

El proyecto de esta Tesis Doctoral surgió y se inició en Zaragoza, en el año 2004, durante mi etapa de residente de urología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Tras la recogida de datos, documentación y redacción de la introducción, el análisis del material obtenido y transcripción del mismo se llevó a cabo a lo largo del año 2007, siendo Médico Adjunto de Urología con plaza en propiedad en el Hospital San Pedro de Logroño.

El primer borrador incompleto se finalizó el 10 de noviembre de 2007.

Tras las correcciones definitivas, el texto de esta tesis quedó listo para su defensa en febrero del año 2008

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

AÑO 2008

TESIS DOCTORAL



*CARCINOMA
DE CÉLULAS
RENALES*

*MODELO PREDICTIVO DE
PROGRESIÓN*

DOCTORANDO:

D. DANIEL PASCUAL REGUEIRO

El **Dr. D. Ángel Borque Fernando**, profesor asociado de Urología de la Facultad de Medicina de Zaragoza, Médico Especialista, Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario “Miguel Servet”, y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza:

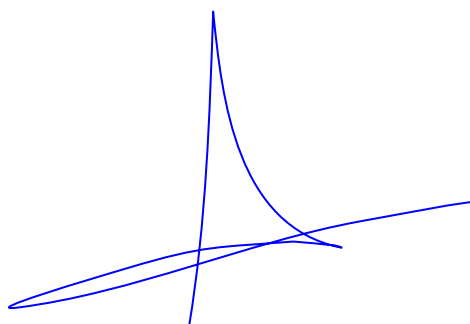
CERTIFICA:

Que ha supervisado la elaboración de esta tesis doctoral titulada:

“**Carcinoma de células renales: Modelo predictivo de progresión**”, llevada a cabo por el doctorando **D. Daniel Pascual Regueiro**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Zaragoza, y Médico Especialista de Urología.

Así mismo, certifica que el doctorando ha realizado bajo su tutela una revisión y actualización profunda del tema a tratar, una recogida exhaustiva y meticulosa de los datos necesarios para la elaboración de este trabajo y un análisis riguroso de los resultados obtenidos, que han dado como resultado esta tesis, que le hace merecedor a optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza.

Por tanto, para que conste, firma la presente en Zaragoza a 25 de Febrero de 2008



Dr. D. Ángel Borque Fernando

*A Pilar, mi mujer, por su apoyo y amor incondicional
y a mi hija Dafne, que ha crecido con este proyecto,
por el tiempo que esta tesis nos ha separado.*

*A mis padres, María Teresa y Cayetano,
por la educación y el amor transmitido.*

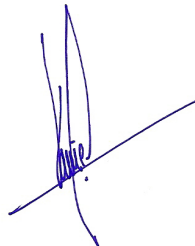
AGRADECIMIENTOS

Uno de los aspectos más complicados de una tesis quizás, y siempre desde mi humilde opinión, es saber agradecer, y agradecer bien el apoyo y la ayuda recibida para la realización de este proyecto, a aquellas personas que de forma desinteresada han colaborado de una manera u otra, y ser lo suficiente honesto aplicando el “método científico”, al que toda investigación debe someterse de forma fiel, para no dejarme a ninguno de ellos y obviar a aquellos que no lo merecen.

No obstante, en esta vida hay que saber tener “mano izquierda” y mantenerse a la altura de las circunstancias, de manera, que aquellas personas a las que realmente estoy agradecido, y sin las cuales no hubiera podido siquiera plantearme acometer esta empresa, saben ya de viva voz, mi sincero agradecimiento y gratitud eternos.

Algo que tras muchos devaneos mentales no he conseguido decidir, es el orden en el cual agradecer, ni que motivos de clasificación establecer. Para que nadie se sienta ofendido, quiero aclarar aquí, que me reservo para mí el derecho al ordenamiento de los agradecimientos, en virtud a parámetros personales, en los cuales se intercalan la devoción, la amistad, el compañerismo, la empatía, la obligación, la colaboración desinteresada, la ayuda verdadera y la dedicación plena.

Con el deseo de no olvidarme a nadie “imprescindible”, ni de incluir a su contrario:



Daniel Pascual Regueiro

✦ A mis padres, Cayetano y María Teresa. Soy como soy gracias a ellos. El tiempo tiene la virtud de poner a todo el mundo en su sitio y de hacernos valorar lo que el paso veloz de la vida a veces nos oculta. Gracias por la educación que a mi hermano Isaac y a mí nos han dado, y por los valores que nos han transmitido desde la humildad de los suyos. Especialmente agradecido por el apoyo indiscutible e innegociable que a lo largo de mis años de instituto, de facultad, de preparación del MIR, hasta la consecución de mi sueño de ser médico me han brindado. Gracias por ser el bastión donde siempre he hallado refugio contra las adversidades y por ser la instigación continua a seguir adelante y conseguir aquello que me proponía.

Infinitamente dichoso y feliz de ser vuestro hijo y de que hayáis podido disfrutar de todo este proceso a mi lado.

✦ A mi mujer Pilar, por “casi” toda una vida juntos. Por los buenos y malos momentos pasados, por escuchar, aceptar y compartir mis preocupaciones, y el ocasional mal genio (sé que he estado insoportable en ocasiones). Por dejar que anteponga mis proyectos a todo lo demás y seguirme sin vacilar allá donde el destino me ha llevado. Por tu comprensión y el amor que nos une y que queda mostrado en nuestra hija Dafne, que ha crecido con este trabajo. Por el tiempo que este estudio nos ha robado, agradecido por siempre por el apoyo que me llega desde tu nombre.

✦ Al Dr. Ángel Borque Fernando. No sé si habría suficiente espacio en esta tesis para mostrar mi gratitud hacia el que fue mi residente mayor y mi adjunto pequeño, que ha sido director de esta tesis, amigo y espejo donde mirarme y desatar la más sana de las envidias. La capacidad de trabajo más “salvaje” que

he contemplado de cerca. Sabes de sobra que esta tesis es tan tuya como mía, y que sin tu colaboración y trabajo desinteresados, de principio a fin, no hubiera sido posible su realización. Para siempre, gracias y que quién sea, guarde nuestra amistad durante muchos años. Añoro poder trabajar a tu lado.

✦ A D. Luis Mariano Esteban Escaño, profesor titular del Departamento de Matemática Aplicada de la Escuela Universitaria Politécnica de La Almunia (Zaragoza). Todos tenemos unas limitaciones. Gracias por ayudarme a vencer una de las mías. Por tu dedicación sincera y comprometida, por aportar tu visión matemática a nuestros problemas médicos y conseguir que todo el esfuerzo que me ha supuesto este trabajo tenga una “significación estadística”, que para mí tiene una $p < 0,000$. Eternamente agradecido.

✦ A la Unidad de Oncología Urológica del Hospital Universitario Miguel Servet, Dres.: Carlos Allepuz, María Jesús Gil, Miguel Blas, Pedro Gil y Ángel Borque. Dicho así suena un poco frío: A mis compañeros y amigos encargados de la citada unidad. Fueron mis mayores durante mi residencia, se encargaron de transmitirme sus conocimientos e inquietudes, y son los responsables de las consultas en las que se sigue a los pacientes objeto de esta tesis. Mi trabajo se apoya en el suyo, no siendo posible sin él. Con ellos he compartido muchos momentos, buenos y malos, profesionales y personales y con algunos me une una profunda amistad. Os hecho de menos.

✦ Al conjunto de urólogos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Luis Miguel Liédana, Carlos Rioja, Salvador Gracia, Ángel Roncalés, Miguel Martínez Lasierra (descanse en paz), Luis Rodríguez Vela, Antonio Villanueva, Carlos Allepuz, María Jesús Gil, Miguel Blas, Alberto Gonzalvo,

Joaquín Carela, y Pedro Gil, y los que compartieron la residencia de urología conmigo: mis mayores, Ángel Borque (es la tercera vez que te nombro), Pedro Valdivia, Vicente Andrés, José Oliva, Miguel Ángel Trívez, Miguel Ángel García, mi coetáneo Ángel García de Jalón, y mis pequeños, Eva Mallén, Carlos Sancho, Marta Allué, Patricia Serrano, Antonio Servera, Ana Marco y Raquel Espílez, responsables del trabajo diario del Servicio de Urología.

Todos los pacientes analizados en este trabajo han pasado, de una u otra manera por vuestras manos, de la misma manera que lo hicieron mis inicios como urólogo, mis primeras intervenciones, mis primeras guardias, las consultas y la atención en la planta de hospitalización. Muchas vivencias profesionales, y en mayor medida, afectivas y personales, compartimos durante cinco años. Gracias a todos por hacer esta convivencia maravillosa e inolvidable, y por las enseñanzas transmitidas en todos los aspectos de la vida. Siento no poder haber continuado mi quehacer profesional en vuestra compañía.

✦ Al Prof. Dr. Luis Ángel Rioja. Responsable de que surgieran las inquietudes urológicas en mi último año de facultad. Mi jefe durante mi formación como residente. Transmisor y mantenedor de una forma de trabajo, plasmada en un equipo humano con unos valores y una dedicación que cualquiera envidiaría, e incentivo continuo a la progresión y desarrollo dentro de la profesión. Gracias por mi acogida y formación en este equipo.

✦ Al Servicio de Archivos y Documentación Clínica del Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, y en especial a la persona de Pilar Velázquez. He sido muy pesado en la reclamación de historias

para revisar, y nunca he recibido negativas, ni malas caras, ni excusas infundadas. Pilar ha sido un manojo de facilidades en lo que ella y yo sabemos que no ha sido fácil, aunque sea por motivos ajenos a nuestra capacidad, y que algunas historias se han acabado “resistiendo”. Eternamente agradecido por tu colaboración y avergonzado por haber llegado a invadir tu vida personal para solicitar historias por teléfono.

✦A la empresa farmacéutica, materializada en un conjunto de personas con las que la relación diaria genera lazos de amistad, por su colaboración en los distintos aspectos económicos que ha generado este proyecto, informática, estadística, revisiones, encuadernación etc. Pedro Roy, Francisco Eguizabal, Eduardo Hernández y Alfonso Arnedo, para vosotros también mi más sincero agradecimiento.

INDICE DE CONTENIDOS

TABLAS	21
IMÁGENES	25
GRÁFICOS	27
PRESENTACIONES	31
ABREVIATURAS	33
● INTRODUCCIÓN	35
1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	39
2 ETIOLOGÍA.....	43
2.1 TABACO	43
2.2 DIETILESTILBESTROL	44
2.3 CARCINOGENOS QUÍMICOS	44
2.4 VIRUS	44
2.5 DIURÉTICOS.....	44
2.6 ANALGÉSICOS.....	45
2.7 HERENCIA	45
2.7.1 Carcinoma renal de células claras familiar	45
2.7.2 Carcinoma renal papilar familiar	45
2.7.3 Enfermedad de Von-Hippel –Lindau	45
2.8 ENFERMEDAD QUÍSTICA ADQUIRIDA/DIÁLISIS CRÓNICA	46
2.9 DIETA Y OBESIDAD	47
2.10 ALTERACIONES EN EL DESARROLLO RENAL	47
2.11 ESCLEROSIS TUBEROSA (ET) O ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE	47
3 CLÍNICA.....	49
3.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS LOCALES.....	49
3.1.1 Hematuria.....	49
3.1.2 Dolor en flanco y dolor abdominal agudo.....	50
3.1.3 Masa abdominal	50
3.1.4 Varicocele	50
3.1.5 Síndrome de Wunderlich.....	51
3.1.6 Síntomas gastrointestinales	51
3.2 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS Y SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ...	51
3.2.1 Anemia	52
3.2.2 VSG y otros reactantes de fase aguda	52
3.2.3 Coagulopatía	52
3.2.4 Disfunción hepática reversible o S. de Stauffer	53
3.2.5 Fiebre	53
3.2.6 Amiloidosis	53
3.2.7 Alteraciones del SNC y del SNP.....	54
3.2.8 Hipercalcemia	54

3.2.9	Eritrocitosis	55
3.2.10	Hipertensión	55
3.2.11	S. de Cushing	56
3.2.12	Gonadotropina coriónica humana elevada	56
3.2.13	Hiperprolactinemia	56
3.2.14	Producción ectópica de insulina o glucagón	56
3.3	METÁSTASIS A DISTANCIA	56
4	HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA RENAL	57
4.1	GENERALIDADES	57
4.2	METÁSTASIS, REGRESIÓN Y ESTABILIZACIÓN TUMORAL	59
4.3	SUPERVIVENCIA	61
5	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN	63
5.1	RADIOLOGÍA SIMPLE	64
5.2	UROGRAFÍA INTRAVENOSA	65
5.2.1	Compresión y desplazamiento de los sistemas colectores	65
5.2.2	Compresión y desplazamiento de cálices y pelvis renal	66
5.2.3	Compresión ureteral e hidronefrosis	66
5.3	ECO ABDOMINAL	67
5.4	TAC	68
5.5	RNM	70
5.6	ANGIOGRAFÍA	72
5.6.1	Breve resumen de la anatomía vascular del riñón (Imagen 6)	72
5.6.2	Indicaciones	72
5.6.3	Semiología angiografía de los tumores renales	73
5.7	GAMMAGRAFÍA	74
6	ESTADIFICACIÓN TUMORAL	75
6.1	EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA ESTADIFICACIÓN DEL CCR	75
6.2	DESARROLLO DEL SISTEMA ACTUAL DE ESTADIFICACIÓN DEL CCR ..	79
6.3	VALIDACIÓN DEL TNM DE 1997	81
7	CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	87
7.1	CARCINOMA RENAL CONVENCIONAL O DE CÉLULAS CLARAS	88
7.2	CARCINOMA RENAL PAPILAR O CROMÓFILO	90
7.3	CARCINOMA RENAL CROMÓFOBO	92
7.3.1	Variante clásica o típica	92
7.3.2	Variante eosinófila	93
7.4	CARCINOMA DE TUBOS COLECTORES DE BELLINI	93
7.5	CARCINOMA MEDULAR	94
7.6	CARCINOMA RENAL NO CLASIFICADO	95
7.7	CCR MULTILOCULAR QUÍSTICO	95
7.8	GRADO HISTOPATOLÓGICO	96

8	TRATAMIENTO	99
8.1	NEFRECTOMÍA RADICAL	100
8.1.1	Vías de abordaje.....	101
8.1.2	Nefrectomía derecha	103
8.1.3	Nefrectomía izquierda.....	104
8.1.4	Linfadenectomía retroperitoneal	105
8.1.5	Invasión venosa.....	106
8.2	CIRUGÍA DE PRESERVACIÓN RENAL	108
8.2.1	Indicaciones y controversias	108
8.2.2	Enucleación simple	110
8.2.3	Nefrectomía polar segmentaria, con irrigación arterial propia.....	110
8.2.4	Resección en cuña.....	111
8.2.5	Resección transversa mayor.....	111
8.2.6	Nefrectomía parcial extracorpórea con autotransplante renal.....	112
8.3	TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO.....	113
8.4	OTRAS TÉCNICAS.....	115
8.5	TRATAMIENTO DEL CCR MEDIANTE EMBOLIZACIÓN ARTERIAL	116
8.5.1	Introducción	116
8.5.2	Indicaciones actuales de la embolización arterial	117
8.5.3	Breve descripción de la técnica.....	118
8.5.4	Complicaciones de la técnica.....	119
9	TRATAMIENTO DEL CCR DISEMINADO	121
9.1	INTRODUCCIÓN.....	121
9.2	TERAPIA HORMONAL	121
9.3	QUIMIOTERAPIA.....	122
9.4	INMUNOTERPIA	123
9.4.1	Tratamiento inmunoterápico. Interferón.....	123
9.4.2	Tratamiento inmunoterápico. Interleukina-2.....	124
9.5	TERAPIA COMBINADA.....	125
9.6	TRIPLE TERAPIA.....	127
9.7	CIRUGÍA CITOREDUCTORA.....	127
9.8	OTRAS TERAPIAS	128
9.8.1	Células dendríticas	128
9.8.2	Angiogénesis.....	129
10	FACTORES PRONÓSTICOS	131
10.1	FACTORES CLÍNICOS.....	132
10.1.1	Tipo de presentación	132
10.1.2	Marcadores séricos.....	132
10.1.3	Enfermedades genéticas.....	132
10.1.4	Hemodiálisis.....	133
10.2	FACTORES PATOLÓGICOS	133
10.2.1	Estadio.....	133
10.2.2	Grado nuclear.....	134
10.2.3	Tipo histológico	134
10.2.4	Invasión microvascular	135
10.2.5	Marcadores biomoleculares	135

●	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	139
11	HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	141
11.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO:.....	141
11.2	OBJETIVO PRINCIPAL:.....	141
11.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS:.....	141
●	MATERIAL Y MÉTODOS.....	143
12	DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	145
12.1	OBTENCIÓN DE DATOS.....	145
12.2	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	145
12.2.1	Variables demográficas.....	145
12.2.2	Manifestaciones clínicas	146
12.2.3	Pruebas diagnósticas realizadas	146
12.2.4	Diagnóstico clínico final	147
12.2.5	Tratamiento quirúrgico realizado.....	148
12.2.6	Variabes anatomopatológicas	149
12.2.7	Seguimiento y progresión	150
12.3	RECOGIDA DE LOS DATOS.....	150
12.4	POBLACIÓN A ESTUDIO: PÉRDIDAS Y EXCLUSIONES.....	156
12.5	MÉTODOS DE DESCRIPCIÓN Y ANÁLIS DE LA SERIE	160
●	RESULTADOS	167
13	ANÁLISIS DE LA SERIE. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	169
13.1	FACTORES DEMOGRÁFICOS	169
13.1.1	Distribución por sexos.....	169
13.1.2	Distribución por edad.....	169
13.1.3	Hábito tabáquico	170
13.1.4	Enfermedades asociadas en la población a estudio	170
13.2	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	173
13.3	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	175
13.3.1	Pruebas de imagen	175
13.3.2	Otras pruebas diagnósticas.....	177
13.3.3	Rastreo óseo (gammagrafía)	178
13.3.4	Incidentalomas ECO y TAC	179
13.3.5	Función renal previa a la cirugía.....	179
13.3.6	Hematocrito y hemoglobina preoperatoria.....	180
13.3.7	VSG (velocidad de sedimentación globular)	180
13.3.8	Sedimento urinario.....	181
13.3.9	Otros procesos neoplásicos al diagnóstico	181

13.4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO FINAL	185
13.5	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	189
13.5.1	Tipo de tratamiento	189
13.5.2	Cirugía conservadora	189
13.5.3	Vías de abordaje quirúrgicas	191
13.5.4	Suprarrenalectomía	195
13.5.5	Transfusión sanguínea.....	196
13.5.6	Complicaciones postoperatorias.....	197
13.6	RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	201
13.6.1	Tipo celular	201
13.6.2	Grado histopatológico de Fuhrman	202
13.6.3	Estadio tumoral “T”, TNM 2002	203
13.6.4	Invasión de la cápsula renal	205
13.6.5	Invasión vascular microscópica	206
13.6.6	Invasión linfática microscópica.....	208
13.6.7	Invasión microscópica de la vía urinaria.....	209
13.6.8	Invasión de la glándula suprarrenal.....	210
13.6.9	Necrosis tumoral	211
13.7	TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL	212
13.7.1	Seguimiento	212
13.7.2	Progresión tumoral.....	213
14	ESTADÍSTICA ANALÍTICA	219
14.1	CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN – MEYER.....	219
14.1.1	Función global de supervivencia.....	219
14.1.2	Edad	220
14.1.3	Sexo.....	222
14.1.4	Habito tabáquico	223
14.1.5	Motivo de consulta.....	224
14.1.6	Sexo y niveles de hemoglobina previos a la cirugía	231
14.1.7	Localización tumoral al diagnóstico	233
14.1.8	Situación tumoral al diagnóstico.....	234
14.1.9	Vía de abordaje quirúrgico.....	235
14.1.10	Tamaño tumoral	236
14.1.11	Estadio “T” de la clasificación TNM de 2002	238
14.1.12	Tipo tumoral.....	239
14.1.13	Grado tumoral según la clasificación de Fuhrman.....	240
14.1.14	Invasión de la glándula suprarrenal.....	241
14.1.15	Invasión de la cápsula renal	242
14.1.16	Invasión microscópica de la vía urinaria.....	243
14.1.17	Invasión vascular microscópica	244
14.1.18	Invasión linfática microscópica.....	245
14.1.19	Presencia de necrosis tumoral	246
14.2	REGRESIÓN UNIVARIANTE DE COX.....	247
14.3	MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE COX	253
14.4	NOMOGRAMA	257
14.5	PUNTOS DE CORTE	261
14.5.1	Supervivencia libre de progresión a 2 años.....	261
14.5.2	Supervivencia libre de progresión a 5 años.....	263
14.5.3	Supervivencia libre de progresión a 10 años.....	265
14.5.4	Nomograma final con escala de puntuación adaptada puntos de corte	267

●	DISCUSIÓN	269
15	ANÁLISIS DE LA SERIE	271
15.1	DATOS DEMOGRÁFICOS.....	273
15.2	ENFERMEDADES ASOCIADAS.....	274
15.3	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	275
15.4	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	277
15.5	PRUEBAS ANALÍTICAS	281
15.6	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	285
15.7	RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	291
15.8	TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL	301
16	INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	307
16.1	CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN – MEYER.....	309
16.2	REGRESIÓN UNIVARIANTE DE COX.....	325
16.3	REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE COX. MODELO PREDICTIVO Y NOMOGRAMA	331
16.4	PUNTOS DE CORTE	347
16.4.1	SLP a 2 años.....	349
16.4.2	SLP a 5 años.....	351
16.4.3	SLP a 10 años.....	352
●	CONCLUSIONES	355
●	BIBLIOGRAFÍA	359

TABLAS

TABLAS DE LA INTRODUCCIÓN

↘ Tabla 1: Aspectos epidemiológicos del CCR.....	39
↘ Tabla 2: Áreas de incidencia del CCR.....	40
↘ Tabla 3: Factores etiológicos identificados en el CCR	43
↘ Tabla 4: Manifestaciones clínicas del CCR.....	51
↘ Tabla 5: Incidencia de metástasis en autopsias de pacientes con CCR.....	59
↘ Tabla 6: Clasificación de masas quísticas renales de Bosniak.....	64
↘ Tabla 7: Estadificación de Flocks y Kadesky	75
↘ Tabla 8 : Estadificación de Robson de 1969.....	76
↘ Tabla 9: Clasificación TNM 1978 para el CCR.....	77
↘ Tabla 10: Clasificación TNM de 1987 para el CCR.....	78
↘ Tabla 11 : Estadificación del carcinoma de células renales	80
↘ Tabla 12: Correspondencia de estadificación Robson- TNM.....	83
↘ Tabla 13: Estadificación del carcinoma de células renales	85
↘ Tabla 14: Clasificación anatomopatológica de las neoplasias renales en el adulto	87
↘ Tabla 15: Sistema de graduación de Fuhrman.....	96
↘ Tabla 16: Indicaciones de la cirugía de preservación renal	108
↘ Tabla 17: Clasificación de la UICC y la AJCC de los factores pronósticos del CCR.....	131

TABLAS DE LA DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

↘ Tabla 18 : Distribución por sexos del CCR.....	169
↘ Tabla 19: Distribución según grupos de edad.....	169
↘ Tabla 20: Distribución del hábito tabáquico por sexos.....	170
↘ Tabla 21: Motivo de consulta	173
↘ Tabla 22: Ecografía abdominal y TAC.....	176
↘ Tabla 23: Valores preoperatorios de hematocrito y hemoglobina	180
↘ Tabla 24: Alteraciones del sedimento urinario.....	181
↘ Tabla 25: Tumores previos al diagnóstico de la enfermedad.....	181
↘ Tabla 26: Neoplasias, previas al diagnóstico de la enfermedad.	182
↘ Tabla 27: Tumores concomitantes al diagnóstico de la enfermedad neoplásica renal	182
↘ Tabla 28: Neoplasias, concomitantes al diagnóstico de la enfermedad.	183
↘ Tabla 29: Tipo de tratamiento quirúrgico	189
↘ Tabla 30: Clampaje vascular en las cirugías conservadoras.....	190

