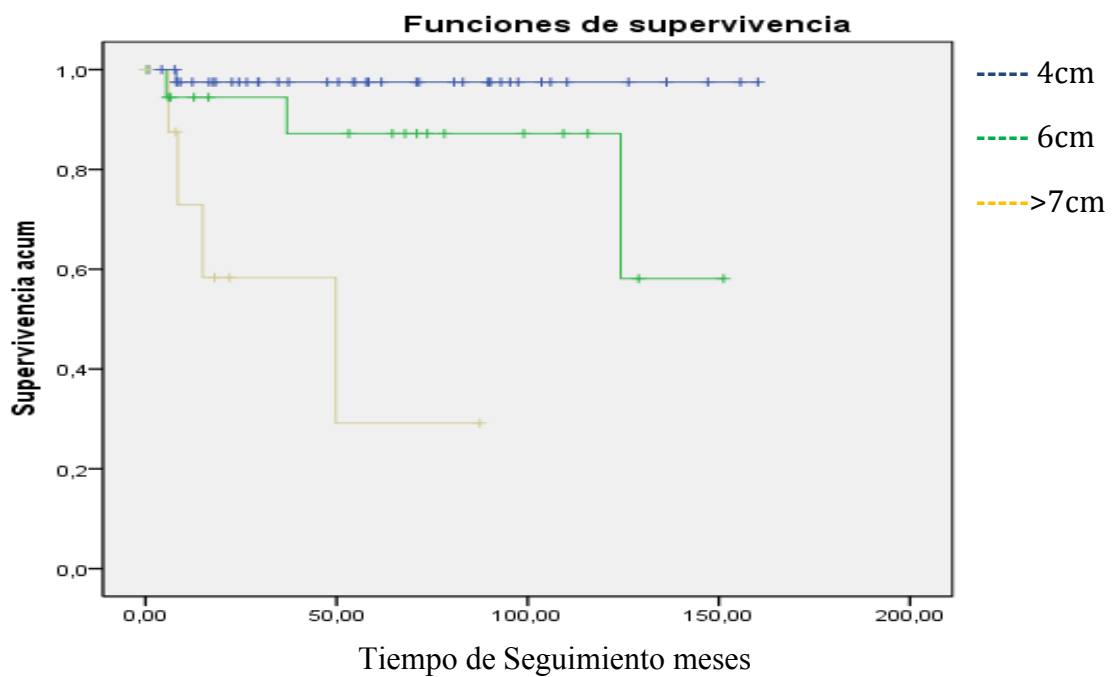


FIGURA 6- curva supervivencia según la presencia de necrosis tumoral