↘ Tabla 31: Vía de abordaje según la unidad renal afectada.....	193
↘ Tabla 32: Tipo de cirugía y situación tumoral	193
↘ Tabla 33: Vía de abordaje y situación tumoral	194
↘ Tabla 34: Vía de abordaje y tamaño tumoral.....	195
↘ Tabla 35: Suprarrenalectomía y situación tumoral.....	195
↘ Tabla 36. Suprarrenalectomía y tamaño tumoral.....	196
↘ Tabla 37: Volumen de sangre transfundido.....	197
↘ Tabla 38: Complicaciones postoperatorias	197
↘ Tabla 39: Tipo y frecuencia de las complicaciones postoperatorias.....	198
↘ Tabla 40: Cirugías conjuntas a la cirugía oncológica renal.....	199
↘ Tabla 41: Tipo celular en relación con el sexo.....	201
↘ Tabla 42: Gradación de Fuhrman y sexo	202
↘ Tabla 43: Distribución por sexos del estadio tumoral.....	204
↘ Tabla 44: Invasión vascular macroscópica	205
↘ Tabla 45: Invasión microscópica de la cápsula renal	205
↘ Tabla 46: Invasión microscópica de la cápsula renal	206
↘ Tabla 47: Invasión vascular microscópica y tamaño tumoral.....	207
↘ Tabla 48 : Invasión vascular microscópica y grado de diferenciación tumoral.....	207
↘ Tabla 49: Invasión linfática microscópica y estadio tumoral.....	208
↘ Tabla 50: Invasión linfática microscópica y grado histopatológico de Fuhrman	209
↘ Tabla 51: Necrosis tumoral y características tumorales macroscópicas	211
↘ Tabla 52:Necrosis tumoral y grado histopatológico	212
↘ Tabla 53: Tiempo de seguimiento de los pacientes.....	212
↘ Tabla 54: Progresión neoplásica tras cirugía	213
↘ Tabla 55: Tipo de progresión	214
↘ Tabla 56 : Años hasta la progresión de la enfermedad neoplásica	215
↘ Tabla 57: Años de seguimiento en los pacientes sin progresión.....	215
↘ Tabla 58 : Progresión y tamaño tumoral.....	216
↘ Tabla 59: Progresión y características macroscópicas de la neoplasia.....	216
↘ Tabla 60: Progresión y tipo celular.....	217
↘ Tabla 61: Progresión y grado histopatológico de Fuhrman.....	217

● TABLAS DEL TEST LOG-RANK

↘ Tabla 62: Edad	220
↘ Tabla 63: Edad como variable dicotómica con punto de corte en 55 años	221
↘ Tabla 64: Sexo	222
↘ Tabla 65: Hábito tabáquico al diagnóstico	223

↘ Tabla 66: Diagnóstico incidental, incidentaloma.....	224
↘ Tabla 67: Presencia de hematuria macroscópica al diagnóstico.....	225
↘ Tabla 68: Presencia de masa lumbar palpable al diagnóstico.....	226
↘ Tabla 69: Presencia de dolor lumbar al diagnóstico.....	227
↘ Tabla 70: Presencia de varicocele al diagnóstico.....	228
↘ Tabla 71: Presencia de síndrome febril al diagnóstico.....	229
↘ Tabla 72: Presencia de síndrome constitucional al diagnóstico.....	230
↘ Tabla 73: Sexo y niveles de hemoglobina previos a la cirugía.....	232
↘ Tabla 74: Localización tumoral al diagnóstico.....	233
↘ Tabla 75: Situación tumoral al diagnóstico.....	234
↘ Tabla 76: Vía de abordaje quirúrgico.....	235
↘ Tabla 77: Tamaño tumoral.....	236
↘ Tabla 78: Tamaño tumoral como variable dicotómica con punto de corte en 6,5 cm.....	237
↘ Tabla 79: Estadio “T”, según el TNM de 2002.....	238
↘ Tabla 80: Tipo tumoral.....	239
↘ Tabla 81: Grado Tumoral.....	240
↘ Tabla 82: Invasión de la glándula suprarrenal.....	241
↘ Tabla 83: Invasión de cápsula renal.....	242
↘ Tabla 84: Invasión microscópica de la vía urinaria.....	243
↘ Tabla 85 :Invasión vascular microscópica.....	244
↘ Tabla 86: Invasión linfática microscópica.....	245
↘ Tabla 87: Necrosis tumoral.....	246

● TABLAS DEL MODELO PREDICTIVO

↘ Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox.....	247
↘ Tabla 89: Estudio analítico multivariante. Regresión de Cox.....	253
↘ Tabla 90: Test de proporcionalidad.....	255
↘ Tabla 91: Predicciones arrojadas por el modelo a 2 años.....	261
↘ Tabla 92: SLP. Puntos de corte a los 2 años.....	262
↘ Tabla 93: Predicciones arrojadas por el modelo a 5 años.....	263
↘ Tabla 94: SLP. Puntos de corte a los 5 años.....	264
↘ Tabla 95: Predicciones arrojadas por el modelo a 10 años.....	265
↘ Tabla 96: SLP. Puntos de corte a los 10 años.....	266
↘ Tabla 97: Estudio analítico multivariante. Regresión de Cox.....	334

IMÁGENES

➤ Imagen 1: UIV:Gran masa renal izquierda que desplaza pelvis y cálices renales.	66
➤ Imagen 2: ECO renal, gran masa heterogénea, en polo inferior de riñón: CCR.....	67
➤ Imagen 3: TAC:tumoración en valva anterior de riñón izquierdo: CCR.....	68
➤ Imagen 4: TAC abdominal.:tumoración de localización mesorrenal de grandes dimensiones..	69
➤ Imagen 5: RNM:Gran tumoración de polo superior derecho con afectación de gran parte del parénquima y gran trombo tumoral en vena cava, por encima y debajo del hilio.....	71
➤ Imagen 6: Esquema vascular renal, empezando de la arteria principal hasta las interlobulares según descripción en el texto.....	72
➤ Imagen 7: Imágenes angiográficas.	73
➤ Imagen 8: Representación de los estadios pT1 y pT2 en el TNM de 1997.....	81
➤ Imagen 9: Representación de los estadios pT3 y pT4 en el TNM de 1997.....	82
➤ Imagen 10: Aspecto macroscópico de un CCR de células claras.	89
➤ Imagen 11: Imagen microscópica a pocos aumentos de un CCR de células claras (H-E).....	89
➤ Imagen 12: CCR de células claras. Imagen microscópica (H-E).....	90
➤ Imagen 13: Visión panorámica al microscopio de un CCR de tipo papilar o cromófilo.	91
➤ Imagen 14: Patrón arquitectural formando papilas de un CCR de tipo papilar.	91
➤ Imagen 15: Patrón microscópico en mosaico de un CCR de la variedad cromófoba (H-E)....	92
➤ Imagen 16: Imagen panorámica en H-E, de CCR de tubos colectores de Bellini.....	93
➤ Imagen 17: Detalle microscópico de las formaciones tubulares en un CCR de Bellini.....	94
➤ Imagen 18: Patrón microscópico sarcomatoide de un CCR (H-E)	95
➤ Imagen 19: Preparaciones microscópicas (H-E), en la que se observan las características nucleares descritas en la Tabla 15.	96
➤ Imagen 20: Decoloración mediante la apertura a lo largo de la línea de Toldt.....	103
➤ Imagen 21: Identificación y ligadura de la arteria y vena renal y exéresis renal	104
➤ Imagen 22: Exposición de fosa renal vasos renales mediante incisión paracólica izquierda... 104	
➤ Imagen 23: Esquema quirúrgico de la resección polar segmentaria. (La resección transversa mayor descrita más adelante sería similar pero sin la existencia de un vaso polar).....	110
➤ Imagen 24 : Esquema quirúrgico de la resección tumoral en cuña.....	111

➤ Imagen 25: Esquema quirúrgico de la nefrectomía parcial extracorpórea..... 113

➤ Imagen 26: Embolización arterial: Gran masa tumoral hipervascularizada que afecta a la práctica totalidad del riñón 119

GRÁFICOS

➤ Gráfico 1: Población inicial, pacientes perdidos o excluidos y pacientes incluidos finalmente en el estudio.....	159
--	-----

● GRÁFICOS DE LA DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

➤ Gráfico 2: Incidentalomas y tamaño tumoral	174
➤ Gráfico 3: Incidentalomas y grado histopatológico de Fuhrman.....	174
➤ Gráfico 4: Radiología simple de abdomen	175
➤ Gráfico 5: Urografía intravenosa.....	175
➤ Gráfico 6: ECO abdominal.....	176
➤ Gráfico 7; Distribución de los CCR en virtud del tamaño al diagnóstico.....	185
➤ Gráfico 8: Distribución de los CCR en virtud del patrón morfológico predominante en las pruebas de diagnóstico por imagen.....	185
➤ Gráfico 9: Distribución de los CCR, en virtud de la unidad renal afectada en el momento del diagnóstico.....	186
➤ Gráfico 10: Distribución de los CCR, en virtud de su situación en el riñón en el momento del diagnóstico.....	186
➤ Gráfico 11: Vías de abordaje quirúrgico.....	191
➤ Gráfico 12: Clasificación de los CCR de nuestra serie, según tipo celular.....	201
➤ Gráfico 13: Grado histopatológico de Fuhrman	202
➤ Gráfico 14: Grado histopatológico y estadio tumoral.....	203
➤ Gráfico 15: Clasificación de los CCR de nuestra serie en estadios patológicos “T”, según la clasificación TNM de 2002.....	204

● GRÁFICOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

➤ Gráfico 16: Función global de supervivencia	219
➤ Gráfico 17: Curva de supervivencia de la variable “edad”	220
➤ Gráfico 18: Curvas de supervivencia de la variable “edad” dicotómica.....	221
➤ Gráfico 19: Curvas de supervivencia de la variable “sexo”	222

➤ Gráfico 20: Curvas de supervivencia de la variable “hábito tabáquico al diagnóstico”	223
➤ Gráfico 21: Curvas de supervivencia de la variable “motivo de consulta, incidentaloma, o sintomático”.....	224
➤ Gráfico 22: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de hematuria macroscópica al diagnóstico”.....	225
➤ Gráfico 23: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de masa lumbar palpable al diagnóstico”.....	226
➤ Gráfico 24: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de dolor lumbar al diagnóstico”.....	227
➤ Gráfico 25: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de varicocele al diagnóstico”.....	228
➤ Gráfico 26: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de síndrome febril al diagnóstico”.....	229
➤ Gráfico 27: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de síndrome constitucional al diagnóstico”.....	230
➤ Gráfico 28: Curvas de supervivencia de la variable “sexo y niveles de hemoglobina previos a la cirugía”.....	231
➤ Gráfico 29: Curvas de supervivencia de la variable “localización tumoral al diagnóstico”.....	233
➤ Gráfico 30: Curvas de supervivencia de la variable “situación tumoral al diagnóstico”.....	234
➤ Gráfico 31: Curvas de supervivencia de la variable “vía de abordaje quirúrgico”.....	235
➤ Gráfico 32: Curvas de supervivencia de la variable “tamaño tumoral por categorías”.....	236
➤ Gráfico 33: Curvas de supervivencia de la variable “tamaño tumoral” tomada como dicotómica.....	237
➤ Gráfico 34: Curvas de supervivencia de la variable “estadio T de la clasificación TNM 2002”.....	238
➤ Gráfico 35: Curvas de supervivencia de la variable “tipo tumoral”.....	239
➤ Gráfico 36: Curvas de supervivencia de la variable “grado tumoral”.....	240
➤ Gráfico 37: Curvas de supervivencia de la variable “Invasión de la glándula suprarrenal”.....	241
➤ Gráfico 38: Curvas de supervivencia de la variable “invasión de la cápsula renal”.....	242

➤ Gráfico 39: Curvas de supervivencia de la variable “invasión microscópica de la vía urinaria”	243
➤ Gráfico 40: Curvas de supervivencia de la variable “invasión vascular microscópica”	244
➤ Gráfico 41: Curvas de supervivencia de la variable “invasión linfática microscópica”	245
➤ Gráfico 42: Curvas de supervivencia de la variable “necrosis tumoral”	246
➤ Gráfico 43: Supervivencia libre de progresión real, versus calculada por el modelo	256
➤ Gráfico 44: Nomograma	257
➤ Gráfico 45: Paso 1 del manejo del nomograma	259
➤ Gráfico 46: Paso 3 del manejo del nomograma	260
➤ Gráfico 47: Diagrama de cajas. Predicciones del modelo a 2 años.	261
➤ Gráfico 48: Diagrama de cajas. Predicciones del modelo a 5 años.	263
➤ Gráfico 49: Diagrama de cajas. Predicciones del modelo a 10 años.	265
➤ Gráfico 50: Nomograma final, con puntos de corte.....	267

PRESENTACIONES

◆Presentación 1: Datos demográficos	150
◆Presentación 2: Primera Consulta.....	151
◆Presentación 3: Anatomía Patológica.....	152
◆Presentación 4: Tratamiento aplicado	153
◆Presentación 5: Primera consulta postoperatoria.....	154
◆Presentación 6 : Progresión	155
◆Presentación 7: Imagen del programa estadístico SPSS 13.0	160
◆Presentación 8: Imagen de la sintaxis del programa estadístico SPSS 13.0...	161
◆Presentación 9: Hoja de cálculos del programa SPSS 13.0.....	162

ABREVIATURAS

- *ACTH: Hormona adrenocorticotropa.*
- *AC x FA: Arritmia completa por fibrilación auricular.*
- *ADN: Ácido dexosirribonucleico.*
- *AJCC: American Joint Committee on Cancer.*
- *AML: Angiomiolipoma.*
- *CCR: Carcinoma de células renales.*
- *D. E.: Desviación estándar.*
- *ECO: Ecografía.*
- *ECOG :Eastern Cooperative Oncology Group*
- *Enf.: Enfermedad.*
- *ET: Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville.*
- *Etc.: Etcétera*
- *EMA: Anticuerpo antiendomiso..*
- *FGF: Factor de crecimiento fibroblástico.*
- *Hb: Hemoglobina.*
- *HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana.*
- *HTA. Hipertensión arterial.*
- *I.C.: Intervalo de confianza*
- *IL-2: Interleukina-2*
- *MTX: Metástasis*
- *ND: No definido*
- *O.R.: "Odds ratio"*
- *PET: Tomografía por emisión de positrones*

- ***RNM: Resonancia nuclear magnética.***
- ***R.R.: Riesgo relativo.***
- ***S.: Síndrome.***
- ***SLP: Supervivencia libre de progresión***
- ***SNC: Sistema nervioso central.***
- ***SNP: Sistema nervioso periférico.***
- ***TAC: Tomografía axial computadorizada.***
- ***Tm: Tumor.***
- ***TNF : Factor de necrosis tumoral***
- ***TNM: Clasificación tumoral, cuyas siglas corresponden a: T: características del tumor a estudio, N: grado de afectación de ganglios linfáticos y M: presencia o no de metástasis a distancia.***
- ***UICC: International Union Against Cancer.***
- ***UIV: Urografía intravenosa.***
- ***VEGF: Factor vascular endotelial***
- ***VSG. Velocidad de sedimentación globular.***



INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR), es la tercera neoplasia en frecuencia en el ámbito urológico. A lo largo de esta introducción, vamos a hacer un repaso de sus características epidemiológicas, su forma de presentación clínica, los métodos diagnósticos, su historia natural, las posibilidades de tratamiento, las diferentes variedades y clasificaciones anatomopatológicas, así como los factores pronósticos que condicionan su evolución.

Todos estos puntos van a ser tratados desde el rigor, y basándonos en conocimientos, que en algunas ocasiones tienen décadas y siguen preservando toda su validez. Otros sin embargo están en el inicio de su desarrollo, y desgraciadamente, al finalizar esta investigación, se habrán producido nuevos adelantos, que debido a la velocidad evolutiva de las ciencias en los últimos años, nos habrá sido imposible recoger.

No obstante, esta introducción va a ser únicamente el preludio que nos permita acercarnos al conocimiento de esta patología, y justificar el interés científico y práctico que posee este estudio.

El carcinoma de células renales, al igual que todas las patologías neoplásicas, plantea al profesional de la urología, la necesidad de conocer cuales son las posibilidades curativas del mismo, en qué momento son aplicables las mismas, y que resultados a corto, medio y largo plazo podemos esperar de ellas.

Del mismo modo, no debemos olvidar que, lejos de tratar con un ente aparte, el problema patológico se halla dentro de un contexto personal, en primer lugar, y familiar en un segundo plano. El diagnosticar a un paciente de un problema neoplásico va siempre ligado a la obligación de aportar al mismo una visión sobre las posibilidades terapéuticas y fundamentalmente de expectativa de vida.

La primera pregunta que a mí, poniéndome en la situación del paciente, se me ocurre ante el diagnóstico de un cáncer es: ¿me voy a curar?

Desgraciadamente, sabemos que no todas las variantes tumorales son iguales, y que el diagnóstico no es igual de precoz en todos los enfermos; desgraciadamente sabemos que hay pacientes a los que no vamos a poder curar.

Sin embargo quizás sea más problemático el poder saber a quién podemos “garantizar” esa curación, y qué pacientes tienen una elevada probabilidad de que su enfermedad progrese.

Lamentablemente, a pesar de los adelantos en el campo diagnóstico y terapéutico, en muchas ocasiones, y favorecido por las características especiales de este tipo de neoplasias, a veces es difícil prever qué enfermos van a sufrir una recidiva de la misma y cuales no van a progresar.

El fin último de esta tesis es describir las características generales y particulares de esta neoplasia y su comportamiento y manejo en nuestro medio, a partir de nuestra serie hospitalaria y analizar de forma independiente y conjunta, qué factores epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, anatomopatológicos y terapéuticos pueden ser indicadores fiables del comportamiento de la enfermedad a medio y largo plazo, ayudándonos a identificar cuando menos el riesgo de progresión de la misma.

El contar con unas variables predictivas de progresión en el carcinoma de células renales puede ser una herramienta clínica beneficiosa a la hora de planificar o desestimar tratamientos, establecer pautas de seguimiento y arrojar luz sobre las dudas del desenlace terapéutico.

1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dentro de los tumores urológicos, el CCR constituye el tercero en incidencia tras el carcinoma de próstata y el carcinoma transicional de vejiga.

Constituye el 2% de la patología maligna del adulto¹, siendo la décima neoplasia en varones en cuanto a incidencia y la decimocuarta en las mujeres², existiendo una relación hombre-mujer de 3 -2³.

Tiene un pico de incidencia máxima en la sexta década de la vida apareciendo el 80% de los casos entre los 40 y los 69 años de edad.

Aunque al hablar de tumores renales en la infancia se identifica rápidamente el tumor de Wilms, hay que saber que el CCR constituye entre el 2% y el 6% de los tumores renales en niños, sin existir diferencia entre sexos^{4,5}. Además, en la segunda década de la vida se ha visto que la incidencia de ambas neoplasias es similar. En estas edades tempranas se ha visto una prevalencia del patrón histológico papilar, y una tendencia a presentar una enfermedad localmente avanzada y de alto grado en el momento del diagnóstico^{4,6}. Sin embargo también se ha comprobado si se compara estadio a estadio, una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico, existiendo un alto grado de supervivencia incluso existiendo ganglios positivos en el momento del diagnóstico^{1,4}.

<i>Tabla 1: Aspectos epidemiológicos del CCR</i>	
<i>3er Tumor urológico en incidencia</i>	<i>Máxima incidencia en la 6ª década</i>
<i>2% de la patología maligna del adulto</i>	<i>Relación V-M de aprox. 3 a 2</i>
<i>85-90% de las tumoraciones renales malignas del adulto</i>	<i>10ª neoplasia en el varón y 14ª neoplasia en la mujer</i>
<i>2-6% de las neoplasias renales infantiles</i>	<i>Mayor incidencia en afro americanos</i>
<i>40% de mortalidad cáncer específica</i>	<i>Mayor incidencia en población urbana</i>

Dentro de todas las neoformaciones malignas posibles del parénquima renal, el CCR constituye del 85 al 90% de las mismas⁷.

De todas las neoplasias urológicas, es la que más muertes cáncer específicas origina, ya que más del 40% de los pacientes con CCR mueren a consecuencia de su neoplasia¹, a diferencia de una mortalidad de un 20% asociada al cáncer de próstata o al vesical.

En Estados Unidos se diagnostican 30.000 nuevos casos al año, y aproximadamente 12.000 pacientes fallecen por esta enfermedad¹, con una incidencia de casi nueve casos por cada 100.000 habitantes y año. La incidencia en la población afroamericana es entre un 10 y un 20% superior, sin que se conozcan bien los motivos⁸. La mayoría de los casos son esporádicos existiendo sólo un 4% de asociación familiar.

Tabla 2: Áreas de incidencia del CCR⁹	
<i>Incidencia</i>	<i>Países</i>
<i>ALTA</i>	<i>Dinamarca, Nueva Zelanda, Noruega, Escocia</i>
<i>MEDIA</i>	<i>Estados Unidos, Australia, Bélgica, Francia, Holanda</i>
<i>BAJA</i>	<i>España, Irlanda, Italia, Japón, Venezuela, India, China</i>

En España se diagnostican entre 1.500 y 2.000 casos nuevos al año², con una incidencia de 4,1-4,5, casos por cada 100.000 habitantes y año, provocando 800 fallecimientos anuales.

Desde 1930 hasta la actualidad se ha observado un incremento en la incidencia del CCR, siendo más acusado el aumento en el periodo de 1930 a 1980, que de 1980 hasta nuestros días. Así en el primer periodo se puede observar un aumento de la incidencia en mujeres de 0,7 a 4,2 por cada 100.000 habitantes y año y de 1,6 a 9,6 en varones¹⁰. En el segundo periodo no se ha apreciado un aumento significativo del CCR con respecto al resto de tumoraciones ni con los tumores genitourinarios, ni tampoco se ha visto un incremento significativo de muertes por este tumor.

Las variaciones en la incidencia en el primer periodo podrían ser fruto de un incremento en el diagnóstico debido a la difusión y utilización rutinaria de métodos diagnósticos, como, fundamentalmente la ecografía (ECO) o en menor medida la tomografía axial computerizada (TAC), que a un incremento real de la incidencia del CCR, sobre todo teniendo en cuenta que se descubren CCR subclínicos en el 1,5% de las autopsias realizadas¹¹.

El CCR tiene una incidencia mayor en las poblaciones urbanas que en las rurales, lo que se ha relacionado con la mejor atención sanitaria y el mayor hábito tabáquico en las primeras, sin embargo no se ha encontrado relación entre indicadores socioeconómicos ni educacionales.¹²

2 ETIOLOGÍA

Al igual que ocurre con la gran mayoría de las enfermedades neoplásicas, existen múltiples factores que se han relacionado de una forma más o menos directa con el desarrollo de las mismas. Algunos de ellos incluso han sido demostrados en modelos experimentales y estudios “in vitro”. Sin embargo también es verdad que en muchas ocasiones no se puede implicar de manera definitiva a ninguno de estos factores como agente etiológico. Esto es lo que ocurre en el CCR.

A continuación se exponen los factores que se han relacionado con una mayor incidencia de aparición del CCR.

Tabla 3: Factores etiológicos identificados en el CCR¹³

<i>Factores etiológicos de riesgo</i>	<i>Riesgo relativo (I.C.95%)</i>	<i>Nº Estudios</i>
<i>Enf. de Von Hippel-Lindau</i>	100	>5
<i>Diálisis crónica</i>	32	>5
<i>Obesidad</i>	3,6 (2,3-5,7)	>5
<i>Tabaco</i>	2,3 (1,1-5,1)	>5
<i>Familiar de 1^{er} grado con CCR</i>	1,6 (1,1-2,4)	>5
<i>HTA</i>	1,4 (1,2-1,7)	>5
<i>Trabajadores de tintorerías</i>	1,4 (1,1-1,7)	>5
<i>Diuréticos</i>	1,3 (1,07-1,52)	>5
<i>Exposición a tricloroetileno</i>	1 (0,7-9,66)	>5
<i>Radiación terapéutica</i>	1,1(3,2-8,1)	3
<i>Fenacetinas</i>	1,1(2,6-6)	3
<i>Riñones poliquísticos</i>	0,8 (2-4,5)	2
<i>Exposición al cadmio</i>	1 (2-3,9)	3
<i>Exposición al arsénico</i>	1,6 (2,3 -4,1)	1
<i>Exposición al asbesto</i>	1,1(1,4-1,8)	3

2.1 **TABACO**

En el tabaco se han identificado múltiples sustancias carcinogénicas que se han relacionado con multitud de neoplasias a otros niveles. Se ha visto una mayor incidencia de CCR en la población fumadora¹³, calculándose un riesgo relativo de un 2,3, estando este riesgo en relación directa con la cantidad fumada y en relación

inversa con la edad de inicio¹⁴. Así mismo se ha comprobado que el carcinógeno dimetilnitrosamina induce este tipo de neoplasias en estudios experimentales.

2.2 DIETILESTILBESTROL

No se ha demostrado que el uso como tratamiento en humanos induzca el desarrollo de CCR, a pesar de que si se ha conseguido desarrollar en animales de experimentación¹⁵.

2.3 CARCINOGENOS QUÍMICOS

Entre ellos:

- El benzopireno y la nitrosometilurea que aunque no se haya podido constatar en el hombre, si se ha comprobado la inducción de CCR en animales de experimentación.
- Algunos contrastes radiológicos han demostrado un aumento de incidencia de CCR en algún estudio¹⁶.
- La cycasina, derivado de los frutos de un tipo de palmera que crece en la isla de Guam. A pesar de que no se ha comprobado que los habitantes de esta isla tengan una mayor incidencia de CCR, si que se ha conseguido inducir esta neoplasia en el animal de experimentación.
- El cadmio ha demostrado tener influencia en el desarrollo de CCR en pacientes fumadores^{16,17}.

2.4 VIRUS

El estado de inmunosupresión que provoca la infección por el HIV, determina que la prevalencia del CCR en la población infectada por el mismo llegue a ser incluso de 8,5 veces más¹⁸.

También se ha podido comprobar en estudios experimentales la influencia del poliomavirus SV 40 y del adenovirus 7¹⁶.

2.5 DIURÉTICOS

Parece ser que la acción que estos fármacos desarrollan sobre las células del túbulo renal inhibiendo la reabsorción de agua, puede estar en relación con una mayor incidencia de CCR en pacientes que realizan un uso crónico de los mismos^{19,20}.

2.6 ANALGÉSICOS

Este punto es controvertido, ya que existen varios estudios^{21,22} en los cuales se relaciona un aumento de la incidencia del CCR en aquellos pacientes con consumo crónico de analgésicos como: paracetamol, salicilatos o fenacetina, y sin embargo en otros estudios no se demuestra relación ni con el tiempo de consumo ni con la dosis del fármaco utilizada²³.

2.7 HERENCIA

En la mayor parte de las ocasiones la aparición del CCR resulta totalmente espontánea, sin embargo existen tres tipos bien definidos que presentan un patrón hereditario:

2.7.1 Carcinoma renal de células claras familiar

Los integrantes de esta familia desarrollan carcinomas de células claras pero sin evidencia clínica de padecer la enfermedad de Von-Hippel- Lindau.

Este cáncer hereditario se caracteriza por presentar translocaciones a nivel del cromosoma 3. Existe descrita una familia con una translocación entre el cromosoma 3 y el 8²⁴ y otra con una translocación entre el 3 y el 6²⁵.

2.7.2 Carcinoma renal papilar familiar

Como su nombre indica, los integrantes de las familias afectas desarrollan carcinomas renales de tipo papilar. Algunos estudios han demostrado una translocación entre el cromosoma 3 y el 11²⁶. Otros sin embargo han demostrado afectación de miembros de una misma familia con características genéticas totalmente distintas y sin relación con el cromosoma 3²⁷.

2.7.3 Enfermedad de Von-Hippel –Lindau

Se trata de una enfermedad autosómica dominante provocada por alteraciones en el cromosoma 3p25, donde se localiza el gen supresor tumoral VHL. Mutaciones, deleciones o desactivaciones del mismo, originan la enfermedad.

El gen VHL codifica una proteína encargada de inhibir la elongación de la transcripción. Las alteraciones del mismo determinan el crecimiento incontrolado de tumores de origen vascular en múltiples tejidos²⁸.

Clínicamente se manifiesta por la aparición de hemangiomas en el sistema nervioso central, hígado y pulmón, tumores vasculares en la retina, feocromocitomas y hemangiomas suprarrenales, quistes renales y pancreáticos etc.^{29,30}.

Para el diagnóstico de la enfermedad se establecen los siguientes criterios³¹:

- Historia familiar de enfermedad.
- Presencia de un hemangioblastoma retiniano o cerebelar, o un feocromocitoma o un CCR.
- En ausencia de enfermedad familiar se requieren al menos dos hemangioblastomas o un hemangioblastoma y un tumor visceral.

Entre el 40 y el 60% de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad presentan un CCR. Aunque normalmente son de bajo grado se estima una progresión y metástasis en el 30%³². Constituyen causa de éxitus en el 32% de los casos.

La anomalía genética más frecuentemente detectada en los CCR de los pacientes afectados de esta enfermedad es la pérdida del brazo corto del cromosoma 3. Se estudió mediante “Southern blotting”, determinando la región 3p25, que contiene el gen de Von-Hippel-Lindau responsable de la iniciación del cáncer en estos pacientes^{33,34}.

2.8 ENFERMEDAD QUÍSTICA ADQUIRIDA/DIÁLISIS CRÓNICA

Aproximadamente del 35 al 47 % de los pacientes sometidos a diálisis, y en especial aquellos de muy prolongada duración presentan enfermedad quística adquirida. En esta patología parece existir además una hiperplasia papilar en el recubrimiento epitelial de estos quistes, que sería el lugar de origen de los CCR asociados a esta enfermedad^{35, 36}.

Aproximadamente un 5-9 % de los pacientes que desarrollan la enfermedad quística adquirida, desarrollaran un CCR³⁷, por lo que estamos hablando de una incidencia mucho superior a la de la población normal.

Por este motivo habrá que poner especial atención a los pacientes que son transplantados, y por lo tanto inmunosuprimidos, tras periodos prolongados de diálisis, por el riesgo elevado de desarrollar un CCR.

2.9 DIETA Y OBESIDAD

Las dietas hipercalóricas y la obesidad parecen asociarse con un mayor riesgo de sufrir un CCR.

Existen estudios en los que se relaciona un aumento de la incidencia de este tipo de neoplasias en pacientes con aumento del índice de masa corporal, existiendo un riesgo relativo de 3,3 en varones y 2,3 en mujeres³⁸.

Wolf³⁹ desarrolló un estudio en el que quitó algo de importancia al riesgo de consumo de proteínas de origen animal como causante de CCR, como se había defendido en otros estudios. Sí que parecía existir una relación con el tipo de preparación de los alimentos, así, el consumo de carnes muy hechas podía estar en relación con la aparición de sustancias carcinogénicas. En este estudio también se demostró el efecto protector que desarrollaban frutas y verduras y no así el que se esperaba de la vitamina C o de los β carotenos. Dietas pobres en vitamina E o magnesio aumentaban el riesgo, no encontrándose relación con el consumo de té o café.

2.10 ALTERACIONES EN EL DESARROLLO RENAL

El desarrollo anómalo que se observa en los riñones en herradura podría actuar como factor teratogénico en los mismos.

En dicha malformación renal, la mayor incidencia de neoplasias se da en la zona del istmo⁴⁰, lo que podría ser secundario a una anómala migración de las células en sentido caudal.

Sin embargo aunque el CCR es la neoplasia más frecuentemente asociada a los riñones en herradura, la incidencia de este tipo de tumoraciones es idéntica a la de la población general, no existiendo diferencia en su evolución y pronóstico⁴¹.

2.11 ESCLEROSIS TUBEROSA (ET) O ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE

Se trata de una enfermedad rara (10/150.000 habitantes) autosómica dominante de penetrancia variable. Clínicamente se manifiesta por el desarrollo de hamartomas en múltiples órganos, predominantemente en piel, cerebro, retina, corazón y riñones, aunque se han descrito en multitud de localizaciones: pulmones, hígado, bazo, páncreas, tubo digestivo, ganglios linfáticos, tiroides, suprarrenales, gónadas, aorta,

hueso, esmalte dentario, encías cordón espermático, trompa de Falopio, vagina, pene y cavidad nasal. En realidad puede afectar a todo el organismo salvo músculos estriados, nervios periféricos, meninges del sistema nervioso central, timo y glándula pineal.

Estas lesiones puede provocar clínica muy variada: retardo mental, ceguera, convulsiones, hemoptisis etc., dependiendo de la localización de los hamartomas, aunque en algunos casos el diagnóstico es incidental por la observación de las lesiones.

El 40-80% de los pacientes que sufren la enfermedad, presentarán angiomiolipomas (AML) renales en la tercera o cuarta década de su vida.

El carácter hereditario del CCR se ha relacionado en pacientes afectos de esta enfermedad, sin embargo el CCR nunca se desarrollo a partir de un AML previo, sino que se trata de un crecimiento de novo. Los genes de la enfermedad: TSC1 y TSC2 se han mapeado en el cromosoma 9q34 y en el 16p13.3 respectivamente⁴².

3 CLÍNICA

El diagnóstico de las masas renales ha cambiado sustancialmente con el desarrollo y la generalización de las pruebas diagnósticas por la imagen.

El uso rutinario de la ECO en la exploración del abdomen permite un diagnóstico precoz de tumoraciones renales insospechadas por su silencio sintomático.

No sólo se diagnostican mayor número de tumores renales incidentales, sino que se diagnostican en etapas precoces, siendo estos de menor tamaño y con menor índice de progresión a distancia en forma de metástasis, facilitando un tratamiento precoz y mejorando significativamente el pronóstico.

Así, según las series consultadas, entre un 30 y un 60% de los pacientes se mantienen asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo por lo tanto el descubrimiento incidental^{43, 44, 45, 46}.

A continuación se exponen los signos y las manifestaciones clínicas que pueden presentarse en el desarrollo de la enfermedad tumoral renal. De forma resumida pueden contemplarse en la *Tabla 4*.

3.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS LOCALES

La triada clásica y ampliamente descrita de masa abdominal, dolor en flanco y hematuria se puede observar en reducidas ocasiones, porque como ya hemos comentado, en la mayor parte de los casos el diagnóstico es incidental y con especímenes de tamaño lo suficientemente pequeños como para no producir sintomatología local.

3.1.1 Hematuria

Microscópica o macroscópica, requiere que la tumoración haya adquirido un tamaño lo suficientemente considerable con afectación de la vía urinaria. En el caso de tumoraciones de pequeño tamaño es precisa su localización central en el parénquima presentando invasión de la vía urinaria.

En algunas ocasiones al ser interrogado el paciente que presenta hematuria macroscópica, éste refiere emisión de coágulos vermiculados, ya que se produce la formación del coágulo actuando el uréter como molde.

Esta descrita la aparición de este síntoma entre un 20 y un 60% de los casos⁴⁷.

3.1.2 Dolor en flanco y dolor abdominal agudo

El dolor en el flanco que refieren algunos pacientes afectos de CCR, viene motivado por la distensión – irritación de la cápsula renal por acción de la masa tumoral. Este dolor, que se presenta aproximadamente en un 20% de los casos, no es un dolor de características cólicas, sino más bien un dolor sordo y continuo que puede irse exacerbando con el crecimiento de la tumoración. En algunas ocasiones, en masas de gran tamaño y muy evolucionadas, el paciente puede presentar dificultad, impotencia y dolor para la deambulación, como consecuencia de la invasión de estructuras musculares y nerviosas lumbares como puede ser el músculo psoas.

En algunas ocasiones la propia masa tumoral, por su localización, puede comprometer el vaciado ureteral y dar lugar a un dolor de tipo cólico.

Este dolor de características cólicas puede presentarse también como consecuencia de la obstrucción ureteral por coágulos. En este caso el paciente referirá dolor cólico que desaparece o se atenúa tras la emisión de orinas hematóricas y coágulos, generalmente alargados.

El sangrado del tumor, o las necrosis tumorales son motivo de aumentos bruscos de tamaño de la masa tumoral, que provocan una distensión brusca de la cápsula renal dando lugar a la aparición de dolor lumbar o abdominal agudo.

3.1.3 Masa abdominal

En la actualidad, salvo casos excepcionales es muy difícil que un paciente acuda a una consulta urológica y sea diagnosticado de un CCR por aumento del perímetro abdominal. La situación renal insinuada bajo la parrilla costal hace que, salvo tumores de dimensiones muy considerables, pacientes muy delgados o niños no sea evidente la masa tumoral. En algunas ocasiones en tumores de proporciones considerables, el crecimiento neoplásico puede hacerse patente a la exploración manual con el paciente relajado.

3.1.4 Varicocele

La aparición reciente, en un paciente de edad, de un varicocele izquierdo debe, cuando menos hacernos sospechar de la existencia de una masa renal.

Si además tenemos en cuenta que en los CCR el varicocele se produce por invasión tumoral de la vena renal, obstruyendo la desembocadura de la vena espermática izquierda, el varicocele debe ponernos en la pista de que estamos ante una neoplasia de estadio avanzado.

3.1.5 Síndrome de Wunderlich

Triada clásica constituida por dolor en flanco de aparición súbita, masa lumbar y shock hipovolémico por rotura tumoral o sangrado masivo intratumoral.

Tabla 4: Manifestaciones clínicas del CCR		
Manifestaciones locales	<i>Hematuria</i>	
	<i>Dolor en flanco y dolor abdominal agudo</i>	
	<i>Masa lumbar</i>	
	<i>Varicocele</i>	
	<i>S. de Wunderlich</i>	
	<i>Síntomas gastrointestinales</i>	
Manifestaciones sistémicas y Síndromes paraneoplásicos	<i>Anemia</i>	<i>Hipercalcemia</i>
	<i>Elevación de la VSG</i>	<i>Eritrocitosis</i>
	<i>Coagulopatía</i>	<i>HTA</i>
	<i>S. de Stauffer</i>	<i>Elevación de la HCG</i>
	<i>Fiebre</i>	<i>S. de Cushing</i>
	<i>Amiloidosis</i>	<i>Hiperprolactinemia</i>
	<i>Alteraciones del SNC y SNP*</i>	<i>Insulina y glucagón ectópicos</i>

*SNC (sistema nerviosos central), SNP (sistema nervioso periférico)

3.1.6 Síntomas gastrointestinales

Molestias inespecíficas motivadas en ocasiones por compresión visceral por la masa, en forma de náuseas, saciedad precoz o molestias abdominales difusas, pueden darse también en los pacientes afectos por CCR.

3.2 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS Y SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Aproximadamente el 20% de los pacientes con CCR presentan manifestaciones clínicas de carácter sistémico, por este motivo, al CCR se le conoce por el nombre de “tumor del internista”, ya que son más llamativas las manifestaciones generales del tumor que las que provoca localmente^{48,49}.

El riñón de forma fisiológica produce la 1,25 dihidroxicalciferol (Vitamina D activa), renina, eritropoyetina y varias prostaglandinas. Dichas sustancias intervienen de manera importante en la regulación de la homeostasis.

El CCR produce estas sustancias en cantidades patológicas, además de otras sustancias, con actividad fisiológica en condiciones normales, como pueden ser la hormona paratiroidea, gonadotropina coriónica humana, insulina, citoquinas y mediadores de la inflamación^{48,49}, todas ellas responsables de la aparición de las manifestaciones clínicas conocidas como síndromes paraneoplásicos.

3.2.1 Anemia

La secreción por el tumor de sustancias tóxicas para la médula ósea⁵⁰, la disminución de la capacidad para fijar el hierro, la hematuria y el sangrado tumoral son los factores etiológicos responsables de que del 20 al 30% de los pacientes presenten anemia ferropénica de proceso crónico. Si las cifras de hemoglobina descienden por debajo de 10 en la mujer o de 12 en varón, constituyen un factor pronóstico negativo⁵¹.

Otras alteraciones hematológicas que se pueden asociar al CCR, son la eosinofilia, trombocitosis y reacciones leucemoides.

3.2.2 VSG y otros reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación globular no es más que uno de tantos reactantes de fase aguda que, sin tener ni sensibilidad ni especificidad elevada, aumentan sus niveles en sangre ante procesos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, procesos crónicos y neoplasias.

Además de la VSG, existen otros reactantes de fase aguda que sufren alteraciones en el CCR, tales como la ferritina sérica, la proteína C-reactiva, la fetoproteína básica, la proteína ácida inmunosupresiva y el amiloide A.

En algunos trabajos se abogaba como método predictivo de extensión sistémica del CCR, niveles de VSG >30 mm/hora, sin embargo otros trabajos defienden que el único reactante de fase aguda con valor pronóstico es la ferritina sérica⁵² y también la proteína C-reactiva y los índices de actividad proliferativa⁵³ (Ki67 y AgNOR)

3.2.3 Coagulopatía

La Trombocitemia y la alteración de la función plaquetaria por tóxicos medulares⁵⁰ pueden justificar alteraciones en el proceso normal de coagulación sanguínea, sin embargo, en el CCR, también aparecen alteraciones de la coagulación de causa

desconocida, y que suelen ir asociadas a disfunción hepática. En ambos casos, al tratamiento de carácter radical suele mejorar el cuadro.

3.2.4 Disfunción hepática reversible o S. de Stauffer

Descrito por Stauffer en 1961⁵⁴, consiste en una alteración hepática en el seno de un CCR, sin relación con la existencia de metástasis hepáticas. No se conoce claramente la hepatotoxina responsable del cuadro,

El cuadro cursa con hepatomegalia, fiebre, fatiga, pérdida de peso, elevación de las transaminasas y la fosfatasa alcalina y bilirrubina, disminución de los niveles séricos de protrombina, así como con prolongación del tiempo parcial de tromboplastina y elevación en sangre de los niveles de α_2 globulina.

No parece existir relación entre la aparición del síndrome y ni el estadio y pronóstico de la enfermedad.

Tras el tratamiento radical se produce una normalización de todos los parámetros de función hepática. La persistencia de niveles elevados tras el tratamiento presagia una exéresis incompleta o existencia de metástasis a distancia. La nueva elevación de los mismos tras el tratamiento indica una recidiva tumoral local o a distancia⁵⁵.

3.2.5 Fiebre

Aparece como reacción a procesos de necrosis tumoral, a la producción de sustancias pirógenas, fenómenos autoinmunes, reacción ante proteínas extrañas, infección e incluso abscesificación tumoral etc. Se trata de una fiebre de larga evolución, generalmente no muy alta y que no suele responder a ningún tratamiento antitérmico o antibiótico. Su porcentaje de aparición es muy variable moviéndose en torno a un 10 al 50 %.

La intervención de inmunomoduladores como las interleukinas 1 y 6, median en la síntesis de reactantes de fase aguda en el hepatocito y al actuar sobre la médula ósea originan leucocitosis, activación del complemento, elevación de la VSG y como reacción a todo este proceso, la aparición de fiebre de origen hipotalámico⁵⁶.

3.2.6 Amiloidosis

Su etiopatogenia es desconocida⁵⁷ apareciendo en el 3 al 5% de los casos. Afecta al riñón, hígado y suprarrenales y puede manifestarse en forma de insuficiencia renal con albuminuria, que puede alcanzar rangos nefróticos. El CCR es la neoplasia no

linfoide que más se asocia a la amiloidosis. Tras el tratamiento radical, la situación varía entre la insuficiencia renal progresiva y la mejoría de la función renal.

3.2.7 Alteraciones del SNC y del SNP

Entre las alteraciones neurológicas descritas destacan:

- Enfermedad de la neurona motora⁵⁸,

Provocada por una degeneración de las células del asta anterior de los ganglios dorsales y de las columnas posteriores. Clínicamente provoca atrofia muscular, fasciculaciones y debilidad flácida, sin provocar alteraciones sensitivas.

Tras el tratamiento puede desaparecer, mejorar o estabilizarse^{59,60}.

- Encefalitis límbica^{61,62}.

Se produce por infiltración linfocitaria perivascular leptomeníngea. Su causa es desconocida y afecta fundamentalmente a la sustancia gris. Provoca un estado de confusión y posteriormente pérdida de memoria retentiva y demencia, anormalidades del estado mental y conductas psiquiátricas.

- Polineuropatías

3.2.8 Hipercalcemia

Es la manifestación endocrina que con más frecuencia se asocia al CCR, apareciendo entre un 5 y un 13% de los casos. Una de las etiologías es la producción de un péptido similar a la hormona paratiroidea, aunque la producción de 1,25 dihidroxicolecalciferol de origen tumoral y las prostaglandinas también contribuyen en algunos casos^{63,64,65}.

En otros casos la hipercalcemia asociada al CCR, se debe a los fenómenos osteolíticos motivados por la presencia de metástasis óseas, en cuadros de enfermedad avanzada. Así en algunas series se ha observado hasta un 52% de pacientes con metástasis que manifestaban niveles elevados de calcio plasmático⁵⁵.

La clínica asociada es normalmente inespecífica en forma de náuseas, anorexia, fatiga, letargo y disminución de los reflejos tendinosos.

El tratamiento médico pasa por la correcta hidratación del paciente, administración de furosemida para forzar la diuresis y el uso selectivo de corticoides y/o calcitonina.

El tratamiento definitivo de la hipercalcemia consiste en la exéresis quirúrgica de la unidad renal afectada. Además la persistencia de niveles elevados de calcio tras la cirugía puede indicarnos que la enfermedad ya era extrarrenal o que bien la causa de la hipercalcemia es la presencia de metástasis osteoblásticas. Así se ha podido observar que el 75% de los pacientes con hipercalcemia presentaban enfermedad avanzada⁶⁶, aunque no se han podido correlacionar los niveles de calcio sérico con el grado histológico.

En los pacientes con hipercalcemia de causa metastásica, la radioterapia local de las metástasis puede mejorarla.

3.2.9 Eritrocitosis

La policitemia, o aumento de la cantidad de glóbulos rojos en sangre, es debida al aumento de la producción de eritropoyetina, bien por el tumor, o bien por el parénquima adyacente en respuesta al estímulo hipóxico inducido por el crecimiento tumoral⁶⁷. Su incidencia es aproximadamente de un 3 a un 10% de los casos, y no se relaciona con el estadio del tumor soliendo regresar tras la nefrectomía radical.

3.2.10 Hipertensión

Su incidencia varía entre un 10 y un 40%, siendo su origen una producción elevada de renina por el tumor en el 37% de los casos. En otros casos la HTA es debida a la compresión de la arteria renal o sus ramas, o la aparición de fístula arteriovenosa⁶⁸.

Etiologías menos comunes pueden ser la policitemia, la hipercalcemia, la obstrucción ureteral o el aumento de la presión intracraneal secundaria a metástasis cerebrales.

La elevación de la renina plasmática se asocia generalmente al carcinoma de células claras en estadio y grado bajo, sin guardar relación con el pronóstico.

Al igual que ocurre con otros síndromes paraneoplásicos, el tratamiento médico puede no ser efectivo en el control de las cifras de tensión arterial, pero éstas, si que responden a la nefrectomía radical.

3.2.11 S. de Cushing

Se diferencia de la enfermedad de Cushing, en que en éste, la producción de ACTH es ectópica, no se asocia a elevación de aldosterona, existe supresión tras la administración de dexametasona y es de instauración más rápida. No se asocia a alcalosis hiperclorémica⁶⁹.

3.2.12 Gonadotropina coriónica humana elevada*

3.2.13 Hiperprolactinemia*

*De origen ectópico.

3.2.14 Producción ectópica de insulina o glucagón

En estas tres últimas situaciones, los valores hormonales suelen volver a la normalidad tras la cirugía radical.

3.3 METÁSTASIS A DISTANCIA

El CCR metastatiza de forma más frecuente en pulmón, en hueso y a nivel hepático⁷⁰.

Las metástasis pulmonares son observables en la radiografía de tórax y normalmente no producen ningún tipo de clínica, a excepción de las localizadas endobronquialmente que pueden cursar con hemoptisis. Si la localización es pleura pueden provocar un dolor que puede obligar a la realización de un diagnóstico diferencial con un foco neumónico.

Las metástasis óseas de los CCR son de carácter lítico, muy dolorosas y con amplia vascularización. Producen clínica algida intensa pudiendo debutar la enfermedad en forma de fracturas patológicas de los huesos afectados. Las localizaciones óseas más frecuentes son: costales 39%, vertebrales 32%, ilíacas 30%, femorales 27%, humerales 21% y craneales 16%⁷⁰.

Las metástasis hepáticas suelen ser silentes, y por lo tanto hallazgos casuales en el estudio de extensión tumoral. Aparecen en estados avanzados de la enfermedad y en algunas ocasiones pueden inducir la aparición de ictericia y alteración funcional hepática.

4 HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA RENAL

4.1 GENERALIDADES

El CCR es una tumoración de comportamiento muy variable albergando en su modo de presentación todas las posibilidades existentes. Al igual que el resto de neoplasias de carácter maligno, la tendencia natural del CCR es al crecimiento local, con invasión de estructuras adyacentes, y su progresión a distancia en forma de metástasis. Esta extensión tumoral se realiza a través de tres medios⁷¹:

- **Vía directa:** El tumor va creciendo y comprimiendo el parénquima circundante con posibilidad de infiltración de la vía excretora, lo que por una parte se manifiesta en estudios contrastados como modificaciones por desplazamiento o amputación de la vía urinaria, y por otra parte puede dar manifestaciones clínicas en forma de hematuria por invasión e infiltración de la vía urinaria.

Además, el tumor en su crecimiento puede desbordar la cápsula renal infiltrando el tejido graso perirrenal, y proseguir su crecimiento con afectación de la fascia de Gerota y afectando a estructuras musculares, como el músculo psoas y cuadrado lumbar, o afectar a estructuras vecinas como los lóbulos inferiores hepáticos u otras estructuras digestivas. Lógicamente esta extensión va asociada a una clínica específica y a un pronóstico sombrío.

- **Vía hematógica:** El CCR, suele presentar una fina red vascular de vasos capilares neoformados y aberrantes, a través de cuya pared pasan las células al torrente circulatorio. Esta vía hematógica puede dar por una parte:
 - Siembras a distancia en forma de metástasis (pulmón, hueso e hígado). La formación de metástasis es independiente del tamaño tumoral.
 - Formación de trombos tumorales afectando a la vena renal y/o a la vena cava, llegando en casos avanzados incluso hasta la aurícula derecha.
- **Vía linfática:** El primer escalón linfático se compone de tres grupos ganglionares perihiliares, el anterior, el medio y el posterior (ganglios precavos, interaortocavos y retrocavos), que acaban drenando a la cisterna de Pecquet, conducto torácico, cava superior y circulación pulmonar. Hay que

tener no obstante en cuenta, que la afectación ganglionar no siempre sigue un patrón ordenado, ya que pueden aparecer afectados ganglios claviculares, cervicales y axilares sin aparente afectación hilar. Esto es debido a una diseminación linfo-hematógena.