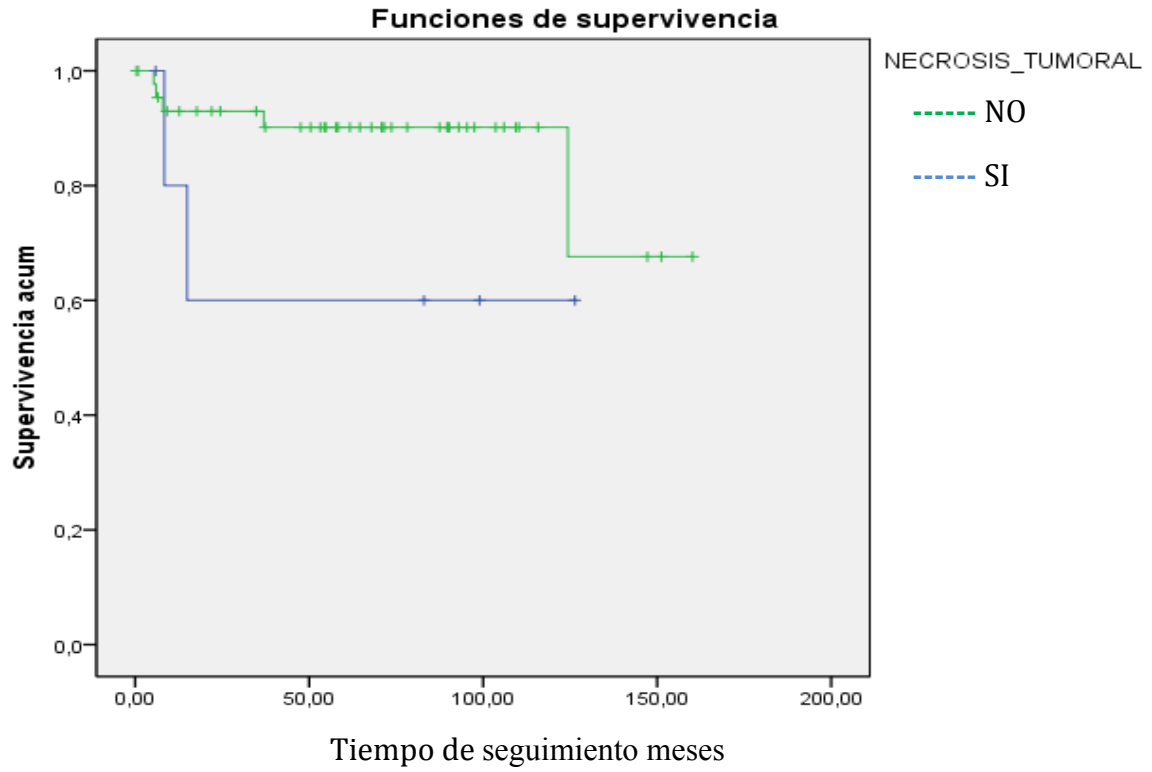
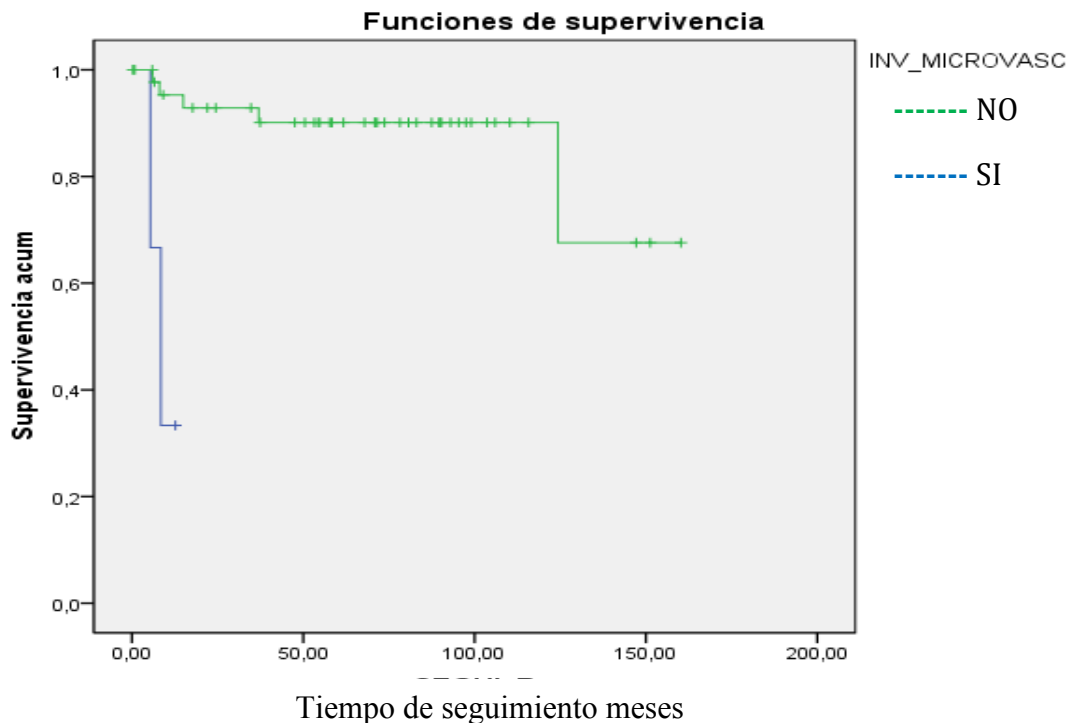
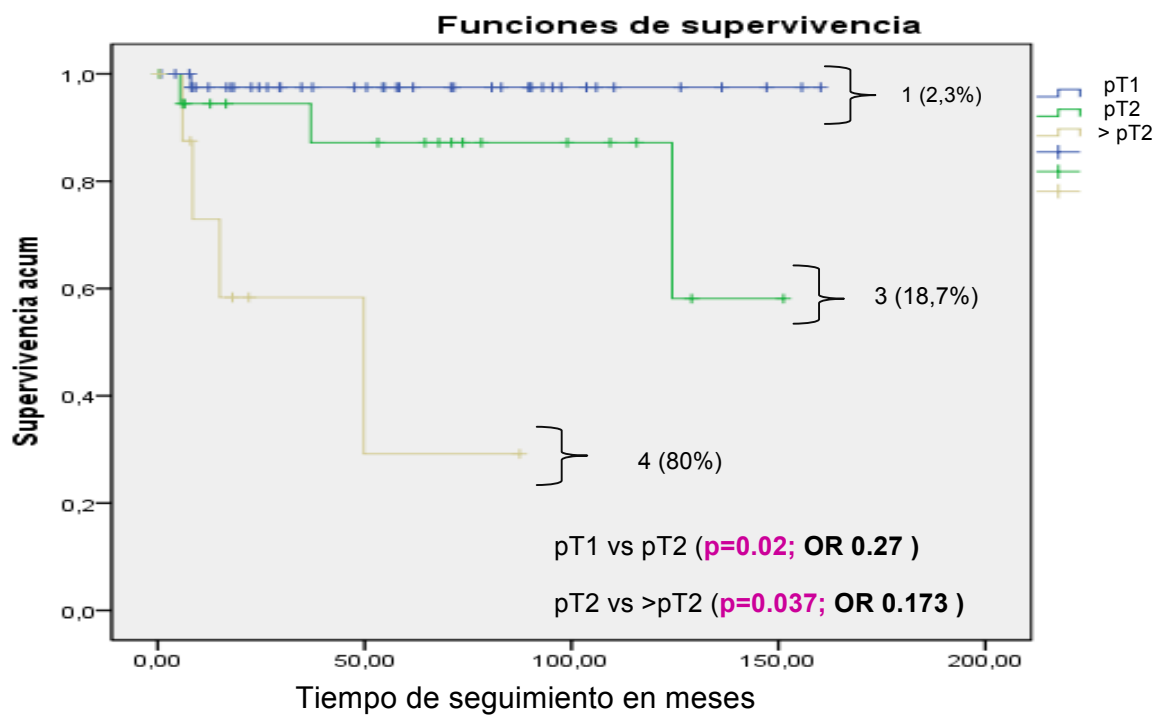