Realizando una síntesis de los aspectos evolutivos del CCR, podíamos establecer que el CCR es una tumoración⁷²:

- Con posibilidad de afectación multifocal, micro o macroscópica, uni o bilateral.
- Que puede presentar “satélites” microscópicos además de la tumoración principal.
- Con dificultad de predicción de su evolución, ya que hasta un 11% de los pacientes pueden presentar metástasis tardías⁷³.
- En el que están descritas regresiones espontáneas tanto de los tumores primitivos como de las metástasis, factor que justifica en parte los tratamientos inmunoterápicos en enfermedades avanzadas.
- Con presentación clínica muy variable, no en vano se le conoció durante mucho tiempo como el cáncer de los internistas, o el gran simulador, por la variedad de sintomatología que podía presentar en relación con los síndromes paraneoplásicos que origina, y que sin embargo, a veces, cursa de una manera totalmente silente dificultando en gran medida su diagnóstico precoz.
- Por su gran tendencia a las metástasis a distancia, con posibilidad de afectación de órganos poco frecuentes de la economía. Así, a las frecuentes afectaciones ósea, pulmonar o hepática, hay que añadir la del riñón contralateral, suprarrenal ipsi o contralateral, cerebro hasta en un 11%, músculo, pleura, genitales, piel, lecho subungueal, tiroides, vagina, ojo, órbita, cuerpo cavernoso, nasofaringe, laringe, cuello o vejiga urinaria.
- Por la posibilidad de metastatización totalmente independiente del tamaño tumoral y del tiempo de evolución de la enfermedad. Así se ha observado en las distintas series estudiadas afectación extrarrenal en el momento del

diagnóstico, y metástasis a distancia a lo largo de su seguimiento⁷⁴, incluso después de diez años libres de enfermedad, con tamaños tumorales muy dispares.

- Por ser uno de los tumores más quimiorresistentes, siendo uno de los mecanismos la sobreexpresión en su membrana celular de la Glicoproteína P, que promueve el bombeo de los citostáticos fuera de la célula impidiendo que actúen⁷⁵.

4.2 METÁSTASIS, REGRESIÓN ESPONTÁNEA Y ESTABILIZACIÓN TUMORAL.

La aparición de metástasis en los pacientes afectados de CCR es un hecho que disminuye sensiblemente la supervivencia, siendo esta claramente descendente hasta fijarse en un 11% a los cinco años, y siendo mejor en aquellos pacientes con una metástasis única y sobre todo a nivel pulmonar⁷⁶.

Sin embargo, de los estudios realizados en autopsias⁷⁷ se deriva que el número de metástasis a menudo se infravalora, ya que en un estudio de pacientes con CCR, la incidencia de metástasis clínicas fue de un 85% mientras que en las autopsias se constataron en un 90% de los casos^{78,79}. (Tabla 5)

<i>Pulmón</i>	<i>75,6%</i>	<i>Peritoneo</i>	<i>15,1%</i>
<i>Ganglios linfáticos</i>	<i>63,6%</i>	<i>Páncreas</i>	<i>15%</i>
<i>Hueso</i>	<i>42,6%</i>	<i>Corazón</i>	<i>15%</i>
<i>%Hígado</i>	<i>40,7%</i>	<i>Intestino</i>	<i>14%</i>
<i>Riñón opuesto</i>	<i>25,2%</i>	<i>Suprarrenal contralateral</i>	<i>1,5%</i>
<i>Suprarrenal ipsilateral</i>	<i>19,1%</i>	<i>Cerebro</i>	<i>11,2%</i>
<i>Pleura</i>	<i>18,2%</i>	<i>Bazo</i>	<i>5,3%</i>

En cuanto a la regresión espontánea de las metástasis, el órgano que más frecuentemente ha presentado este fenómeno es el pulmón, siendo excepcional en las de origen cerebral, esquelético o intestinal. Tampoco está claramente documentada la regresión espontánea de la tumoración primaria⁷².

La definición de regresión espontánea, es la que hace referencia a una desaparición parcial o completa de la tumoración en ausencia de tratamiento o con un tratamiento que no haya demostrado ser el adecuado. Existe una clasificación de Everson y Cole⁸⁰ que distingue 6 categorías:

1. Regresión del tumor primario.
2. Regresión de metástasis con confirmación histológica.
3. Regresión de metástasis sin confirmación histológica.
4. Regresión de lo que se creían metástasis según estudios radiológicos.
5. Estabilización tumoral.
6. Recurrencia tardía.

El mecanismo biológico de la regresión sigue siendo desconocido pero sí que se conoce que es totalmente independiente de la realización o no de la nefrectomía para la eliminación del tumor primario.

En otro punto, la estabilización de la enfermedad es un aspecto que, gracias a los seguimientos cada vez más prolongados, es más frecuente de lo que se creía, siendo lo más llamativo al respecto una supervivencia de 37 años en un paciente en el que se desestimó la cirugía por lo avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico⁸¹. El mecanismo por el que las células quedan aletargadas no es muy bien conocido, pero sí que es cierto que las células metastásicas tienen una autorregulación de su proliferación en virtud a sus propios factores de crecimiento y oncogenes, pudiendo perder su capacidad proliferativa según el ambiente en el que asienten⁸².

4.3 SUPERVIVENCIA

Gracias a la generalización en el uso de pruebas diagnósticas como la ECO en el estudio de la cavidad abdominal, y los avances tecnológicos en otras pruebas como el TAC o la resonancia nuclear magnética (RNM) (aspecto que se trata en el apartado de diagnóstico por la imagen), los pacientes afectos de un CCR son diagnosticados en fases más precoces y con enfermedad más localizada, y es posible realizar una estadificación y un estudio de extensión de forma más fiable.

Esto, conjuntamente al refinamiento en el tratamiento quirúrgico y el tratamiento inmunoterápico en la enfermedad avanzada, ha mejorado la supervivencia de los pacientes afectos de esta neoplasia, pero tampoco debemos llevarnos a equívoco:

- El CCR presenta una supervivencia a los 5 años de un 50-60%.
- Los pacientes que presentan metástasis al diagnóstico (un 30%) tienen una esperanza de vida de 12 meses⁷².
- Hasta un 30% de los pacientes tratados pueden presentar recidiva tumoral falleciendo habitualmente de su enfermedad.
- Hasta un 11% de los pacientes pueden presentar recurrencias tardías⁷³.

5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN

El diagnóstico en medicina ha sufrido un importante desarrollo gracias al avance determinante de las pruebas complementarias de imagen. La disponibilidad y el uso cada vez más estandarizado y asequible sobretodo de la ECO y en menor manera el TAC y la RNM, han permitido no sólo un aumento del diagnóstico de masas renales, sino de un diagnóstico precoz, en fases cada ves menos avanzadas de la enfermedad, lo que permite un tratamiento más temprano y con mayores garantías de éxito. Así, en las series clásicas de CCR, el 50% de los pacientes presentaban metástasis en el momento del diagnóstico, y sin embargo en la actualidad, sólo un 25% presentan enfermedad diseminada en el momento del descubrimiento de su enfermedad. Del mismo modo, la triada clásica de masa lumbar, dolor en flanco y hematuria, pilares del diagnóstico del CCR, y que aparecían en enfermedades muy evolucionadas, casi no se ve clínicamente, ya que el 60% de las ocasiones son hallazgos incidentales durante el curso de una exploración ecográfica abdominal⁴⁴.

En la evaluación de una masa renal mediante pruebas de imagen, encontramos el problema de que salvo en el quiste simple, o las masas muy sospechosas de malignidad, los hallazgos que nos permitan determinar la histología de la masa son muy escasos. Así la presencia de contenido graso nos permite realizar el diagnóstico de AML, pero no se consideran patognomónicos hallazgos radiológicos para el oncocitoma ni para el nefroma quístico multilocular, que en principio son neoformaciones de carácter benigno.

En el caso de las masas de aspecto quístico, Bosniak⁸³ elaboró una clasificación que permitiera establecer una diferenciación entre las lesiones potencialmente malignas y las benignas, que podemos ver en la *Tabla 6* y que posteriormente ha ido modificando, y ampliando al diagnóstico con TAC Y RNM. La principal modificación fue la incorporación de la categoría 2F^{84,85,86,87,88,89,90}.

En este epígrafe se van a exponer los hallazgos más representativos de las pruebas radiológicas centrándonos en el CCR que es el objeto de esta tesis, aunque con alguna referencia obligada por aspectos de diagnóstico diferencial a otras masas renales.

Tabla 6: Clasificación de masas quísticas renales de Bosniak

<i>Categoría</i>	<i>Tipo de lesión</i>	<i>Carácter ecográfico</i>	<i>TAC</i>	<i>Interpretación</i>
I	Quiste simple benigno	Formación sonoluscente con refuerzo posterior.	Paredes finas. No tabiques ni calcificaciones. Estrictamente líquidos	BENIGNO
II	<i>Quiste minimamente complicado</i>	Septación. Mínima calcificación. Infectados etc.	Paredes finas. Una fina calcificación parietal o un tabique. No realce con el contraste Quistes hiperdensos <3cm.	Benigno que requiere seguimiento
IIIF			Más de un tabique o calcificación gruesa, o engrosamiento de la pared puntual, pero sin realce con el contraste. Quistes hiperdensos intrarrenales >3cm.	Benigno que requiere seguimiento
III	<i>Quiste minimamente complicado que requiere seguimiento</i>	Hiperdensos. Pared más calcificada.	Lesiones quísticas con paredes engrosadas e irregulares. Los tabiques realzan con la administración de contraste. Formas uni y Multiloculares.	Probablemente benigno aunque sospechoso. Requiere seguimiento
IV	<i>Quiste moderadamente complicado</i>	Hemorrágicos. Complicados septados. Multiloculares.	Características de la categoría III + componentes tisulares dependientes de las paredes de los tabiques.	Indeterminado. Requiere biopsia o cirugía. 50% de CCR.
V	<i>Carcinoma quístico</i>	Masa sólida e irregular con porciones quísticas.		MALIGNO

5.1 RADIOLOGÍA SIMPLE

El gran desarrollo de otras técnicas de imagen, así como su accesibilidad en prácticamente todos los hospitales de una forma habitual, han hecho que la radiología simple, que por otra parte no posee una semiología muy específica, haya sido desplazada por otras técnicas más adecuadas como la ECO.

La radiografía simple de abdomen nos puede orientar, siendo el inicio de la sospecha diagnóstica y precisando de complementación con otras pruebas. Así podemos tener signos indirectos como el desplazamiento de estructuras, elevación diafragmática, aumento o distorsión de la silueta renal, borramiento de la línea del psoas, debidos

todos ellos a la ocupación de espacio que provoca la masa renal, y por otra parte el hallazgo de calcificaciones distróficas o lesiones óseas líticas sugestivas de metástasis, que pueden sugerir la existencia de un CCR.

En cuanto a las calcificaciones de las masas renales, no existe un patrón determinado asociado. Aproximadamente el 20% de las calcificaciones circulares en masas quísticas complejas se asocia a malignidad.

5.2 UROGRAFÍA INTRAVENOSA

Durante muchos años, la inyección intravenosa de un contraste radiopaco que se elimina a través del riñón, ha sido el método de diagnóstico por imagen más utilizado y más resolutivo.

El desarrollo de pruebas más inocuas y simples en su realización y a la vez más resolutivas, han ido desplazando a la UIV como método diagnóstico en las neoplasias renales. La UIV a pesar de la utilización en la actualidad de contrastes de baja osmolaridad, está contraindicada en pacientes alérgicos al contraste yodado, en la insuficiencia renal severa y en las pacientes embarazadas. En pacientes con mieloma, diabetes o arritmias, existe mayor predisposición a reacciones adversas.

La evidencia de una tumoración renal en la UIV depende lógicamente de su tamaño, de su localización y del grado de afectación, desplazamiento y distorsión del parénquima renal adyacente, pero sobre todo de la afectación o desplazamiento de la vía urinaria, que es lo que nos va a permitir evaluar con mayor nitidez. Por este motivo podemos tener masas incluso de un tamaño considerable localizadas a nivel de uno de los polos renales, con crecimiento excéntrico y sin compresión ni desplazamiento de la vía urinaria, que pueden cursar silentes a la UIV.

Los signos urográficos que podemos observar son:

5.2.1 Compresión y desplazamiento de los sistemas colectores

En el estudio urográfico se puede apreciar un aumento de tamaño de la silueta renal con desplazamiento del tejido circundante provocando una sensación de masa que permite la localización y estimación de su tamaño, y la imagen de malrotación de cálices y/o pelvis renal. En tumoraciones grandes de los polos se puede apreciar un ascenso o descenso del riñón respecto a su posición normal.

5.2.2 Compresión y desplazamiento de cálices y pelvis renal

El tumor renal en su crecimiento puede comprimir cálices y pelvis renales, produciendo deformidad de los mismos, (Imagen 1) alargamiento y estrechez de los infundíbulos, amputación u obstrucción de drenaje o desestructuraciones completas de la vía urinaria. Además la invasión de la misma puede crear problemas de diagnóstico diferencial con la presencia de coágulos en la vía urinaria, litiasis “fungus ball” o incluso con carcinomas transicionales de pelvis o cálices renales.



Imagen 1: UIV en la que se aprecia gran masa renal izquierda que provoca desplazamiento de pelvis y cálices renales.

5.2.3 Compresión ureteral e hidronefrosis

Las masas tumorales, sobre todo las de polo inferior pueden provocar distorsión ureteral provocando desplazamiento del mismo generalmente medial. Esta compresión puede ser lo suficientemente importante como para originar una dificultad de vaciado del riñón afecto, provocando una ectasia pielocalicilar y haciendo que el diagnóstico inicial sea a través del descubrimiento de una hidronefrosis. Esta obstrucción puede ser también secundaria a la invasión ureteral por parte de la tumoración. El grado extremo de obstrucción viene determinado por la ausencia de captación y eliminación de contraste por parte de la unidad renal, lo que determina una anulación funcional del mismo. Esta anulación funcional puede ser además debida a la obstrucción por trombo tumoral o no de la vena renal.

5.3 ECO ABDOMINAL

La ECO es una técnica de imagen inocua, ya que no utiliza radiaciones ionizantes, además de ser segura y eficaz. Es la primera prueba a realizar ante la sospecha de masas renales. El estudio ecográfico del riñón debe realizarse con transductores con frecuencias entre 2 y 5 MHz, usando la mayor frecuencia posible. No suele requerir ninguna preparación previa del paciente, y se realiza en decúbito supino, aunque puede cambiarse al paciente a decúbito lateral par obtener una mejor visualización si es necesario.

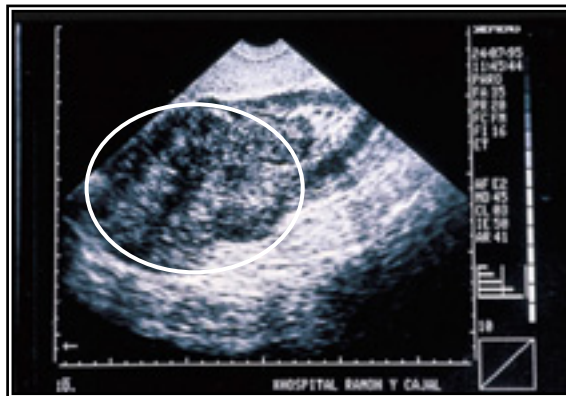


Imagen 2: ECO renal, gran masa heterogénea, en polo inferior de riñón correspondiente a CCR.

Los CCR pueden presentar isoecogenicidad con respecto al parénquima renal en un 86% de los casos, hipoeecogenicidad en un 6% e hiperecogenicidad en un 4%⁹¹. Un 2% de los mismos presentan un patrón quístico.

La mayor o menor sensibilidad de la prueba, entendiendo que esta es realizada por manos expertas, depende en gran medida de las dimensiones del tumor, así la sensibilidad para tumoraciones de <1 cm. es sólo del 26%, aumentando hasta un 60% para tumores entre 1 y 2 cm., un 82% si el diámetro máximo es entre 2 y 3 cm., y de un 85% en tumores mayores de 3 cm.⁹².

El estudio ecográfico, puede completarse con la realización del Doppler. Está descrito un patrón de hipervascularización en el 70% de los CCR a pesar de que sean de pequeño tamaño, sin poder establecer que sea patognomónico.

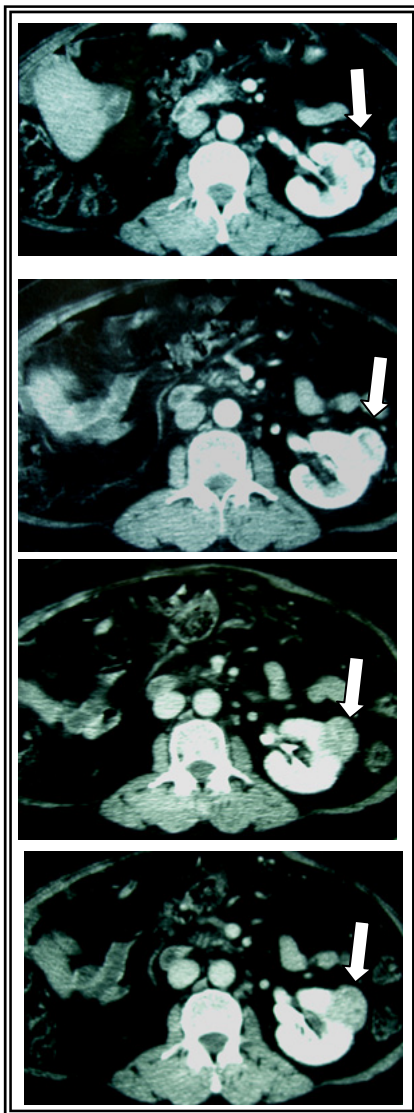
Están descritos cinco patrones de vascularización en los tumores renales⁹³, que sin embargo son poco específicos porque también pueden ser encontrados en tumoraciones de carácter benigno.

El Doppler tiene además una sensibilidad del 87% y el 100%, para el diagnóstico de afectación de la vena renal y la cava inferior respectivamente⁹⁴.

Por último decir que la ECO también nos va a permitir valorar la presencia de afectación ganglionar perirrenal y de metástasis hepáticas.

5.4 TAC

A pesar de su mayor coste, de su menor disponibilidad, de utilizar radiaciones ionizantes, y de la necesidad de utilización de contraste que pueden originar reacciones alérgicas o nefrotoxicidad, el TAC, se constituye como el método diagnóstico, de manejo y seguimiento de las masas renales en general y del CCR en particular, con mayor rendimiento, desempeñando un papel esencial.



Así, permite no sólo la identificación de la lesión, sino:

- su correcta estadificación
- la detección de afectación perirrenal
- la determinación de la invasión de vena renal y/o vena cava
- la presencia de enfermedad extrarrenal en forma de invasión local o adenopatías
- la presencia o no de metástasis.
- el diagnóstico de recidivas locales
- sirve de guía para punciones diagnósticas

Además nos da una imagen en secciones axiales de todo el aparato urinario, evitando interferencias por superposición de otros órganos, identifica la vascularización a través de la captación o no de contraste por las estructuras y es el medio de imagen que mejor identifica la densidad grasa, permitiendo el diagnóstico de seguridad del AML. Su papel es esencial en el diagnóstico de las lesiones quísticas complejas.

Imagen 3: TAC que muestra tumoración de unos 3 cm. de tamaño en valva anterior de riñón izquierdo con captación heterogénea de contraste: CCR.

Como problema podemos encontrar que en aquellos casos en los que esté contraindicada la utilización de contraste, puede ser difícil identificar la lesión, ya que los CCR son isodensos con el parénquima renal, y es el realce que sufren con el contraste lo que permite su caracterización.

El TAC helicoidal presenta como ventajas frente al convencional, que permite una exploración completa en una apnea del paciente, evitando falta de detección por movimiento. Consigue una valoración del pedículo con una calidad similar a la de una angiografía y permite reconstrucciones multiplanares de mejor calidad.

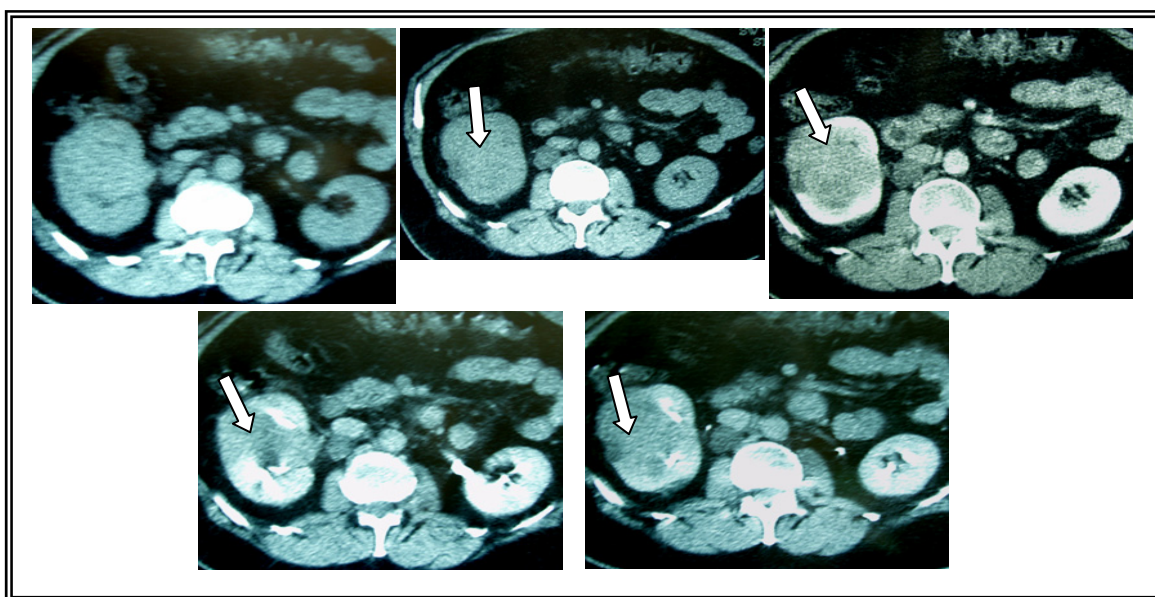


Imagen 4: TAC abdominal. En el sentido de la escritura: las dos primeras imágenes, previas a la administración de contraste, muestran una distorsión de la morfología renal pero sin identificarse tumoración de forma clara. La imagen siguiente muestra una fase de captación de contraste, en la que se ve realizada una tumoración de localización mesorenal y de grandes dimensiones. Las dos últimas imágenes muestran una fase tardía excretora en la que se aprecia la distorsión del sistema pielocalicilar

En la realización del TAC hay que tener en cuenta que es necesaria una exploración de la tumoración antes de la administración de contraste y después de la misma (Imagen 3 e Imagen 4). El motivo es que el CCR es isodenso al parénquima renal, y es la medición del realce que sufre la lesión lo que va a poder identificarla. El realce consiste en la captación de contraste por parte de la masa. Esta captación o densidad radiológica se mide en unidades Hounsfield. Captación es sinónimo de vascularización. (Imagen 3).

Una diferencia de al menos 10 unidades Hounsfield entre ambas exploraciones es propia de lesiones con componente sólido, y se puede aseverar que toda lesión renal que capte contraste en el TAC (es decir que presente una diferencia superior a 10 unidades Hounsfield entre ambas fases) es una lesión sólida, y se trata de un CCR mientras no se demuestre lo contrario⁹⁵.

Así mismo se puede completar la prueba con una exploración en fase excretora o tardía, que nos permite visualizar la vía urinaria y el efecto masa que sobre cálices o pelvis renal puede establecer el tumor.

5.5 RNM

La resonancia magnética nuclear es un sofisticado método de imagen que presenta como ventajas más importantes:

- la ausencia de radiaciones ionizantes
- capacidad intrínseca para detectar flujo sanguíneo y estructuras vasculares
- la posibilidad de obtener imágenes en todos los planos del espacio (actualmente el TAC helicoidal permite obtener estas imágenes)

Sin embargo, el alto coste de la técnica y su limitada disponibilidad restringen su utilización en el estudio de pacientes con CCR. No obstante es la técnica de elección en alérgicos a contrastes yodados o insuficientes renales (siempre que se realice sin Gadolinio), o en aquellos pacientes en los que el estudio con TAC no haya sido suficiente para llegar al diagnóstico.

Normalmente durante la exploración con la RNM se realizan cortes transversales, pero a veces puede ser interesante la realización de cortes coronales y/o sagitales.

Al igual que en el TAC, las lesiones sólo son identificables cuando producen pérdida de la diferenciación corticomedular o deformen en contorno renal. Sin embargo, uno de los grandes avances de la RNM es la utilización de contraste. El contraste más utilizado es el Gadolinio, que es muy bien tolerado.

La asociación de Gadolinio con la toma de secuencias eco de gradiente (GRE) con respiración suspendida, permiten una precisión similar o mayor que el TAC en la detección de masas renales⁹⁵.

En el estudio se obtienen de forma rutinaria imágenes potenciadas en T1 y T2. El riñón normal presenta una clara diferenciación corticomedular en las secuencias potenciadas T1, mostrando la corteza una intensidad intermedia, similar a la del hígado, y la médula una intensidad más baja. La grasa es muy intensa, por lo que se utilizan medios de supresión para realzar más la imagen renal. En T2, no existe una clara diferenciación corticomedular.

Las neoplasias renales muestran una señal diferente a la del resto del parénquima, con una intensidad intermedia entre la corteza y la médula en imágenes potenciadas en T1, mientras que son claramente hiperintensas en T2.

Los tumores benignos o poco agresivos muestran una intensidad homogénea, mientras que los malignos presentan una intensidad heterogénea, sin poder establecer diagnóstico diferencial entre las lesiones malignas (CCR, linfomas, sarcomas, metástasis) o el oncocitoma.

Por otra parte, la RNM diferencia con más facilidad la afectación ganglionar regional y permite, con una sensibilidad entre un 80-90% demostrar la afectación venosa renal o de la cava. Con respecto a este punto la RNM es capaz de diferenciar entre el trombo tumoral (Imagen 5), que presenta la misma intensidad que el resto de la tumoración en todas las secuencias, del trombo hemático, que presenta distintas intensidades según el tiempo de evolución y composición⁹⁶.

Por último, el tumor tiene una intensidad de señal claramente diferente a la del músculo y el hígado en imágenes potenciadas en T2, por lo que la invasión local del tumor suele identificarse con claridad⁹⁷.

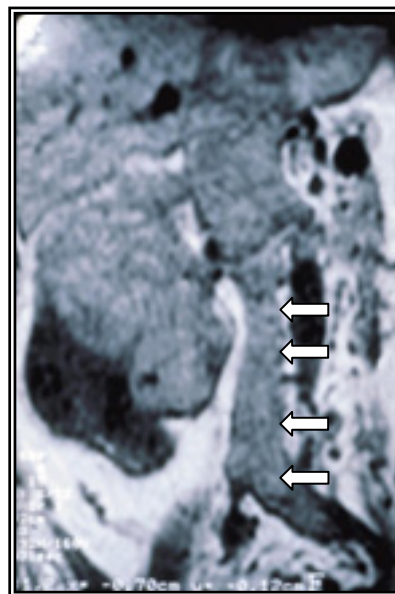
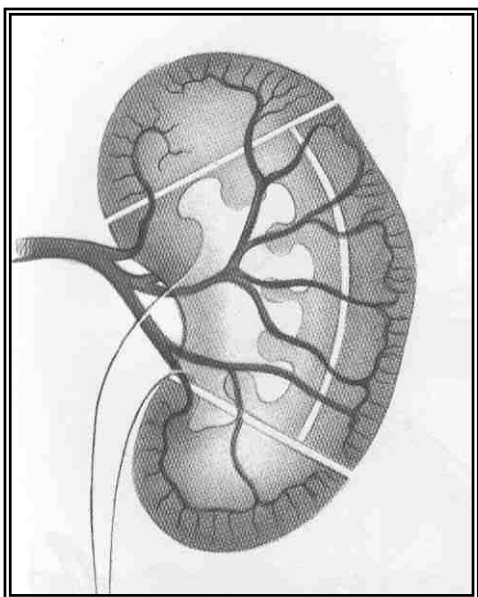


Imagen 5: RNM, corte coronal que muestra gran tumoración de polo superior derecho con afectación de gran parte del parénquima y gran trombo tumoral en vena cava, por encima y debajo del hilio (flechas).

5.6 ANGIOGRAFÍA

5.6.1 Breve resumen de la anatomía vascular del riñón (Imagen 6)

En el 70% de los casos el riñón posee una rama arterial única nacida directamente de la aorta lumbar, sin embargo en un 30% de los casos, e irrigando hasta a un 50% del parénquima, existen arterias polares que pueden originarse en la aorta o en las arterias ilíacas. Tras un breve recorrido por el hilio, la arteria renal se divide en una rama anterior y otra posterior, cada una de las cuales da ramas segmentarias de las que se originan las arterias lobares (una para cada pirámide). Las arterias lobares a su



vez se subdividen en las arterias interlobares que se dicotomizan en las arterias arcuatas justo a nivel del límite córticomédular. Las arterias originan las arterias interlobulares que penetran en la corteza renal originando las arteriolas eferentes al glomérulo.

Imagen 6: Esquema vascular renal, empezando de la arteria principal hasta las interlobulares según descripción en el texto.

El drenaje venoso del riñón corre paralelo a su homólogo arterial hasta originar dos venas renales principales, cuyo tronco común, drena directamente en la vena cava. Existen múltiples variantes anatómicas, pudiendo existir drenajes directos a la cava inferior de varias ramas venosas.

5.6.2 Indicaciones

Dado el importante desarrollo de las pruebas de imagen anteriormente descritas, el uso de la angiografía no es habitual para el diagnóstico. No obstante podemos citar como indicaciones de la misma⁹⁸:

- Mapa vascular prequirúrgico en pacientes monorrenos con tumor renal maligno con vistas a cirugía conservadora.
- Mapa vascular previo a un tratamiento de embolización renal.

- Como mapa vascular en donantes de riñón para valorar la anatomía vascular. En este punto los avances de otras técnicas como el angio-TAC, o la angio-RNM, suelen hacer prescindible la angiografía.
- Ante masas renales indefinidas, puede aportar datos de diagnóstico diferencial entre un quiste renal complicado y un tumor avascular mediante la detección de pequeños vasos neoformados o “parasitación” de ramas vecinas. Sin embargo la realización de un TAC con y sin contraste con cortes finos a nivel de la masa pueden cumplir el mismo papel.
- Diferenciación de lesiones de tipo vascular renal.

5.6.3 Semiología angiografía de los tumores renales ⁹⁸

Imagen 7: Imágenes angiográficas.

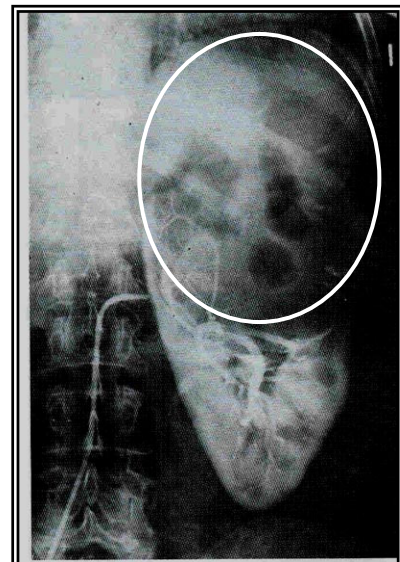
En la imagen superior se aprecia gran tumoración de polo superior renal prácticamente avascular.

En la imagen inferior se aprecia tumoración polar inferior de situación periférica con neovascularización tumoral de aspecto abigarrado.

Entre el 70 y el 80% de los CCR están hipervascularizados, mientras que el 30% restante son hipo o avasculares.

Los signos angiográficos más importantes son:

- Arteria aumentada de calibre (sobre todo en tumores grandes)
- Neovascularización tumoral grosera con vasos tortuosos, aumentados de calibre, con cambios bruscos de calibre o amputados.
- Fístulas arterio-venosas espontáneas y márgenes tumorales irregulares.
- Mancha tumoral densa y persistente en la fase del parenquimograma en tumores



hipervascularizados.

- Adenopatías locales hipervascularizadas.
- Estiramiento o desplazamiento de las ramas segmentarias con pequeños vasos nutricios del tumor, en los tumores hipo o avasculares.

5.7 GAMMAGRAFÍA

Consiste en la administración de un radiofármaco que se excreta por riñón, permitiendo determinar aspectos funcionales y morfológicos del mismo. El principal radiofármaco utilizado es el ^{99m}Tc -DMSA (ácido mercaptosuccínico marcado con tecnecio 99 metaestable). Su aplicación en el estudio de CCR es mínima, ya que las pruebas anteriormente descritas aportan información más que suficiente para establecer el diagnóstico tumoral.

Las imágenes que se van a obtener con esta prueba son las de déficit de captación por no funcionalismo de la zona tumoral, así como el efecto masa y de desplazamiento de las estructuras adyacentes.

Puede tener interés cuando mediante otras pruebas de imagen se detectan pseudotumores renales. En estos casos, la demostración de parénquima funcionante permite la diferenciación de las verdaderas masas tumorales.

6 ESTADIFICACIÓN TUMORAL

En el CCR, como en todos los procesos tumorales, la estadificación es una herramienta importante, ya que no sólo proporciona información pronóstica de los mismos sino que permite una comunicación y entendimiento a nivel internacional, lo que es fundamental a la hora de plantear objetivos de investigación y establecer guías clínicas que ofrezcan unas directrices en cuanto al seguimiento y manejo de la patología.

En el CCR los sistemas de estadificación juegan un papel determinante en cuanto a pronóstico y supervivencia^{99,100}.

En la historia del CCR los sistemas de estadificación se han basado fundamentalmente en la extensión tumoral^{101,102,103} cuyas actualizaciones y mejoras se han seguido de un mejor entendimiento de la historia natural de esta tumoración y de una mejoría en los resultados¹⁰⁴.

De todos los sistemas de estadificación, el más ampliamente aceptado es sin duda la clasificación TNM (T: tumor, N: afectación ganglionar, del inglés “node”, M: metástasis), aunque todavía presenta controversias que vamos a revisar en este apartado.

6.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA ESTADIFICACIÓN DEL CCR

El primer sistema de estadificación para el CCR fue propuesto en 1958 por Flocks y Kadesky tras revisar las características y evolución de 353 casos de CCR¹⁰⁵. En esta revisión se hizo patente que los pacientes que presentaban afectación linfática regional o metástasis a distancia tenían un pronóstico peor (Tabla 7).

Tabla 7: Estadificación de Flocks y Kadesky	
ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor limitado a la cápsula renal
II	Invasión del pedículo renal o de la grasa perirrenal
III	Afectación de ganglios regionales
IV	Metástasis a distancia

En 1969 Robson¹⁰⁶ y sus colaboradores introdujeron un sistema de estadificación que incluía la extensión vascular del tumor como ente patológico en el esquema de estadificación. Esta clasificación ha sido hasta hace poco tiempo una de las más utilizadas a nivel mundial (Tabla 8)

Tabla 8 : Estadificación de Robson de 1969	
Estadio	Definición
I	Tumor confinado al riñón
II	Tumor que invade la cápsula renal pero no sobrepasa la fascia de Gerota
III	Afectación extrarrenal
IIIA	Invasión venosa (cava infra o supradiafragmática)
IIIB	Afectación ganglionar única o múltiple
IIIC	Afectación vascular y linfática
IV	Invasión de órganos adyacentes o metástasis a distancia

La clasificación de Robson se encontraba significativamente limitada por la agrupación en un mismo estadio de: la afectación venosa tumoral y metástasis ganglionares. Así en múltiples estudios se ha constatado supervivencias similares en pacientes con afectación de la vena renal o vena cava en relación a los pacientes que no presentaban esta afectación siempre que la enfermedad se encuentre órgano confinada y no haya afectación ganglionar¹⁰⁷.

En un intento de paliar las limitaciones de esta clasificación, surgió en 1978 el primer sistema TNM¹⁰³. Dicho sistema clasificaba por separado la extensión tumoral, la afectación ganglionar y la presencia o ausencia de metástasis (Tabla 9).

Tabla 9: Clasificación TNM 1978 para el CCR

T1	<i>Tumor pequeño rodeado de parénquima normal que no provoca deformidad calicilar o vascular ni crecimiento del riñón</i>	Nx	<i>No posibilidad para demostrar o descartar afectación ganglionar</i>	Mx	<i>No posibilidad para demostrar o descartar metástasis a distancia</i>
T2	<i>Tumor grande con deformidad o crecimiento renal con afectación calicilar o de la pelvis con córtex conservado en arteriografía</i>	N0	<i>No afectación de ganglios linfáticos regionales</i>	M0	<i>No metástasis a distancia</i>
T3	<i>Invasión de grasa del hilio o perirrenal o de vasos hiliares</i>	N1	<i>Afectación ganglionar única y homolateral</i>		
T4	<i>Afectación de órganos vecinos o de pared abdominal</i>	N2	<i>Afectación múltiple o bilateral o contralateral</i>	M1	<i>Metástasis a distancia</i>
		N3	<i>Ganglios regionales fijos y afectos</i>		

Este sistema fue poco aceptado en sus inicios fundamentalmente por ser pesado y difícil de aplicar. Así, el estadio T1 y el T2 se asignaban en base a criterios cualitativos como eran la deformidad provocada en la vía urinaria o el crecimiento que causaban en el riñón.

Bassil¹⁰⁸ hizo un estudio retrospectivo sobre 252 pacientes aplicando estos criterios, y encontró que la supervivencia dependía principalmente de la extensión local del tumor primario, estableciendo la clasificación T como un factor predictivo independiente.

De la misma manera, y como cabía esperar, según aumenta el tamaño tumoral, también aumenta la incidencia de afectación ganglionar y metástasis a distancia.

La supervivencia a cinco años se modificaba de un 100% y 91% para los estadios pT1 y pT2, hasta un 58% y 25% para los pT3 y pT4.

Los investigadores llegaron también a la conclusión de que se necesitaba una subdivisión del estadio pT3, ya que la supervivencia tenía una clara disminución en los pacientes con afectación de la vena cava, en comparación con los que presentaban afectación de la grasa perirrenal o de la vena renal.

Utilizando la clasificación TNM de 1978 los pacientes eran clasificados de forma deficiente a favor de los estadios pT2 y pT3 y en detrimento de los pT1 y pT4.

En 1987 surgió una nueva clasificación TNM en un intento de evitar la subjetividad en el momento de la clasificación¹⁰⁴ (Tabla 10)

El desarrollo de técnicas de imagen como la ultrasonografía y el TAC, permitieron usar criterios específicos de tamaño a la hora de la clasificación, que resultan mejores que los criterios cualitativos expresados en la clasificación anterior.

Tabla 10: Clasificación TNM de 1987 para el CCR

T1	Tumor menor de 2,5 cm. y limitado al riñón		Nx	No posibilidad para demostrar o descartar afectación ganglionar	Mx	No posibilidad para demostrar o descartar metástasis a distancia
T2	Tumor mayor de 2,5 cm. y limitado al riñón		N0	No afectación de ganglios linfáticos regionales	M0	No metástasis a distancia
T3	a	Afectación de grasa perirrenal o de glándula suprarrenal	N1	Metástasis en único ganglio menor de 2 cm.		
	b	Afectación de vena renal	N2	Metástasis en ganglio único, > 2cm pero < 5 cm., o de varios ganglios de <5cm en conjunto		
	c	Afectación de vena cava infradiafragmática				
T4	a	Afectación por fuera de la fascia de Gerota	N3	Metástasis en ganglio >5cm.	M1	Metástasis a distancia
	b	Afectación de vena supradiafragmática				

Esta nueva clasificación utiliza un punto de corte de 2,5 cm. entre el estadio pT1 y el pT2 en un intento de categorizar los tumores en grupos con valor pronóstico.

El otro gran cambio introducido en 1987 fue la categorización de los ganglios linfáticos afectados según su tamaño, como se puede apreciar en la Tabla 10, no utilizando los

criterios de ipsilateralidad o contralateralidad, que habían demostrado valor pronóstico en la clasificación de 1978.

Hermanek y Schrott¹⁰⁹ aplicaron los criterios de 1978 y los de 1987 a 872 casos y concluyeron que el TNM de 1987 no establecía diferencias de supervivencia estadísticamente significativas entre el estadio pT1 y el pT2. De hecho sólo el 1,3% de los pacientes eran pT1 dado el escaso número de tumores menores de 2,5 cm., por lo que se hacía necesaria una revisión del tamaño tumoral en la clasificación.

Guinan¹¹⁰ y sus colaboradores tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos estadios, estableciendo que el punto de corte en 2,5 cm. no resultaba funcional, ya que las diferencias con significado estadístico empezaban a notarse en puntos de corte de 5 cm. y eran más evidentes en 10 cm. Así pues en una de sus publicaciones proponen un punto de corte en 5 cm.¹¹¹.

Por otra parte, tampoco se encontraron diferencias llamativas en cuanto a supervivencia entre los pN1 y lo pN2.

6.2 DESARROLLO DEL SISTEMA ACTUAL DE ESTADIFICACIÓN DEL CCR¹¹²

En un intento de mejorar la evaluación clínica y el manejo de los pacientes con CCR, la clasificación TNM sufrió una nueva revisión y modificación por la American Joint Comité on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC)^{101, 102} en 1997.

El mayor punto de revisión de este nuevo sistema incluía la reclasificación de los tumores en base al tamaño, afectación ganglionar y afectación venosa renal o de la cava (Tabla 11).

El punto de corte entre los estadios pT1 y pT2 se aumentó desde 2,5 a 7cm para establecer una significación pronóstica significativa entre ambos. La afectación venosa quedó establecida tal y como podemos ver en la tabla. Esta disminución en la importancia concedida a la presencia de trombo tumoral a nivel venoso se debe a la conclusión de que la extensión venosa por sí sola no constituía un factor predictivo adverso en cuanto a supervivencia¹⁰⁷. Así mismo se simplificó la clasificación en cuanto a la afectación ganglionar, en N1 si sólo se afectaba un ganglio y N2 si había afectación de más de un ganglio.

Dados los importantes cambios establecidos en el sistema TNM de clasificación, la AJCC y la UICC patrocinaron unas jornadas de consenso ese mismo año.

Tabla 11 : ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES		
SEGÚN LA CLASIFICACIÓN UICC/TNM DE 1997		
Tumor primario	Tx	No se encuentra tumor primario.
	T1	Tumor limitado al riñón igual o menor de 7 cm.
	T2	Tumor limitado al riñón mayor de 7 cm.
	T3	Tumor que se extiende más allá del riñón pero sin superar la fascia de Gerota.
	T3a	Invade suprarrenal o tejidos perirrenales
	T3b	Invasión macroscópica de vena renal o cava infradiafragmática
	T3c	Invasión macroscópica de la cava supradiafragmática
T4	Tumor atraviesa la fascia de Gerota	
Ganglios linfáticos regionales (hiliares, abdominal es, paraórticos, paracava)		
Nx	No se puede determinar la afectación	
N0	No metástasis ganglionar	
N1	Afectación de un ganglio linfático regional	
N2	Afectación de más de un ganglio linfático regional	
Metástasis a distancia		
Mx	No es posible determinarla	
M0	Ausencia de metástasis	
M1	Metástasis a distancia	

Dado el aumento importante en el punto de corte entre los estadios pT1 y pT2, se estableció una subclasificación en T1a cuando el tumor era de 4 cm. o menos y T1b cuando era > de 4 cm. Así mismo se aclaró que el estadio T3a representaba la afectación

directa de la glándula adrenal y no la metástasis adrenal y/o la afectación de la grasa perirrenal por fuera de la fascia de Gerota y no de otros tejidos perirrenales.

También se le concedió mayor significado patológico a la afectación macroscópica de la vena cava que a la afectación microscópica. Por otra parte se rechazó el consenso de que al menos debían ser analizados de 4 a 8 ganglios linfáticos sin afectación para establecer el estadio N0.

6.3 VALIDACIÓN DEL TNM DE 1997

Como ha ocurrido con todos los sistemas de clasificación, el TNM de 1997 también desató controversias en cuanto a la significación pronóstica, ya que aunque algunos estudios han demostrado un incremento de la significación pronóstica, otros creen que debe volver a ser revisado^{99,113,114}.

El principal punto de desacuerdo es el punto de corte en 7 cm. Así, Javidan⁹⁹, tras aplicar la estadística a una serie de 381 pacientes, comparando la clasificación de 1987 y la de 1997, encontró que en ambas el tamaño era un predictor de supervivencia tan importante como el grado histológico, la necrosis microscópica o la edad y tampoco encontró diferencias significativas entre ambas clasificaciones en cuanto a la modificación del tamaño tumoral. Por este motivo los investigadores concluyeron que el incremento del punto de corte no afectaba de forma importante a los resultados.

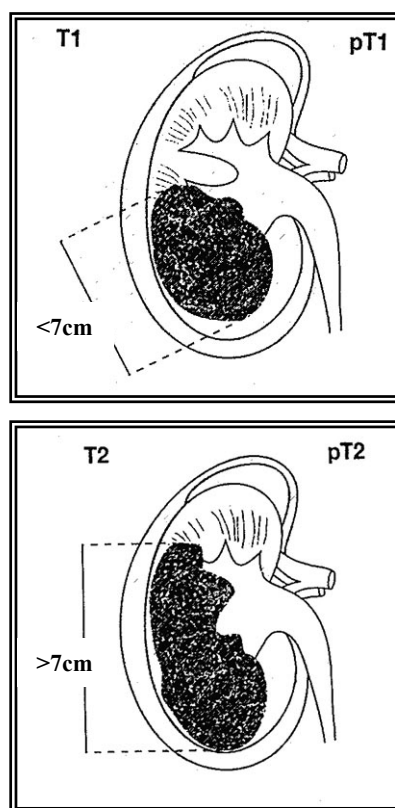


Imagen 8: Representación gráfica de los estadios pT1 y pT2 en la clasificación TNM de 1997

Minervini¹¹⁴ comparó ambos sistemas y sí que encontró una diferencia significativa entre los estadios pT1 y pT2 pero no entre el resto de estadios en cuanto a supervivencia.

No obstante los investigadores concluyeron que el nuevo TNM era mejor porque estratificaba más a los pacientes, como concluyó Gettmann¹¹⁵ en un estudio sobre 641 pacientes. Este mismo estudio estableció que la nueva reclasificación era válida en

cuanto a términos de supervivencia, ya que los pacientes clasificados en pT1 según el nuevo sistema de clasificación propuesto, y los reclasificados en este mismo estadio con el TNM de 1997 presentaban evoluciones similares.

No obstante los investigadores siguieron buscando el punto de corte óptimo para establecer una mayor significación estadística en cuanto al pronóstico vital del CCR concluyendo que el nuevo sistema era válido pero que se hacía necesaria una subdivisión del estadio pT1.

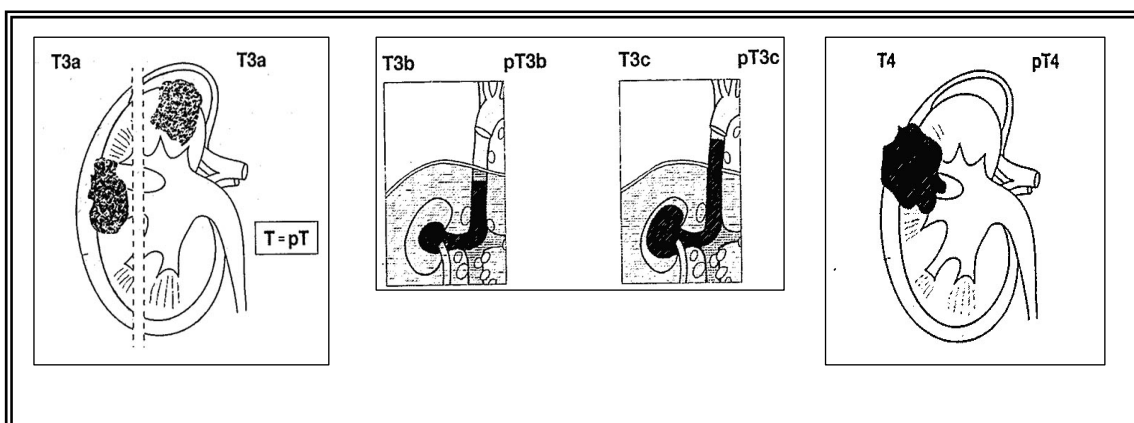


Imagen 9: Representación gráfica de los estadios pT3 y pT4 en el TNM de 1997

Tsui realizó un estudio sobre 643 pacientes en los que halló que el estadio tumoral, la clasificación tumoral según grado y el estado funcional evaluado con el criterio ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) eran los más importantes indicadores pronósticos de supervivencia específica.

Por este motivo los investigadores concluyeron que la clasificación TNM era apropiada ya que se correlacionaba con la supervivencia específica, pero que no obstante sería interesante tener en cuenta otros factores como el estado ECOG y el grado histológico.

Hafez¹¹⁶ y sus colaboradores también defendieron la estratificación del estadio pT1, basándose en un estudio sobre 485 casos tratados con cirugía conservadora. En dicho estudio establecían cuatro grupos:

1. tumores < 2,5 cm.
2. tumores entre 2,5 y 4 cm.
3. tumores entre 4 y 7 cm.
4. tumores > 7 cm.

Se estudió la recurrencia y la supervivencia específica y se comprobó la diferencia estadísticamente significativa de los dos primeros grupos con respecto a los dos segundos. Sin embargo la diferencia no era significativa en los dos primeros entre ellos ni en los dos segundos entre ellos.

Tabla 12: Correspondencia de estadificación Robson- TNM

Estadio I:	T1, N0, M0
Estadio II:	T2, N0, M0
Estadio III:	T1, N1, M0
	T2, N1, M0
	T3, N0-1, M0
Estadio IV:	Todos los T4
	Todos los N2
	Todos los M1

Kinouchi y sus colaboradores¹¹⁷ sobre un total de 204 pacientes con enfermedad órgano confinada, establecieron que el punto de corte más adecuado era 5,5 cm., pero sin embargo no encontraron el grado histológico como un factor significativo en la predicción de supervivencia.

Tras varios estudios, los resultados obtenidos por los investigadores hacían factible reducir el punto de corte hasta los 4,5 cm., y así no sería necesaria la subdivisión del estadio pT1¹¹⁸.