FIGURA 7- supervivencia según la presencia de invasión microvascular



Sin embargo en el análisis multivariante sólo el estadio tumoral se confirmó como factor predictivo independiente de recurrencia de enfermedad al comparar el estadio pT1 versus pT2 ($p=0.02$; OR 0.27 95%CI 0.03-0.258) y el estadio pT2 versus estadio superior ($p=0.037$; OR 0.173 95%CI 0.033-0.896) (figura 8).

FIGURA 8 - curva de supervivencia según análisis multivariante



X. DISCUSIÓN

Como es conocido, el grado nuclear de Fuhrman y el estadio TNM son considerados como factores pronósticos independientes para el CCR.

En nuestra serie de CCRC corroboramos al estadio tumoral como un factor pronóstico independiente de recurrencia de enfermedad. Sin embargo en el análisis multivariante no se confirmó como factor predictivo independiente al grado nuclear Fuhrman.

Uno de los factores pronósticos que en la actualidad presenta mayor controversia en el CCRC es el uso de la vigente clasificación del grado nuclear de Fuhrman.

Existen muchos artículos que reafirman la utilidad clínica de esta clasificación (27). Sin embargo, otros autores reflejan la utilidad del grado de Fuhrman para el CCRC solo después de agrupar los grados nucleares en bajo grado (Fuhrman I y II) y alto grado (Fuhrman III y IV) (7, 28-29). Incluso la clasificación Fuhrman ha sido cuestionada por el grupo de la UICC (Union Internationale Contre le Cáncer).

Dentro de las controversias que presenta esta clasificación, encontramos que el grado nuclear Fuhrman fue establecido antes del conocimiento de los diferentes subtipos histológicos del CCR, omitiendo así las diferentes características histológicas de los diferentes subtipos.

Como hemos comentado previamente, el pleomorfismo nuclear, la presencia de un núcleo irregular y de nucléolos prominentes característicos del CCRC le confiere a este subtipo una clasificación imprecisa y variable interobservador, siendo habitualmente clasificado con un grado nuclear más alto en comparación con los otros subtipos histológicos del CCR.

Si recordamos, dentro de la clasificación del grado de Fuhrman 1 se describe la ausencia de nucléolo y la presencia de un núcleo pequeño y regular, características habitualmente inexistentes en el subtipo cromóforo; estas características hacen que el grado nuclear Fuhrman 1 prácticamente se encuentre ausente en este subtipo histológico (30-31), siendo clasificados en su mayoría como Fuhrman 3 y 4; hecho que se confirma en nuestro estudio.

Al igual que en otras series en este trabajo observamos la ausencia de grado nuclear Fuhrman 1 en nuestro grupo de CCR cromóforo.

Los carcinomas renales con grado nuclear Fuhrman 3 y 4 se asocian con un comportamiento agresivo, sin embargo en el caso del CCRC a pesar de ser clasificados en su mayoría como tumores de alto grado nuclear son considerados como neoplasias de bajo potencial maligno, ya que presentan unos resultados más favorables al compararlos con el carcinoma renal de células claras: supervivencia global a 5 y 10 años para el carcinoma cromóforo del 78 al 100% y del 80 al 90% respectivamente en comparación con la supervivencia para el carcinoma de células claras del 43 al 76% a los 5 años y del 44% al 70% a los 10 años (32-33).

Estas características descritas anteriormente han puesto de manifiesto la ineficacia de la clasificación Fuhrman para el CCRC.

Diferentes clasificaciones han sido propuestas para predecir el comportamiento de carcinoma de células renales. La mayoría de los sistemas de graduación se han basado únicamente en la variación de la morfología nuclear (34).

Se ha propuesto una nueva clasificación del grado tumoral del CCRC en 3 grados (36):

Grado 1: ausencia de aglutinación nuclear y de núcleos anaplásicos.

Grado 2: presencia de aglutinación nuclear y pleomorfismo nuclear.

Grado 3: presencia de anaplasia o diferenciación sarcomatoide.

Paner et al (36), ha comparado la asociación del grado nuclear con la presencia de un comportamiento agresivo en el CCRC. Para ello ha valorado los resultados adversos en cuanto a eventos de recurrencia de enfermedad local y metástasis comparando la clasificación de Furhman y la nueva clasificación del grado tumoral cromóforo (36).

Se ha evidenciando un aumento estadísticamente significativo de presencia de efectos adversos a mayor grado tumoral cromóforo sin evidenciar esta asociación a mayor grado nuclear de Furhman, identificando en el análisis multivariante la nueva clasificación del grado nuclear cromóforo como un factor pronóstico independiente en este subtipo histológico (36).

Al igual que en el artículo publicado por Paner (36), en nuestro estudio, el grado nuclear de Furhman no se observó como un factor predictivo independiente de enfermedad en el análisis multivariante.

Dado que el actual sistema de clasificación de Fuhrman presenta limitaciones pronósticas para este subtipo, el nuevo sistema de clasificación del grado tumoral cromóforo se presenta como una herramienta potencial de utilidad clínica para la valoración del CCRC, aunque necesita ser validado por otros autores.

XI. CONCLUSIONES

El estadio tumoral pT predice la agresividad en el CCRC.

La clasificación del grado nuclear de Fuhrman no es útil en este subtipo de CCR, así como los parámetros patológicos como la presencia de necrosis tumoral y/o invasión microvascular. Desde el punto de vista quirúrgico la presencia de márgenes positivos no ha mostrado significación estadística.