Belldegrun¹¹⁹ realizó un estudio en el que demostró que el tratamiento conservador en el estadio I tanto en la clasificación de 1987 como en la de 1997, era compatible en lesiones de menos de 7 cm., aunque lo ideal era en las de 4 cm.

Como vemos, y al igual que con las clasificaciones previas, EL TNM de 1997 ha sido un predictor significativo en cuanto a pronóstico y supervivencia. No obstante aunque las diferencias de supervivencia entre los estadios I y IV están claramente establecidas, la categorización estadio a estadio sigue siendo problemática.

La evolución en los conocimientos de la historia natural de la enfermedad, las investigaciones sucesivas en cuanto a variación de la supervivencia en dependencia de los estadios tumorales, así como el desarrollo y generalización de las técnicas mínimamente invasivas y la cirugía de preservación renal, determinaron que la AJCC publicara en el año 2002 una nueva revisión de la clasificación TNM, cuyo aspecto más destacado es la subdivisión del estadio T1 en dos en dependencia de que el tamaño tumoral fuera menor de 4 cm. (estadio T1a) o entre 4 y 7 cm. (estadio T1b).

Tabla 13: ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN AJCC/TNM DE 2002			
Tumor primario	Tx	No se encuentra tumor primario.	
	T1	T1a	Tumor limitado al riñón igual o menor de 4 cm.
		T1b	Tumor limitado al riñón >4 cm. y ≤ 7 cm.
	T2	Tumor limitado al riñón mayor de 7 cm.	
	T3	Tumor que se extiende más allá del riñón pero sin superar la fascia de Gerota.	
	T3a	T3a	Invade suprarrenal o tejidos perirrenales
		T3b	Invasión macroscópica de vena renal, o infiltración microscópica de su pared, o invasión de cava infradiafragmática
		T3c	Invasión macroscópica de la cava supradiafragmática o invasión microscópica de su pared
	T4	Tumor atraviesa la fascia de Gerota	
Ganglios linfáticos regionales (hilio, abdomen, paraórticos, paracava)	Nx	No se puede determinar la afectación	
	N0	No metástasis ganglionar	
	N1	Afectación de un ganglio linfático regional	
	N2	Afectación de más de un ganglio linfático regional	
Metástasis a distancia	Mx	No es posible determinarla	
	M0	Ausencia de metástasis	
	M1	Metástasis a distancia	

En la actualidad esta clasificación es la más utilizada a nivel mundial para la estadificación del CCR y es la que vamos a emplear en el desarrollo de esta tesis.

7 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Los tumores epiteliales malignos del riñón se denominaron en un principio hipernefomas, ya que se pensaba que su origen estaba en restos de la glándula suprarrenal. Posteriormente se descubrió que eso no era cierto, y que estas neoplasias derivaban de las células epiteliales de los túbulos renales¹²⁰. No obstante de forma costumbrista en múltiples ocasiones se hace referencia al CCR en forma de hipernefoma.

Tabla 14: Clasificación anatomopatológica de las neoplasias renales en el adulto			
1. <u>Tumores epiteliales</u>		2. <u>Tumores mesenquimales</u>	
Malignos (CCR)	<i>Convencional o células claras</i>	<i>Angiomiolipoma</i>	<i>Tumores vasculares</i>
	<i>Papilar, cromófilo, basófilo o metanéfrico</i>	<i>Lipoma</i>	<i>Otras neoplasias mesenquimales</i>
	<i>Cromóforo</i> - Clásico - Eosinófilo	<i>Liposarcoma</i>	<i>Nefroma quístico</i>
	<i>Carcinoma de los tubos colectores de Bellini</i>	<i>Leiomiomasarcoma</i>	<i>Tumor de células yuxtaglomerulares (reninoma)</i>
	<i>Carcinoma medular</i>	<i>Tumor de células intersticiales renomedular (fibroma medular)</i>	
	<i>CCR inclasificado</i>	<i>Tumor mixto epitelial y estroma del riñón (nefroma mesoblástico del adulto)</i>	
Potencial maligno indeterminado	<i>CCR multilocular quístico</i>	3. <u>Neoplasias</u> -Carcinoide <u>Neuroendocrinas</u> -Otros	
Benignos	<i>Oncocitoma</i>	4. <u>Tumor neuroectodérmico primitivo</u>	
	<i>Adenoma papilar</i>		
	<i>Adenoma metanéfrico embrionario</i>	5. <u>Neoplasias hematológicas: linfoma</u>	
	<i>Adenofibroma metanéfrico nefrogénico</i>	6. <u>Tumores secundarios</u>	

Podemos observar en la Tabla 14, la clasificación que actualmente se maneja para las tumoraciones localizadas a nivel de riñón. En dicha tabla se recogen todos los tumores ordenados por tipos celulares. El objeto de esta tesis son los tumores malignos de origen epitelial, por lo que en este epígrafe nos limitaremos a realizar una descripción anatomopatológica únicamente de las distintas variedades histológicas del CCR y sus peculiaridades.

Esta clasificación de consenso surgió en 1997¹²¹ en una reunión de expertos que se realizó en la Universidad de Heilderberg (Alemania), organizada por Kovacs, y que posteriormente fue refrendada por la clínica Mayo, la American Cancer Society, la Union Internacionale Contre le Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)^{122,123}, y divide a los CCR en cinco tipos histológicos, además del patrón “no clasificado”, donde se incluye la diferenciación sarcomatoide, y el carcinoma multilocular quístico, de potencial maligno indeterminado.

Esta clasificación refrenda que el CCR no es sólo un tumor, sino un grupo heterogéneo de tumores, existiendo una estrecha relación entre los hallazgos morfológicos y los genéticos en la mayoría de ellos, que establecen la diferenciación en los distintos tipos¹²⁴.

A continuación se expone una descripción de las cinco variedades del CCR.

7.1 CARCINOMA RENAL CONVENCIONAL O DE CÉLULAS CLARAS

Es la neoplasia más frecuente de la corteza renal, constituyendo un 70% de todas las neoplasias y un 80-85% de los CCR. Como su nombre indica está constituido por células de citoplasma claro, pero también por células granulares.

Existe una tendencia a sustituir el nombre de células claras por el de CCR convencional, ya que no sólo es el más frecuente, sino que en ocasiones tienen pocas o incluso ninguna célula con citoplasma claro. En contadas situaciones muestra una prominente formación de quistes, que cuando suponen al menos un 75% del tumor se definen como carcinomas renales quísticos de células claras, que suelen ser de bajo grado y se detectan en estadios precoces y suelen curar con la cirugía. En el 5% de las ocasiones muestran un cambio sarcomatoide.

Genéticamente muestran alteraciones del brazo corto del cromosoma 3^{125,126}. Las pérdidas de material genético van desde la pérdida de cromosomas enteros, hasta la pérdida de función de hipermetilación. En los enfermos con la enfermedad de Von Hippel-Lindau¹²⁷ aparece una delección en casi todos los casos, mientras que en los casos esporádicos ocurre en un 60% de los tumores, lo que sugiere la existencia de un gen supresor a ese nivel¹²⁸.



Macroscópicamente suelen ser masas nodulares que protuyen más allá de la corteza renal. No suelen estar encapsulados, aunque en algunas ocasiones muestran una pseudocápsula fibrosa.

Imagen 10: Aspecto macroscópico de un CCR de células claras.

Alguna vez presentan un carácter infiltrativo, y al corte muestran un característico color amarillento debido a los lípidos intracitoplasmáticos. Las tumoraciones de alto grado tienen menor cantidad de lípidos y glucógeno, por lo que su apariencia es más variable, con áreas grisáceas y zonas necróticas o hemorrágicas.

Una característica fundamental de este tipo de tumoraciones, y que no aparece en el resto de los subtipos, es la presencia de una red de vasos capilares sinusoidales muy prominente.

Microscópicamente, (Imagen 11 y 12) las células suelen ser poligonales o cuboides, con volumen variable. Suelen estar constituidos por una mezcla de células claras y células eosinófilas o granulares, siendo estas últimas más frecuentes cuanto más indiferenciado es el tumor¹²⁹.

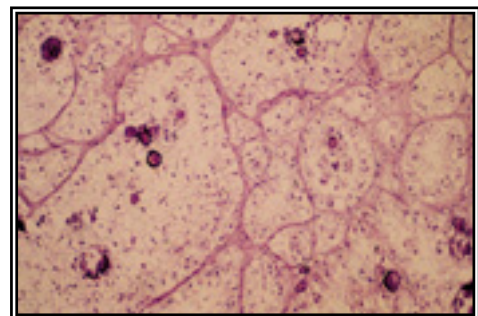
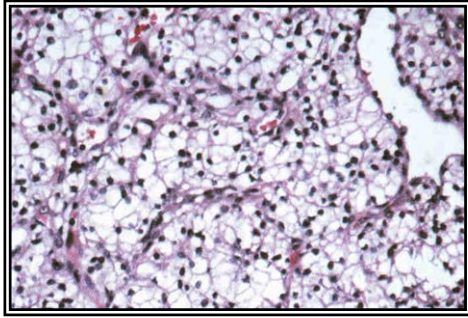


Imagen 11: Imagen microscópica a pocos aumentos de un CCR de células claras (H-E)



Para la valoración de la anaplasia celular se utiliza la gradación de Fuhrman (Tabla 15).

Desde el punto de vista inmunológico el CCR presenta positividad para citoqueratinas¹³⁰, coexpresando vimentina y EMA (anticuerpos antiendomiso)¹³¹, lo que sirve para el

diagnóstico diferencial con otros tumores de células claras como el carcinoma suprarrenal, que expresa citoqueratinas muy débilmente, y es negativo para EMA.

Imagen 12: CCR de células claras. Imagen microscópica (H-E)

7.2 CARCINOMA RENAL PAPILAR O CROMÓFILO

Constituyen el 15% de los CCR, e incluye a la variedad conocida anteriormente como cromófila.

Fueron reconocidos inicialmente como entidad diferente en 1976¹³².

Su diagnóstico citogenético es claro presentando una diferencia clara con respecto al resto de los CCR, ya que muestra un patrón claro de ganancia cromosómica^{133, 134}. Así, se caracteriza por:

- Trisomías de los cromosomas 3, 7, 12, 16,17 y 20¹³⁵.
- Pérdida del cromosoma Y^{136,137}.
- Traslocación del cromosoma X al 1.

Tan características son estas alteraciones genéticas, que su identificación, aunque el tumor no presente un patrón de crecimiento papilar, confirman el diagnóstico del mismo y viceversa.

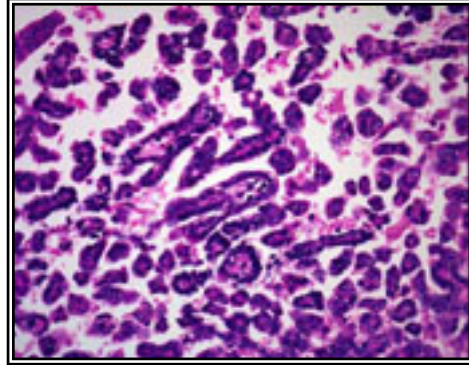
Aunque lo más frecuente es su aparición incidental y unilateralidad, se ha descrito multifocalidad hasta en un 49% de los casos¹³⁸.

Macroscópicamente presentan un aspecto variable, que va desde el color amarillento sin ser ricos en macrófagos espumosos, hasta colores parduscos, ya que pueden presentar zonas hemorrágicas abarcando más de la mitad de la tumoración. Presentan pseudocápsula en menor proporción que los CCR convencionales, aunque suelen

estar confinados a nivel del riñón en casi un 80% de los casos, lo que confiere a esta variedad un mejor pronóstico y supervivencia, lo que se ha visto además independientemente del grado y del estadio al diagnóstico.

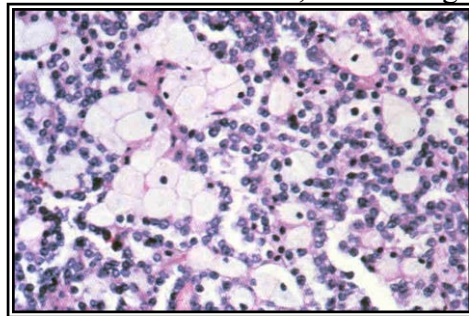
Microscópicamente el tumor (Imagen 13 e Imagen 14), como su nombre indica, presenta un patrón arquitectural de tipo papilar, es decir, un eje conectivo-vascular central, revestido por células epiteliales.

Imagen 13: Visión panorámica al microscopio de un CCR de tipo papilar o cromófilo.



Sin embargo esta situación crea grandes controversias, ya que aunque de modo no predominante el tumor puede presentar otros patrones de crecimiento distintos, como el trabecular, sólido o glomeruloide, siendo lo más frecuente una combinación de los mismos^{132,139}. Varios autores han establecido los distintos porcentajes de patrón papilar que la tumoración debía presentar para ser clasificada como tal, sin embargo y como se ha citado anteriormente, la similitud citogenética de todos los componentes, permite una clasificación más exacta.

Imagen 14: Patrón arquitectural formando papilas de un CCR de tipo papilar.



Las células pueden ser cuboides o columnares, lo que ha llevado a algunos autores a diferenciar entre dos subtipos, el 1 con células cuboides, que tendría mejor pronóstico que el 2 con células columnares^{140,141}.

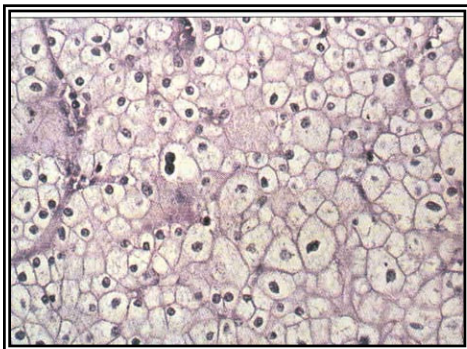
El citoplasma puede presentar eosinofilia, basofilia o anfofilia generalmente mezcladas, y las características nucleares son también muy variables.

7.3 **CARCINOMA RENAL CROMÓFOBO**

Variante descrita en 1985¹⁴², constituyen entre un 6 y un 11% de todos los CCR¹⁴³.

Su aspecto macroscópico es muy definitorio, pudiendo alcanzar gran tamaño, ya que son tumores de aspecto lobulado, carecen de cápsula y presentan una tonalidad marrón clara bastante homogénea con la presencia en algunas ocasiones de cicatriz central. Son raras las formaciones quísticas, las áreas de hemorragia y necrosis, y la multifocalidad.

Se cree que su origen está en las células intercalares de la corteza renal al igual que el oncocitoma, con el que algunos autores creen que está relacionado.



Genéticamente se caracteriza por pérdida de múltiples cromosomas a veces combinadas (1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, Y)¹⁴⁴.

Imagen 15. Típico patrón microscópico en mosaico de un CCR de la variedad cromófoba (H-E)

Tiene mejor pronóstico que el CCR de células claras de citoplasma eosinófilo, con el que hay que diferenciarlo.

Histológicamente presenta dos variantes:

7.3.1 **Variante clásica o típica**

Se caracteriza por:

- Patrón predominante sólido, aunque puede mostrar mezcla de los mismos.
- Puede tener áreas con diferenciación sarcomatoide, lo que le confiere peor pronóstico.
- Células grandes redondas o poligonales de bordes bien definidos con citoplasma basófilo claro o antófilo, a veces mezcladas con otras de menor tamaño (mosaico, Imagen 15).

- Presencia de halos perinucleares con desplazamiento de organelas a la periferia.
- Núcleos hipercromáticos y aberrantes, y a veces dobles.
- A veces atipia focal. Actividad mitótica baja.
- Microvesículas citoplasmáticas¹⁴⁵ (específico de esta tumoración)
- Inmunorreactividad para EMA y queratinas de bajo peso molecular.

7.3.2 Variante eosinófila

Se caracteriza por:

- Abundante citoplasma granular eosinófilo.
- Células de menor tamaño con tendencia a formar estructuras tubulares.
- Microvesículas y citoplasmáticas y abundantes mitocondrias.

7.4 CARCINOMA DE TUBOS COLECTORES DE BELLINI

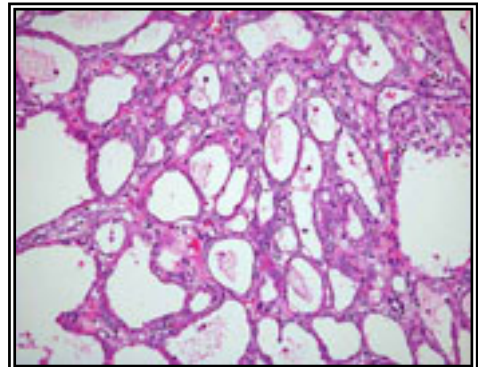
Presenta un perfil inmunohistoquímico superponible al del CCR medular y a los tumores transicionales, lo que puede plantear en ocasiones dificultades en el diagnóstico diferencial. Así expresa como marcadores:

- CEA positivo.
- Aglutinina *Ulex europaeus* positiva¹⁴⁶.
- Citoqueratinas 34βE12, CK19 y CK7 positivas.
- Expresión moderada de vimentina.

Esta entidad fue reconocida en 1986¹⁴⁷, constituyen aproximadamente un 1% de todas las piezas de nefrectomía por tumor y su origen son las células epiteliales de revestimiento de los tubos colectores de la médula renal.

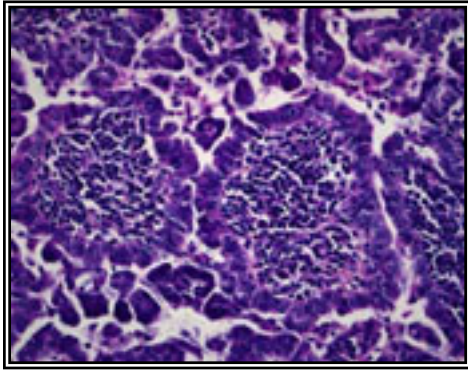
Son tumores de comportamiento muy agresivo presentando de forma muy frecuente metástasis al diagnóstico (hasta en un 50% de los casos).

Imagen 16: Imagen panorámica en H-E, de CCR de tubos colectores de Bellini.



Desde el punto de vista macroscópico no son tumores bien delimitados presentando una tendencia a la infiltración desde la médula renal hacia la corteza y el hilio.

Microscópicamente se caracteriza por una reacción estromal con mucha fibrosis y con gran cantidad de células inflamatorias, como neutrófilos y linfocitos, y la



presencia de nidos de células tumorales con núcleos atípicos y nucleolos de gran tamaño (células en tachuela), que constituyen estructuras ductales, tubulares y papilares¹⁴⁸(Imagen 16 e Imagen 17).

Imagen 17: Detalle microscópico de las formaciones tubulares en un CCR de Bellini

Existe una variedad con un pronóstico significativamente mejor que se caracteriza por presentar un menor grado de atipia nuclear¹⁴⁷. Esta variedad tiene como característica la aparición, en las zonas medulares adyacentes al tumor, de túbulos displásicos.

Genéticamente se han descrito monosomías de los cromosomas 1, 6, 14, 15 y 22, y pérdida de heterocigosidad en 1q¹⁴⁹.

7.5 CARCINOMA MEDULAR

Con características inmunohistoquímicas completamente superponibles a los CCR de conductos colectores y los tumores transicionales de alto grado, se cree que esta variedad deriva de las porciones más distales de los túbulos colectores, siendo considerado por algunos autores como una variedad agresiva de los tumores de Bellini.

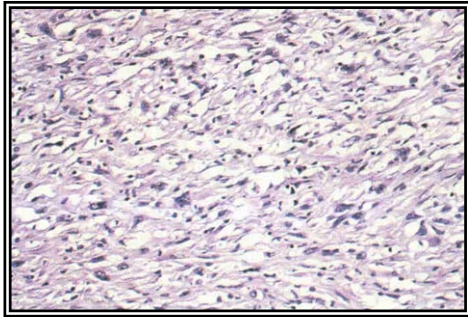
Esta variedad se describió en 1995 en descendientes de familias afroamericanas, la mayoría de ellos enfermos o portadores de anemia de células falciformes.

Desde el punto de vista genético suelen presentar monosomía del cromosoma 11¹⁵⁰, donde se localiza el gen de la hemoglobina, lo que justifica la asociación a la anemia de células falciformes.

Histológicamente forma túbulos dispuestos de formas irregulares o distribuidas en nidos separados por estroma con gran cantidad de neutrófilos.

7.6 CARCINOMA RENAL NO CLASIFICADO

Constituyen un 6-7% de todos los CCR. Supondría un “cajón de sastre”, en el que se agrupan un 6% de CCR, que o bien por su patrón arquitectural o características genéticas, o por la presencia de mezcla de distintos patrones, no se pueden clasificar dentro de ninguna de las variedades antes descritas. Dentro de este grupo se incluye también el CCR con diferenciación sarcomatoide (Imagen 18), en el que no se



pueden identificar estructuras epiteliales, y tumores productores de mucina o con mezcla de estructuras epiteliales y estromales.

Imagen 18: Patrón microscópico sarcomatoide de un CCR (H-E)

7.7 CCR MULTILOCULAR QUÍSTICO

Es una tumoración de potencial maligno indeterminado. Consiste en una variante quística (>75% de zona quística), del CCR de células claras o convencional (del 3 al 6%)¹⁵¹.

Estructuralmente son masas con pseudocápsulas fibrosas que los separan del parénquima sano. Están constituidos por masas quísticas separadas entre sí por tabiques conectivos revestidos por una o más capas de células tumorales con muy bajo grado de atipia. El contenido de los quistes es seroso o hemático. Los tabiques a veces pueden presentar proyecciones papilares o incluso en algunas zonas no existir recubrimiento epitelial¹⁴⁸. No deben existir nunca masas sólidas.

Todos los casos descritos no han presentado progresión, pero sería necesario más estudios para poder establecer más claramente el potencial de este tipo de tumoraciones¹⁴⁸.

7.8 GRADO HISTOPATOLÓGICO

Dentro de este apartado dedicado a las características anatomopatológicas del CCR, hemos descrito las distintas variantes del mismo, con sus particularidades morfológicas, estructurales y genéticas. De la misma manera, hemos podido comprobar que hay variantes anatomopatológicas que presentan un mejor pronóstico una mayor supervivencia cáncer específica.

Conjuntamente con el tipo anatomopatológico, el estudio microscópico de estas tumoraciones nos revela toda una serie de datos que resultan importantes a la hora de establecer un pronóstico de la enfermedad. Entre ellos podemos citar la invasión tumoral más allá de la unidad renal, la afectación ganglionar macro o microscópica,

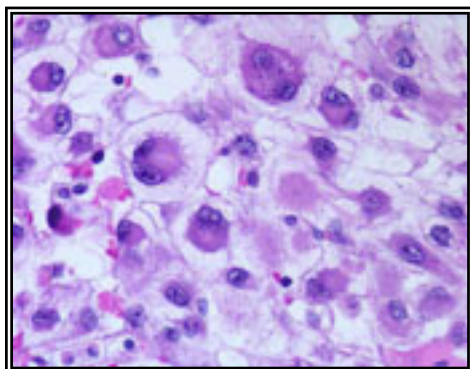
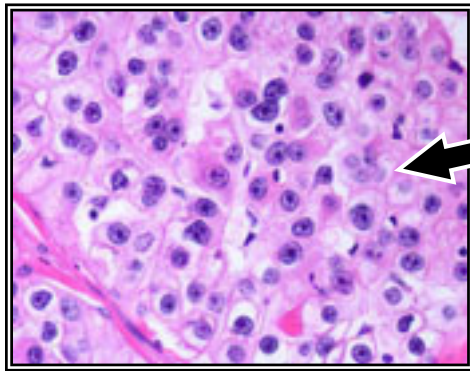
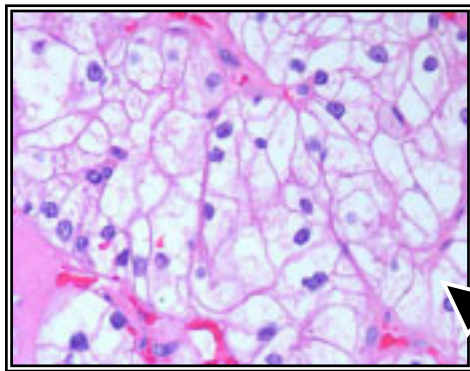


Tabla 15: SISTEMA DE GRADUACIÓN DE FUHRMAN	
GRADO	CARACTERÍSTICAS
1	Núcleos redondeados(10µm), nucleolos anodinos o ausentes
2	Núcleos ligeramente irregulares(15µm), nucleolos fácilmente identificables
3	Núcleos muy irregulares(20µm), nucleolos grandes y prominentes
4	Núcleos aberrantes y multilobulados (>20µm), nucleolos prominentes

la invasión de la vía urinaria, la presencia de trombos tumorales en la vena renal o cava, o la invasión tumoral directa de su pared.

Imagen 19: Preparaciones microscópicas (H-E), en la que se observan las características nucleares descritas en la Tabla 15.

Sin embargo uno de los factores que influyen de forma decisiva en la progresión de la enfermedad después, del estadio, es el grado de diferenciación tumoral^{152,153}. Al igual que en todas las tumoraciones, las células que originan el proceso neofornativo pueden presentar unas características morfológicas más o menos parecidas a las del tejido normal.

Este grado de mayor o menor diferenciación determina una mayor o menor agresividad tumoral. Así los tumores más indiferenciados suelen presentar una actividad mitótica más intensa y desordenada con un crecimiento más rápido y más agresivo.

En el CCR existe una escala de graduación de este grado de diferenciación tumoral que se conoce como sistema de graduación de Fuhrman¹⁵⁴ y que podemos ver en el esquema constituido por la Tabla 15 y la Imagen 19.

A pesar de que el grado de Fuhrman es el más utilizado, se han propuesto otros sistemas de clasificación atendiendo a la variabilidad nuclear, citoplasmática y arquitectural^{155,156}, dado que ninguno de ellos es totalmente ideal en cuanto a su reproducibilidad y variabilidad interobservador.

Las controversias que plantea este sistema de clasificación son las siguientes:

- Es un método laborioso ya que obliga a realizar mediciones del tamaño nuclear.
- Presenta una alta variabilidad interobservador al existir cuatro categorías¹⁵⁷.
- Posibilidad de agrupar las dos primeras categorías en una sola¹⁵⁸.
- Falta de consenso sobre el significado pronóstico de los distintos grados ni de los puntos de corte con significación pronóstica¹⁵⁶.
- Variabilidad según los diferentes protocolos de fijación de los tejidos y por la mala fijación de los mismos haciendo que desaparezca el nucleolo.

En este sistema se utiliza el grado nuclear más alto para clasificar el tumor. El problema surge cuando en una misma tumoración existen varios grados nucleares, ya que no existe una definición clara de la cantidad de células de mayor grado que son necesarias para clasificar el tumor en el grado superior^{156,158}.

Para concluir diremos que mientras que en el CCR de células claras el grado de Fuhrman se correlaciona bien con el estadio y la supervivencia estableciendo grupos pronósticos, en el tipo papilar existe controversia, ya que más del 75% son grado 2¹⁵⁹. En la variante cromófoba algunos autores rechazan la graduación, mientras que otros creen que debe establecerse en todas las variedades. El CCR de ductos colectores o Bellini es generalmente de alto grado y con un pronóstico nefasto, aunque sin embargo, en los casos descritos de bajo grado el pronóstico suele ser bueno, por lo que puede ser interesante establecer la gradación nuclear^{160,161}.

8 TRATAMIENTO

El único tratamiento en el momento actual realmente eficaz del CCR con fines curativos es la cirugía. El objetivo fundamental de la misma consiste en la extirpación completa de la tumoración renal con un margen quirúrgico apropiado de seguridad.

Este tratamiento quirúrgico presenta distintas variedades como son:

- La nefrectomía radical convencional por cirugía abierta.
- La cirugía radical laparoscópica.
- La cirugía de preservación renal (convencional o laparoscópica), que incluye la nefrectomía parcial y la tumorectomía.
- Técnicas mínimamente invasivas, de tratamiento no radical.
- Embolización arterial.

Si revisamos las publicaciones podemos comprobar que son escasos los estudios prospectivos randomizados y homogéneos comparando las distintas técnicas, lo que crea gran controversia y la aparición de detractores de unas y otras.

En la actualidad puede observarse una clara tendencia hacia la menor “agresividad posible” a la hora de los tratamientos quirúrgicos. En el CCR, la aplicación de estas técnicas poco invasivas está siendo posible por varios motivos:

- Desarrollo y generalización del uso de pruebas diagnósticas por la imagen, que permiten un diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad y en estadios potencialmente curables, con volúmenes tumorales más pequeños que permiten la realización de técnicas de preservación renal.
- Desarrollo técnico y generalización de técnicas como la laparoscópica, que apoyadas en un menor volumen tumoral y en una mayor habilidad quirúrgica, permiten la realización de cirugías mínimamente invasivas, con menor morbilidad y acortando las estancias hospitalarias.
- Mayor esperanza de vida de la población, lo que nos obliga a ser más “ahorradores” de la función renal por lo que pueda ocurrir en el futuro.

- Ha quedado demostrado que en tumoraciones de bajo estadio y bajo grado los resultados de la cirugía parcial son superponibles a los de la cirugía radical.

8.1 NEFRECTOMÍA RADICAL

Los principios básicos de la cirugía oncológica son la radicalidad y la asepsia neoplásica. Se entiende por nefrectomía radical la exéresis del riñón tumoral rodeado de la grasa perirrenal, incluida la fascia de Gerota, la suprarrenal homolateral y los ganglios linfáticos hasta el punto de corte de los vasos renales.

En cuanto a la exéresis o no de la glándula suprarrenal ipsilateral existe gran controversia. Así se ha demostrado afectación suprarrenal ipsilateral en el 19% de las autopsias de los pacientes con CCR, y afectación en un 11% de los casos de la contralateral. Además se ha visto una afectación de la glándula suprarrenal en las piezas de nefrectomía de un 4.3%. Hoy en día se recomienda realizar adrenalectomía en caso de¹⁶²:

- Estadio avanzado
- Tumor de polo superior
- Multifocalidad
- Trombo en la vena renal
- Evidencia de afectación radiológica

Fuera de estas situaciones se ha comprobado que el riesgo de afectación adrenal es muy bajo¹⁶².

A la hora de plantear este tipo de cirugía hay que realizar una individualización de cada caso, ya que hay que tener en cuenta multitud de factores como son la localización y el tamaño tumoral, afectación de estructuras u órganos vecinos, sospecha de afectación ganglionar o vascular, etc., ya que hay que tener en cuenta que muy pocas veces son las dificultades técnicas las que van a contraindicar la cirugía. El grado de afectación del paciente y el estadio tumoral son los que deben promover o contraindicar la misma.

En cuanto a la asepsia neoplásica, debemos decir que este término hace referencia a la pretensión de evitar la diseminación de las células neoplásicas al manipular el

tumor durante la nefrectomía. Por ese motivo la literatura recomienda ampliamente la ligadura precoz del pedículo vascular antes de manipular el órgano, sin embargo no hay ningún estudio contrastado que nos permita aseverar esto. No obstante la mayor capacidad de controlar un posible sangrado del pedículo hace recomendable una ligadura precoz.

8.1.1 Vías de abordaje

El riñón es un órgano retroperitoneal situado en la fosa lumbar con amplias relaciones tóraco-abdominales, permitiendo gran variedad de abordajes tanto por vía anterior (transperitoneales), como por acceso lumbar (retroperitoneales) o por abordajes combinados como el tóraco - abdominal. A continuación se exponen de forma resumida los distintos tipos de abordajes, ventajas e inconvenientes:

- **Abordaje lumbar (lumbotomía)**

Es la vía quirúrgica urológica por excelencia, y la de elección para los abordajes renales por causas no oncológicas.

- No es la vía más adecuada para un acceso rápido al pedículo.
- En muchas ocasiones requiere la resección de la última costilla para tener una mejor exposición renal.
- En tumores de polo superior puede resultar complicado el control de la masa tumoral y de la glándula suprarrenal.
- Como ventaja no precisa de la apertura del peritoneo ni de la movilización de las asas intestinales existiendo menos riesgo de lesiones intestinales y de íleo paralítico en el postoperatorio.
- La exéresis del riñón debe realizarse extrafascial, es decir, evitando la apertura de la fascia de Gerota.
- Su indicación más oportuna sería la de los tumores de pequeño tamaño mesorrenales o de polo inferior, y es la vía de abordaje de elección en la cirugía conservadora.

- ***Abordaje abdominal anterior***

Por vía anterior existen multitud de variantes en cuanto a la incisión, que pueden ir desde una incisión subcostal anterior de tipo Chevrón, pasando por una laparotomía media o una incisión oblicua.

- Como ventajas presenta: un rápido control del pedículo con mínima manipulación tumoral y disminuyendo el riesgo de sangrado y la posibilidad de realizar una exploración de la cavidad abdominal, lo que nos permitirá por ejemplo la identificación de metástasis hepáticas.
- Como inconvenientes presenta la necesidad de apertura del peritoneo con el riesgo consecuente de lesiones digestivas, íleo paralítico en el postoperatorio, y el riesgo de adherencias posquirúrgicas, así como el de herniaciones de la herida.
- El abordaje subcostal presenta menor riesgo de herniaciones, menor riesgo de lesión esplénica en los tumores de riñón izquierdo y la posibilidad de ampliación de la herida en el otro sentido. Como complicaciones específicas presenta la hipoestesia abdominal por la sección de las ramas anteriores de los nervios intercostales.
- El abordaje por laparotomía xifoumbilical es más rápido, menos traumático, pero con más incidencia de herniaciones de la herida y con peor campo de exposición.

- ***Abordaje tóraco-abdominal***

Se trata de una vía de abordaje combinada, en la que la incisión se prolonga desde la línea media axilar siguiendo el espacio entre la 9ª y la 10ª costilla y continuándose con una laparotomía media hasta nivel umbilical.

- Su indicación fundamental son los grandes tumores de polo superior, sobre todo en pacientes obesos, con dificultades para la exposición quirúrgica.
- Se trata de una incisión muy amplia que compromete muchas estructuras, siendo más dolorosa y más laboriosa tanto en su realización y cierre como en

la recuperación del paciente.

- A las complicaciones de la incisión de la laparotomía hay que añadir las de la apertura de la cavidad torácica y sección del diafragma, lo que provoca un neumotórax quirúrgico que requerirá de un drenaje pleural y que lleva asociada una no despreciable morbilidad.

Por último referirnos que en los pacientes con afectación por trombo tumoral supradiafragmático, se requieren incisiones muy amplias combinadas, como puede ser un Chevron con esternotomía o bien una laparotomía media xifumbilical prolongada con esternotomía.

8.1.2 Nefrectomía derecha

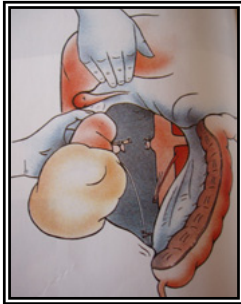
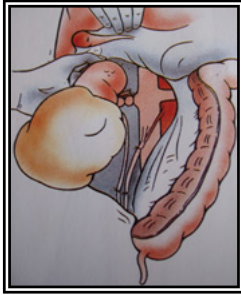
Siguiendo un abordaje por vía anterior, y una vez abierta la cavidad abdominal, se realiza una maniobra de decolación mediante la apertura de la reflexión parietocólica del peritoneo. Dicha apertura se prolonga desde el ciego hasta el ángulo hepático. Se procede a la exposición de la vena cava mediante la medialización del colon y del duodeno con la conocida maniobra de Kocher.

Otra variedad consiste en abordar los vasos renales a través de una incisión del peritoneo paralela a la 2ª porción del duodeno antes de decolar. Hay que ser muy cuidadosos en la movilización del duodeno para evitar lesiones del mismo que nos obligarían a su sutura y reparación.

Una vez que tenemos expuesta la cara anterior de la cava inferior se procede a la disección de la vena y la arteria renal. La arteria se localiza más posterior que la vena y generalmente más inferior. Aunque la recomendación siempre es la de ligar la arteria renal antes que la vena, ya que disminuye la congestión del riñón y el sangrado, en caso de necesidad por mala exposición del campo se puede ligar antes la vena, seccionarla y así acceder a la arteria con mayor facilidad.



Imagen 20: Decolación mediante la apertura de la reflexión parietocólica a lo largo de la línea de Toldt.



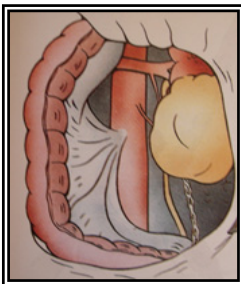
Del mismo modo, la arteria puede ser identificada en el surco interaortocava en el caso de presentar dificultades para identificarla lateralmente a la cava.

En el lado derecho la vena renal es más corta por su proximidad a la vena cava, por lo que en algunas situaciones puede ser necesaria la colocación de una pinza de Satinsky en la cava y luego suturar el defecto con material irreabsorbible. Siempre hay que tener presente la posibilidad de existencia de más de una vena renal con desembocadura directa a la cava, o bien la existencia de arterias renales polares.

Imagen 21: Identificación y ligadura de la arteria y vena renal y exéresis en bloque de la pieza de nefrectomía.

Una vez ligados la vena y la arteria, se procede a la disección completa del riñón por fuera de la fascia de Gerota, luxándolo primero de un polo y luego del otro. Según se van liberando las adherencias se procede a la ligadura y sección del uréter, coagulación de puntos sangrantes, y de la glándula suprarrenal con ligadura o clipaje de su vascularización.

8.1.3 Nefrectomía izquierda



La ligadura arterial y venosa, así como la disección extrafascial del riñón, ligadura del uréter y la exéresis de la glándula suprarrenal son en todo igual al lado derecho.

Imagen 22: Exposición de fosa renal vasos renales mediante incisión paracólica izquierda.

Las diferencias residen en que:

- Hay que tener especial cuidado en no dañar el bazo, lo que complicaría la cirugía con la realización de una esplenectomía.
- En este lado la vena renal es larga y pasa por encima de la aorta, por lo que no suele presentar problemas por brevedad de la misma.

- El acceso a los grandes vasos puede realizarse mediante:
 - Identificación del pedículo vascular a nivel del ángulo de Treitz.
 - Apertura del repliegue peritoneal parietocólico izquierdo desde sigma hasta el ángulo esplénico, rechazando el colon descendente en sentido medial.
 - O bien mediante la liberación del epiplón mayor desde el colon transverso y ángulo esplénico rechazando el mismo junto al estómago y páncreas en sentido craneal, a la vez que desplazamos el intestino grueso en sentido caudal.

8.1.4 Linfadenectomía retroperitoneal

El riñón presenta un plexo linfático superficial y otro profundo, disponiéndose los linfáticos en tres grupos con respecto al hilio vascular: anterior, posterior y medio.

En el lado derecho el grupo anterior desemboca en los ganglios precavos e interaortocavos, el posterior en los retrocavos e interaortocavos, escapando algunos a través del diafragma llegando al conducto torácico, y el grupo medio se une a los dos anteriores.

En el lado izquierdo la distribución es similar siendo los ganglios preaórticos y retroaórticos las zonas más comunes de drenaje¹⁶³.

Cuando se habla de linfadenectomía hay que diferenciar entre la hiliar, que comprende la exéresis de los ganglios que se encuentran junto a los vasos renales, y que por lo tanto se incluye en la pieza de nefrectomía radical, y por otro lado la linfadenectomía regional, que comprende la exéresis de las cadenas paracava en el lado derecho, y paraórtica en el lado izquierdo. Además existe la linfadenectomía retroperitoneal ampliada que incluye las cadenas ganglionares pre, retro y lateroaórticas desde el diafragma hasta la bifurcación aórtica en tumores izquierdos y las pre, retro e interaortocavas en las derechas¹⁶⁴.

La realización de la linfadenectomía de manera rutinaria como complemento de la nefrectomía radical es un tema muy debatido. El CCR presenta una serie de características que determinan que la linfadenectomía presente un papel terapéutico:

- La frecuencia de diseminación linfática y hematológica es la misma, lo que hace que la mayor parte de pacientes con diseminación linfática desarrollen a corto plazo metástasis a distancia.
- El drenaje linfático, como hemos visto, es amplio y variable, pudiendo estar afectado en cualquier parte del retroperitoneo.
- Muchos pacientes sin metástasis ganglionares desarrollan metástasis a distancia.

Por estos motivos la realización de la linfadenectomía no ha demostrado un aumento de la supervivencia, siendo su papel controvertido. No obstante hay autores que opinan que es necesaria para mejorar la supervivencia¹⁶⁵.

En la afectación ganglionar microscópica parece que sí puede ser eficaz la linfadenectomía, ya que los pacientes con pN0 presentaban una supervivencia del 74% a los 5 años al ser tratados con nefrectomía radical y linfadenectomía, mientras que la supervivencia de los tumores no estudiados correctamente (pNx) y no tratados con linfadenectomía era de un 61%¹⁶⁶.

Otro punto de discusión, y que necesitará de estudios prospectivos randomizados, es el de la extensión de la linfadenectomía en el caso de realizarla.

8.1.5 Invasión venosa

En el pasado, la afectación por trombo tumoral de la vena cava se consideraba como un factor de pronóstico ominoso, sin embargo hoy se sabe que la supervivencia está más influenciada por el estadio tumoral y el grado histológico de la tumoración que por la presencia del trombo^{167,168}. No obstante sí que se considera de mal pronóstico la invasión tumoral de la pared de la vena.

La vena cava presenta invasión por trombo tumoral en un 4-19%, y en un 14% de estos casos el trombo alcanza la aurícula derecha. Por este motivo es de vital importancia el diagnóstico, primero de invasión o no venosa, y en segundo lugar, el grado de afectación, para plantear la vía de abordaje quirúrgico y estrategia a seguir. El TAC y la RNM se hacen esenciales en el diagnóstico (Imagen 5, Diagnóstico).

Algunos autores consideran incluso necesaria la arteriografía para facilitar el planteamiento quirúrgico¹⁶⁹, e incluso la embolización en casos de hipervascularización.

De forma somera vamos a describir la técnica quirúrgica en las distintas situaciones de afectación venosa:

- **Afectación de vena renal**

Al igual que en todas las nefrectomías radicales el primer paso será la ligadura de la arteria renal. Posteriormente se realizará una movilización del riñón para conseguir una exposición adecuada de la vena renal y de la mayor porción posible de la vena cava. En este momento se coloca un clamp venoso de tipo Satinsky en la zona del ostium de la vena renal, cavotomía y extracción del trombo que se insinúa desde la vena renal. Se finaliza la intervención con el cierre de la cavotomía mediante sutura continua con material irreabsorbible.

- **Afectación de vena cava infrahepática**

Es necesaria una correcta exposición de la vena cava en una extensión suficiente que nos permita controlar toda la longitud del trombo y la colocación de un clamp proximal y uno distal en la cava. También es necesaria la disección de la vena renal contralateral para tenerla controlada evitando así dañarla. En la cirugía es necesaria la ligadura de la vena suprarrenal derecha así como algunas venas lumbares. Tras el clampaje proximal y distal se procede a la cavotomía y la extracción del trombo tumoral. La intervención se finaliza con el cierre de la cavotomía con sutura continua de material irreabsorbible.

- **Afectación de cava suprahepática infradiafragmática**

Precisa de una correcta movilización del hígado y exposición de la vena cava prácticamente en su totalidad, ya que se deberá clampar en su trayecto inmediatamente por debajo del diafragma. En estos casos se debería contar con la posibilidad de utilizar la circulación extracorpórea con cavectomía y derivación venosa del riñón contralateral, en el caso de que se presuponga complejidad en la extracción del trombo.

- **Afectación de aurícula derecha**

Es necesaria la colaboración con un equipo de cirugía cardíaca, ya que precisa de circulación extracorpórea¹⁷⁰.

Puede realizarse un puenteado cardiopulmonar sin paro cardiaco o bien una hipotermia profunda con paro circulatorio total.

En el primer caso se realiza una hipotermia, canulación de la cava superior, paso de la sangre por una bomba de oxígeno y devolución de la misma a presión a la aorta. Al no haber parada cardiaca el riesgo de sangrado es mayor.

En el segundo caso se debe descender la temperatura hasta 15-18° C con paro circulatorio total, trabajando por lo tanto en un campo exangüe, con un límite de seguridad de 20 minutos. Como inconvenientes de esta cirugía tenemos los daños cerebrales por el paro cardiaco o por calentamiento demasiado rápido, y las hemorragias posthipotermia. Durante esta cirugía es necesario una heparinización total del paciente y posterior reversión una vez finalizada la cirugía.

8.2 CIRUGÍA DE PRESERVACIÓN RENAL

8.2.1 Indicaciones y controversias

La tendencia cada vez más extendida a minimizar el daño quirúrgico ha llevado al desarrollo de técnicas conservadoras de tratamiento del CCR. Estas técnicas lo que pretenden es la erradicación de la patología tumoral con conservación de porción sana del riñón, de la irrigación y de la vía urinaria.

Tabla 16: Indicaciones de la cirugía de preservación renal	
Imperativas	Electivas
CCR BILATERAL	CCR ÚNICO, PEQUEÑO, EXTIRPABLE CON RIÑÓN CONTRALATERAL SANO
CCR EN RIÑÓN ÚNICO	
CCR CON RIÑÓN CONTRALATERAL PATOLÓGICO	

Este tipo de cirugía resulta eficaz en el tratamiento de los CCR localizados, cuando es necesario conservar parénquima renal funcionante.

Así tenemos como indicaciones imperativas o absolutas de este tipo de cirugía, aquellas situaciones en las que el paciente quedaría anéfrico tras la cirugía requiriendo por lo tanto diálisis, como son la afectación tumoral bilateral, o la afectación de un riñón único, anatómico o funcional. En estas indicaciones cabe

añadir aquellas situaciones en las que el riñón contralateral presenta una patología no tumoral que hace presuponer una merma de la función renal a corto o medio plazo, tales como la existencia de reflujo, estenosis de la arteria renal, riñón de pequeño tamaño, enfermedad litiásica, diabetes, etc.

Por otro parte, y no sin alto grado de controversia, se encontraría la indicación electiva de cirugía conservadora, en tumores que por su pequeño tamaño y localización adecuada, permiten su exéresis con conservación del resto del parénquima.

El mayor punto de discusión en cuanto a la cirugía conservadora, sobre todo cuando es electiva, es el riesgo de recidiva local que presenta esta tumoración, y que oscila según las series entre el 0 y el 10%¹⁷¹. Esta recidiva puede ser debida a:

- la resección inadvertidamente incompleta.
- a la afectación multifocal del riñón (en un 6-25%¹⁷²).
- a la existencia de un foco metastático.
- a la existencia de un nuevo tumor primario.

Por este motivo existe la discusión de la mayor conveniencia de la nefrectomía parcial frente a la tumorectomía, ya que algunos autores encuentran invasión de la pseudocápsula tumoral entre un 27-37%¹⁷³. Sin embargo otras publicaciones no encuentran diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto a la recurrencia ni a la supervivencia cáncer específica¹⁷⁴.

El origen de la multifocalidad no está claro y parece ser que no es igual en todos los casos, dependiendo de factores como la histología, grado de diferenciación y estadio tumoral¹⁷⁵.

El otro punto fundamental de la controversia es el tamaño tumoral máximo para plantear la cirugía conservadora electiva. En la mayoría de los estudios se ha cifrado en 4 cm. como límite^{176,177} ya que se ha observado un menor índice de recidiva tanto local como a distancia. Algunas series establecen un mayor riesgo de recidiva local a mayor tamaño tumoral, sin embargo otras lo que encuentran es una mayor incidencia de metástasis a distancia.

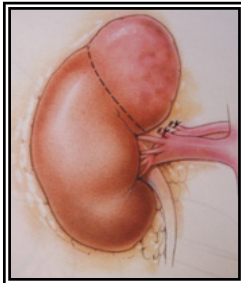
Los 4 cm. de tamaño máximo han llevado incluso a que se modificara la clasificación TNM del CCR, dividiendo el T1 en T1a, tumores ≤ 4 cm Y T1b, tumores >4 cm y <7 cm.

La primera cirugía de preservación renal fue realizada por Vermooten¹⁷⁸ en 1950.

Existen distintas técnicas quirúrgicas^{179,180} para la realización de cirugía de preservación renal como son:

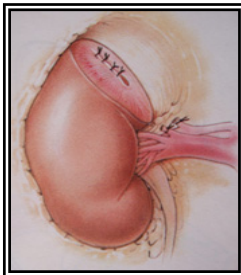
8.2.2 *Enucleación simple*

Consiste en la incisión circunferencial de la lesión tumoral, y como su nombre indica, enucleación roma de la misma por el plano entre la pseudocápsula tumoral y el tejido sano circundante. El defecto puede rellenarse con grasa autóloga o con



fibrinas sintéticas, suturándose los bordes del parénquima.

Como ventajas presenta una máxima conservación de parénquima renal, por lo que es la técnica de elección en tumoraciones múltiples como las que aparecen en los CCR de tipo familiar (Von- Hippel -Lindau).



Como inconvenientes es frecuente la invasión tumoral microscópica más allá de la pseudocápsula¹⁸¹.

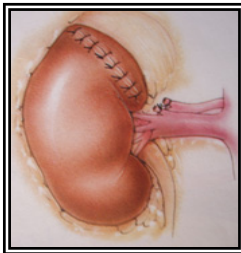


Imagen 23: Esquema quirúrgico de la resección polar segmentaria. (La resección transversa mayor descrita más adelante sería similar pero sin la existencia de un vaso polar)

8.2.3 *Nefrectomía polar segmentaria, con irrigación arterial propia*

Consiste en la extirpación completa de un polo renal, superior o inferior, en el cual se encuentra localizada la tumoración, previa constatación de la existencia de una arteria polar segmentaria que irriga a dicho polo.

En la cirugía primeramente se identifica la arteria segmentaria y se liga.

El límite de la resección vendrá determinado por el área de isquemia, que debe albergar a toda la tumoración con un límite de seguridad.

Para una mejor delimitación se puede inyectar azul de metileno a través del muñón ligado.