Para la clasificación del grado en el CCRC, se requiere una nueva clasificación nuclear para este subtipo, para mejorar la capacidad predictiva de progresión, ya que el Grado de Furhman no se ha demostrado útil.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Cambell-Walsh urology. Renal carcinoma. 9th edition.
2. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. **Ann Epidemiol.** 2003 Apr;13(4):245-51.
3. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2001 Sep;10(9):1001-4.
4. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. **Nat Rev Cancer.** 2004 May;4(5):381-93.
5. Brown EA. Renal tumours in dialysis patients: who should we screen?. **Nephron Clin Pract.** 2004;97(1):c3-4.
6. Tickoo SK, Amin MB. Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. Analysis of their potential utility in the differential diagnosis. **Am J Clin Pathol.** 1998 Dec;110(6):782-7.
7. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. **Am J Surg Pathol.** 1982 Oct;6(7):655-63.
8. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun A. Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. **Semin Urol Oncol.** 2001 May;19(2):72-9. Review.
9. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrun AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. **J Urol.** 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 2435
10. Phillips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. **Urol Oncol.** 2004 May-Jun;22(3):214-23; discussion 223-4. Review
11. Leibovici D, Sella A, Siegel IY, Zisman A. New algorithms for the staging of kidney cancer. **Cancer Treat Res.** 2003;116:53-68. Review.

12. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Müller SC, Hohenfellner M. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol.* 2007 May;177(5):1703-8.
13. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Thompson RH, Blute ML. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved?. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):716-9.
14. Wagner B, Patard JJ, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes JL, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valéri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009 Feb;55(2):452-9. Epub 2008 Aug 5.
15. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, Kabbinavar FF, Belldegrun AS. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol.* 2007 Oct;178 (4 Pt 1):1189-95; discussion 1195.
16. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):588-91.
17. Gonçalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, Leite KR, Ortiz V, Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):470-4.
18. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Jul;158(1):45-9.
19. Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up. *Eur Urol.* 2004 Sep;46(3):331-5.
20. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, Leite KR, Srougi M. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):425-8; discussion 428.

21. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, Zincke H, Blute ML, Cheville JC, Kwon ED. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. **Cancer**. 2005 Aug 1;104(3):511-20.
22. Klatte T, Said JW, de Martino M, Larochele J, Shuch B, Rao JY, Thomas GV, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. **J Urol**. 2009 Apr;181(4):1558-64; discussion 1563-4.
23. Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. **Clin Lab Med**. 2005 Jun;25(2):433-64. Review.
24. Renshaw AA, Henske EP, Loughlin KR, Shapiro C, Weinberg DS. Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. **Cancer**. 1996 Oct 15;78(8):1756-61. Review.
25. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of sarcomatoid renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. **Histol Histopathol**. 2003 Apr;18(2):551-5. Review.
26. Ficarra V, Brunelli M, Cheng L, Kirkali Z, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Montironi R, Novara G, Van Poppel H. Prognostic and therapeutic impact of the histopathologic definition of parenchymal epithelial renal tumors. **Eur Urol**. 2010 Nov;58(5):655-68.
27. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. **Eur Urol**. 2003 Jun;43(6):663-9.
28. 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(2):130-4.
29. 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 Dec;168(6):2395-400.
30. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, McClintock J, Ali MA. Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. **Am J Surg Pathol**. 1995 Nov;19(11):1245-56.

31. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. **J Urol.** 1995 Sep;154(3):964-7.
32. 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 neoplasms: an experience of 405 cases. **Am J Surg Pathol.** 2002 Mar;26(3):281-91.
33. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. **Ann Surg Oncol.** 2004 Jan;11(1):71-7.
34. Delahunt B, Nacey JN. Renal cell carcinoma. II. Histological indicators of prognosis. **Pathology.** 1987 Jul;19(3):258-63.
35. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, Cosciani Cunico S, Imbimbo C, Longo N, Martignoni G, Martorana G, Minervini A. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?. **Eur Urol.** 2010 Oct;58(4):588-95.
36. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, Lyles RH. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. **Am J Surg Pathol.** 2010 Sep;34(9):1233-40.