Se realiza entonces la exéresis de la porción renal correspondiente. Posteriormente se cierra la vía urinaria con material reabsorbible, se dan puntos hemostáticos y se cierra el defecto con puntos de aproximación, ayudándonos de grasa autóloga o de gasas hemostáticas.

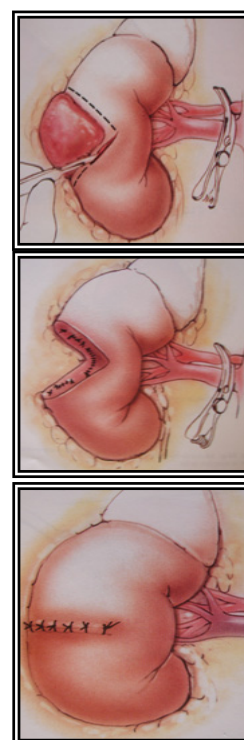
8.2.4 *Resección en cuña*

Su indicación son los tumores superficiales periféricos.

Como su nombre indica consiste en la resección de una cuña de parénquima renal que contenga a la tumoración con un margen de seguridad de tejido sano.

En esta cirugía es muy frecuente que se produzca la apertura de la vía urinaria, por lo que es importante una correcta identificación y sutura de la misma con material reabsorbible. Del mismo modo se deben realizar las suturas hemostáticas pertinentes de los vasos parenquimatosos. El defecto se puede cubrir con grasa autóloga o gasas hemostáticas y puntos parenquimatosos de aproximación.

Imagen 24 : Esquema quirúrgico de la resección tumoral en cuña.



8.2.5 *Resección transversa mayor*

Está indicada en tumores que afectan a la totalidad de un polo renal sin que exista una irrigación independiente del mismo por una arteria segmentaria.

(Nota: el esquema quirúrgico es exactamente el mismo que el de la Imagen 23, obviando la ligadura de la arteria polar segmentaria)

Como su nombre indica consiste en la exéresis total de una porción renal que puede llegar a ser la mitad del riñón mediante una división transversa del mismo.

Al igual que en las otras técnicas será preciso el cierre de la vía urinaria, puntos de hemostasia y cierre del defecto. En estos casos hay que tener en cuenta que en algunas ocasiones no es posible aproximar los bordes de resección, en cuyo caso se rellenará el defecto mediante un colgajo de grasa perirrenal que se suturará a los bordes del parénquima.

En todas las técnicas descritas hasta el momento es fundamental una disección y exposición completa de todo el parénquima renal así como de la vascularización del mismo. Del mismo modo esta cirugía se apoya sobre unas bases técnicas que la hacen posible, como son:

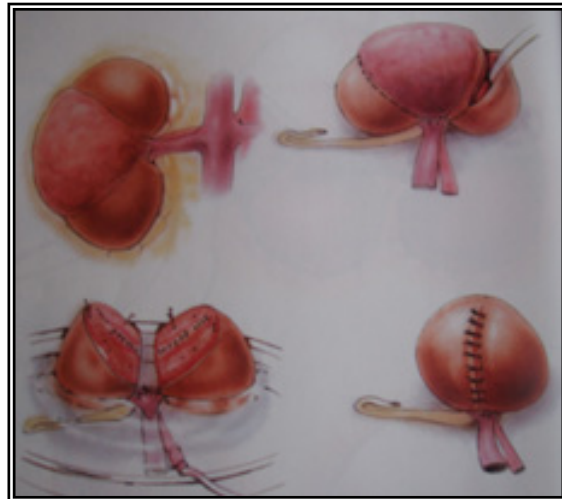
- El clampaje arterial o arterio-venoso que nos permite la realización de la cirugía con un mínimo sangrado.
- La hiperhidratación e incluso la utilización de diuréticos osmóticos como el manitol, a modo de protección de la función renal durante el tiempo de isquemia.
- El enfriamiento renal, mediante la colocación de hielo en el campo quirúrgico, para conseguir una isquemia “fría” que nos de mayor margen de seguridad en el tiempo quirúrgico.
- La rapidez quirúrgica que disminuya el daño renal en caso de trabajar en isquemia caliente.

8.2.6 Nefrectomía parcial extracorpórea con autotransplante renal

Se trata de una técnica compleja con elevada morbilidad, por lo que debe ser reservada para casos de tumores grandes, mesorrenales en pacientes con riñón único. Al ser tumoraciones complejas necesitamos poder prolongar el tiempo operatorio, lo que se consigue mediante la extirpación en bloque de todo el riñón manteniendo una irrigación constante del mismo con la misma solución electrolítica intracelular fría que la que se utiliza para el transplante renal. Una vez tenemos el riñón en banco, se procede a la exéresis de la lesión tumoral y reparación de las distintas estructuras.

Finalizada la exéresis tumoral se procede al autotransplante del riñón tratado en fosa ilíaca siguiendo la misma técnica que en el transplante renal.

Imagen 25: Esquema quirúrgico de la nefrectomía parcial extracorpórea.



Durante todo el proceso conviene mantener la continuidad de la vía urinaria, es decir, es conveniente mantener la unión ureterovesical, lo que evita la morbilidad urinaria derivada de la reimplantación ureteral y la derivada de la isquemia ureteral.

8.3 TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO

El desarrollo y generalización de las técnicas de laparoscopia en las especialidades quirúrgicas no ha pasado desapercibido en el ámbito urológico, donde se está aplicando en la actualidad en distintas vertientes, una de las cuales es el tratamiento radical de los CCR, e incluso la cirugía conservadora en los tumores renales¹⁸².

Los problemas que presenta este tipo de cirugía son básicamente:

- Mayor curva de aprendizaje, lo que puede tener efectos adversos sobre el paciente.
- Necesidad de material específico.
- Mayor duración del acto quirúrgico.
- Indicación preferentemente en tumores de pequeño -mediano tamaño (tumores de gran tamaño pueden dificultar este abordaje y de precisar de grandes incisiones para la extracción de la pieza)
- Extracción de la pieza quirúrgica: Esto se puede realizar mediante la trituración intracavitaria de la misma, lo que puede modificar una correcta estadificación, o bien mediante la extracción completa a través de una

pequeña incisión, lo que a los ojos de los detractores de la técnica es una pérdida de las ventajas de la laparoscopia.

Sin embargo, el desarrollo técnico, facilitación del aprendizaje y la obtención de buenos resultados, está permitiendo la generalización progresiva de este tipo de cirugía.

Como ventajas presenta:

- Menor requerimiento analgésico.
- Menor pérdida sanguínea.
- Recuperación más rápida con estancias hospitalarias más cortas.
- No morbilidad derivada de la herida quirúrgica.

El abordaje quirúrgico laparoscópico al riñón puede realizarse por dos vías, la transperitoneal y la retroperitoneal.

De una forma somera podemos decir que la primera nefrectomía laparoscópica por vía transperitoneal fue realizada por Clayman en 1990¹⁸³ y el primer acceso por retroperitoneoscopia fue realizado por Kerbl y Gaur en 1993 y que no existen estudios que establezcan la mayor conveniencia de uno u otro abordaje, si bien es verdad que la vía transperitoneal presenta más morbilidad. En España, la primera nefrectomía laparoscópica fue realizada por el Dr. Carlos Rioja del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, en 1992¹⁸⁴.

Durante la curva de aprendizaje existe la posibilidad de realizar cirugía mano asistida, en las que a través de una pequeña incisión el cirujano introduce una de sus manos para ayudarse en la disección.

Las complicaciones¹⁸⁵ de este tipo de cirugía son de un 34%, porcentaje que disminuye según progresa la curva de aprendizaje. La reconversión a cirugía abierta es un 4-6%. No exponemos aquí los detalles sobre material, abordaje y técnica quirúrgica ya que prolongaría en exceso este apartado que no es objetivo relevante en esta tesis.

8.4 OTRAS TÉCNICAS

En un esfuerzo por minimizar el dolor, el tiempo quirúrgico la morbilidad per y postoperatoria y la estancia hospitalaria, se están desarrollando una serie de técnicas, algunas de las cuales están en fase experimental y ninguna de ellas con entidad todavía suficiente como para ser consideradas técnicas alternativas en el tratamiento del CCR.

Entre ellas citar:

- Criocirugía laparoscópica^{186, 187}
- Alta intensidad de ultrasonidos focales (HIFU)^{188, 189}
- Láser intersticial
- Tratamiento intersticial con radiofrecuencia^{190, 191, 192}
- Radioterapia intersticial con fotones¹⁹³

De todas ellas quizás las más desarrolladas sean la crioterapia con aplicación laparoscópica y la radiofrecuencia con aplicación percutánea o laparoscópica. La indicación más adecuada sería en paciente motivado en nuevas técnicas con tumores sintomáticos, pequeños, exofíticos, y periféricos con margen de seguridad con respecto a la vía urinaria, y sobre todo, en pacientes añosos o con pluripatología asociada que contraindica la cirugía, pacientes monorrenos, en un intento de preservar la función renal,

La crioterapia consiste en la aplicación de una o varias sondas (en dependencia del tamaño tumoral) que producen en su extremo una bola de hielo utilizando nitrógeno líquido, helio o argón, sobre la superficie tumoral. Es preciso alcanzar una temperatura de -40 °C de forma rápida, seguido de una descongelación más lenta. Esta congelación y posterior descongelación produce la necrosis celular.

Las complicaciones de la técnica vienen dadas por la congelación inadvertida de estructuras vecinas como el uréter y la pelvis renal, o incluso el intestino.

Como problemas, esta técnica presenta:

- Imposibilidad para conocer el grado de necrosis completa en el área de la bola de hielo.

- Saber a ciencia cierta los límites de la bola y qué temperaturas se alcanzan en los límites tumorales.
- Existen recidivas publicadas¹⁹⁴, sin poder determinar si el fracaso de la técnica es debida a una inadecuada congelación tumoral o a pobre respuesta tumoral al tratamiento.
- El seguimiento precisa de biopsias, cuya negatividad no excluye tumor residual.

La radiofrecuencia consiste en “insertar” una sonda con apertura en paraguas en la masa tumoral. La impedancia del tejido neoplásico convierte las ondas de radiofrecuencia en calor, lo que origina la necrosis tumoral. Los problemas técnicos son superponibles a los de la crioterapia.

8.5 TRATAMIENTO DEL CCR MEDIANTE EMBOLIZACIÓN ARTERIAL

8.5.1 Introducción

La embolización percutánea del CCR fue sugerida inicialmente por Lalli en 1969 y Lang¹⁹⁵ en 1971, y realizada por primera vez en 1973 por Almgard¹⁹⁶.

Su utilización fue inicialmente como técnica complementaria a la cirugía radical en un intento de disminuir el tiempo de intervención y el sangrado quirúrgico.

Posteriormente su uso se extendió como tratamiento paliativo de forma asilada en aquellos pacientes con tumores cuya extensión no permitía una cirugía de intención curativa o aquellos que presentaban una hematuria incontrolable y anemizante.

Hoy en día las indicaciones de embolización percutánea en el CCR han disminuido de forma importante por dos motivos fundamentales:

- Desarrollo y generalización de los métodos de diagnóstico por la imagen. Esto permite diagnosticar las neoplasias renales en estadios cada vez más localizados y con tamaños tumorales menores.
- Las mejoras y avances en la técnica anestésica y quirúrgica permiten realizar las intervenciones quirúrgicas aún en las situaciones más desfavorables.

8.5.2 Indicaciones actuales de la embolización arterial

Debido a la falta de estudios adecuados que determinen los resultados de la embolización^{197,198}, las indicaciones tampoco han sido muy bien establecidas. En la actualidad se aceptan:

- Embolización prequirúrgica para facilitar la resección o disminuir la pérdida de sangre¹⁹⁹ y el tiempo quirúrgico.
- Embolización paliativa cuando el paciente no es subsidiario de cirugía por su estado general, y ocurre alguna de estas circunstancias:
 - Dolor
 - Hematuria
 - Síndrome paraneoplásico (hipercalcemia, policitemia)
 - Clínica por efecto masa
 - Hemorragia aguda incontrolable por rotura tumoral²⁰⁰
 - Algunos autores incluyen los estadios tumorales avanzados no candidatos a cirugía^{201,202}

En relación con la primera de las indicaciones, la mayoría de los pacientes presentes en los estudios, fueron incluidos en este tipo de tratamiento por su situación clínica, aunque muchos autores incluían las tumoraciones hipervasculares mayores de 7 cm. con extensión a la vena renal y/o cava inferior y todas las tumoraciones mayores de 10 cm. En cuanto a los resultados:

- Algunos autores han comunicado una disminución del sangrado quirúrgico especialmente en tumores de gran tamaño, pero ningún estudio randomizado ha sido publicado^{199,201,202}.
- Aunque no existen estudios concluyentes, desde el punto de vista quirúrgico podemos decir:
 - La embolización disminuye las venas tortuosas presentes en los tumores hipervasculares facilitando la disección, la ligadura de los vasos del hilio y la actuación sobre los trombos tumorales de forma más sencilla.

- El edema postinfarto crea según algunos autores un plano de clibaje que facilita las maniobras de disección.
- La situación postinfarto en la que se encuentra el riñón permite si es necesario ligar la vena renal antes que la arteria, facilitando así la cirugía.
- De forma tampoco concluyente se ha sugerido que el retraso en el tratamiento desde la embolización actúa a modo de “vacuna” tumoral por estimulación de la respuesta inmunológica^{195,203}.
- Desde el punto de la supervivencia, algunos autores comunican un aumento de la misma^{195,197,203,204} en estadios T2 y T3 y en pacientes con adenopatías, aunque estos resultados también están sometidos a controversia.

Con referencia a la indicación paliativa, las indicaciones son las enumeradas anteriormente. Algunos centros han incluido a pacientes con gran afectación del estado general o con síntomas por el gran tamaño tumoral, en un intento de disminuir la masa, sin que se pueda demostrar un aumento de la supervivencia.

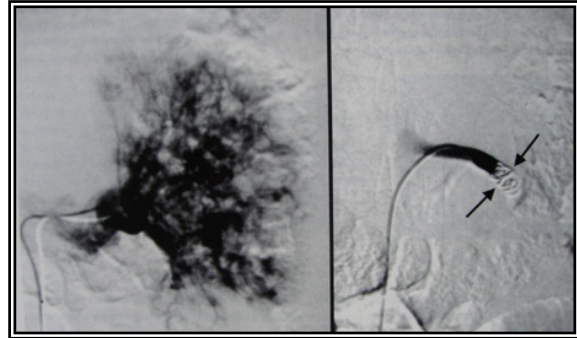
8.5.3 Breve descripción de la técnica

Desde la introducción de la técnica se han empleado multitud de materiales para embolizar, ya sean de carácter temporal o permanente, aislados o, lo que es más frecuente, combinados. Entre ellos: músculo autólogo, colágeno, espongotán® (gelatina hemostática), trombina, alcohol absoluto, cianoacrilato, partículas de polivinil alcohol (PVA), espirales metálicas, etc.

La posibilidad de realizar esta técnica es debida a la circulación terminal del riñón, que determina la aparición de isquemia o infarto distal en los territorios embolizados.

Inicialmente el agente embolígeno más utilizado por su fácil manejo y disponibilidad es el alcohol absoluto. La vía de abordaje habitual es la arteria femoral común.

Imagen 26: Embolización arterial. Gran masa tumoral hipervascolarizada que afecta a la práctica totalidad del riñón (imagen de la izquierda). En la imagen de la derecha vemos el resultado tras la embolización con espirales metálicas (señaladas con las flechas).



En primera instancia se realiza un aortograma para valorar los vasos renales y las colaterales.

Posteriormente se coloca un catéter balón que se infla en la porción más distal posible de la arteria renal, y se reinyecta contraste para ver el volumen de alcohol necesario para embolizar.

Se deshincha el balón para lavar el contraste, y se vuelve a hinchar para introducir el alcohol, manteniéndolo hinchado 3 ó 4 minutos.

Para finalizar, se aspira el alcohol para evitar reflujo a la aorta, hecho que puede determinar el infarto por reflujo del riñón contralateral, del colon, de la médula o de la piel de la región lumbar, y se deshincha el balón. Todo el procedimiento puede provocar dolor severo, por lo que es importante el control de la analgesia en todo momento.

La embolización con partículas es similar, colocando las partículas lo más distalmente posible para ocluir las pequeñas ramas que vascularizan el tumor.

Las espirales metálicas, actualmente lo más utilizado, producen una oclusión aguda, pero su colocación más proximal favorece el desarrollo de vascularización colateral, por lo que se suelen usar en combinación con otros materiales.

El tiempo óptimo para llevar a cabo la cirugía está entre las 48-72 horas tras embolización, ya que se disminuye la duración del síndrome postembolización, y el riesgo de desarrollo de circulación colateral. Además el edema local favorece la disección.

8.5.4 Complicaciones de la técnica

Aparecen en un 10% de los caso y suelen ser autolimitadas y fácilmente controlables médicamente^{197,203,205,206,207}.

- Síndrome postembolización. Es el problema más común, aparece en el 70% de los pacientes, consiste en dolor lumbar durante 3-4 días, y puede acompañarse de náuseas, vómitos y fiebre.
- Hipertensión arterial transitoria. Aparece entre el 10-75% de los casos y suele ser moderada.
- Hematuria. Hasta en el 60% de los casos. Suele autolimitarse en 2 días.
- Insuficiencia renal aguda (IRA) transitoria. Especialmente en aquellos pacientes con enfermedad previa del riñón contralateral.
- Otros: íleo colónico, neumonía y absceso renal.

La mortalidad de la técnica de embolización se cifra en un 3,3% y las complicaciones específicas de la técnica vienen determinadas por la embolización accidental o por migración de las sustancias embolizantes de otros territorios, como el riñón contralateral, colon, médula, piel de región lumbar o miembros inferiores.

9 TRATAMIENTO DEL CCR DISEMINADO²⁰⁸

9.1 INTRODUCCIÓN

Interpretar los efectos del tratamiento sistémico en el CCR diseminado, ya sea de tratamientos quimioterápicos o agentes inmunoterápicos, requiere gran precaución ya que existe un amplio número de factores que pueden llevar a malinterpretar dichos resultados, como consecuencia del inadecuado diseño o interpretación de los estudios realizados y/o de la peculiar historia natural y biología de este tipo de tumor.

Con respecto a la historia natural del CCR habría que definir, que lo que en algunos casos es interpretado como respuesta al tratamiento no son más que regresiones espontáneas o estabilizaciones en la progresión del proceso neoplásico. Así, un estudio realizado con alfa-interferón por Oliver y sus colaboradores²⁰⁹ demostró que un 12% de los pacientes a los que no se les había administrado ningún tratamiento permanecían con la enfermedad estabilizada a los 12 meses.

En otro estudio con gamma-interferón, Gleave observó una respuesta parcial o total en el 7% de los pacientes del grupo placebo, lo que era además una respuesta superior a la obtenida en el grupo de tratamiento²¹⁰.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que existen una serie de factores pronósticos bien conocidos cuya presencia puede determinar una mejor respuesta al tratamiento. Entre ellos se incluyen el buen estado general del paciente, la nefrectomía previa al menos un año antes de la aparición de la enfermedad metastásica, o la extensión limitada de las metástasis, siendo las pulmonares las que aisladamente tienen mejor respuesta²¹¹.

9.2 TERAPIA HORMONAL

Las bases para el tratamiento hormonal del CCR están en la demostración de su eficacia en el tratamiento del CCR de células claras inducido por estrógenos en el hámster macho adulto^{212,213}.

En 1973 se realizó una revisión de la literatura respecto a este tema²¹⁴ encontrando un índice de respuesta a los tratamientos hormonales de aproximadamente un 15%. No obstante, en los artículos que se revisaron había estudios en fase II, distintos criterios de selección de pacientes, distintos criterios de respuesta y obviamente

pacientes que posiblemente presentaban una regresión espontánea no debida al tratamiento en sí.

Estudios más recientes en los que se ha comparado la eficacia de los progestágenos con agentes quimioterápicos sí que se ha encontrado un 2-3% de respuesta^{215,216}, siendo la dosis más aceptada la de 160 mg de medroxiprogesterona al día en una toma única.

La respuesta subjetiva que proporciona debida al aumento del apetito y mejora del estado general puede jugar un papel paliativo en los pacientes con enfermedad diseminada.

9.3 QUIMIOTERAPIA

El CCR metastático parece ser especialmente resistente a los tratamientos quimioterápicos, y en parte parece ser debido a la sobreexpresión tumoral de genes como el MDR1 (multi-drug resistant 1) o el MRP (multi-drug resistance- associated protein)²¹⁷.

En 1977 se publicó un estudio en el que se establecía un 25% de respuestas objetivas a la vinblastina²¹⁸, lo que presentaba a este agente quimioterápico como el más efectivo de forma individual. Sin embargo este estudio no ha podido ser reproducido, y las respuestas objetivas completas o parciales en tratamiento quimioterápico aislado nunca superan el 10%. Un estudio realizado en 1989 en el que se valoró la actividad de 39 agentes quimioterápicos en un total de 2120 pacientes, se encontró una respuesta parcial o completa en sólo un 8,77%, de los cuales la mayoría de ellos fue de corta duración (unos 5 meses)²¹⁹.

Aunque los estudios con agentes quimioterápicos han continuado, las revisiones continúan aportando resultados similares. Desde 1990 a 1998 se estudiaron 33 agentes quimioterápicos en 51 estudios de fase II en un total de 1347 pacientes²²⁰. Los agentes más ampliamente estudiados fueron la floxuridina y el fluoracilo, en los cuales la respuesta oscilaba entre un 0 y un 20%, siendo en la mayor parte de los casos parcial y de duración similar al estudio realizado diez años antes.

A caballo entre estos estudios se realizaron 14 ensayos clínicos en pacientes con CCR, mediante la combinación de los agentes utilizados bien con vinblastina o bien

con doxirubicina, aunque la respuesta al vinblastina sola en los estudios más recientes han sido sólo de un 3%²²⁰.

Un estudio realizado por Pyrhonen²²¹ y sus colaboradores en el cual se comparaba la eficacia de vinblastina sola o asociada a alfa-interferón, en un grupo de 160 pacientes con enfermedad diseminada, y con un seguimiento de 12 meses, mostró unos índices de supervivencia de 67,6 semanas en los pacientes con terapia combinada frente a 16,5 semanas en los pacientes tratados únicamente con vinblastina. Del mismo modo la respuesta parcial o completa fue de un 16,5% en los pacientes que recibieron el tratamiento completo, en comparación con el 2,5% tratado sólo con el quimioterápico, lo que acababa por establecer que la vinblastina no tenía una aplicación demostrable para el tratamiento del CCR diseminado.

9.4 INMUNOTERPIA

9.4.1 Tratamiento inmunoterápico. Interferón.

En las pasadas dos décadas, la utilización de técnicas de recombinación de ADN, han permitido la producción de grandes cantidades de linfoquinas purificadas (citoquinas) que intervienen en la regulación del sistema inmune. La primera de estas citoquinas usadas clínicamente fue el interferón. Los interferones son una familia de proteínas secretoras caracterizadas en un primer momento por ser inductoras de un estado antiviral. De la misma manera se ha podido demostrar que, las proteínas que presentan esta actividad antiviral, son además potentes agentes antiproliferativos y presentan actividad inmunomoduladora.

El interferón tipo I es inducido por las infecciones víricas en muchos tipos celulares, e incluye al alfa-interferón, producido por los leucocitos y al beta-interferón de origen fibroblástico.

El interferón tipo II (gamma-interferón), es inducido por antígenos o por la actividad mitógena en los linfocitos T.

En la especie humana hay 30 subespecies de alfa-interferón, de las cuales la más importante es el alfa-2-interferón utilizado en muchos ensayos.

En 1982 dos estudios diferentes reportaron la regresión de metástasis de CCR utilizando preparaciones de alfa- interferón humano parcialmente purificado^{222,223}. Se comprobó una respuesta objetiva parcial en un 26% y total en un 16,5%.

A partir de este momento se iniciaron múltiples estudios en fase II con índices de respuesta parcial al alfa-interferón similares a los estudios previos, pero con respuestas totales más bajas (<5%).

Wirth²²⁴ encontró que el alfa-interferón presentaba un índice de respuesta de un 12% en un estudio con 1042 pacientes. La mayor supervivencia se asociaba a un mejor estado general inicial, la nefrectomía previa, y metástasis únicamente pulmonares, en los cuales el índice de respuesta se elevaba hasta el 30%²²⁵.

El tiempo medio de respuesta desde el inicio del tratamiento era de 3-4 meses, y se caracterizaba por una lenta regresión tumoral hasta alcanzar en muchos pacientes sólo los criterios de respuesta parcial a los 12 meses de inicio del mismo. Desafortunadamente la duración de la respuesta raramente excedía de los dos años, aunque han sido comunicados casos de largas supervivencias.

Las dosis utilizadas han variado entre 5 y 20 millones de unidades subcutáneas de alfa-interferón diarias.

Un estudio multicéntrico randomizado organizado por el British Medical Research Council²²⁶, estableció dos grupos de pacientes: 174 pacientes a los que se les administró alfa-interferón (3 dosis semanales de 5 millones de unidades la primera semana, y 10 millones de unidades con la misma pauta hasta completar 11 semanas más), y 176 pacientes a los que se les administró un control a base de 300 mg al día de acetato de medroxiprogesterona durante 12 semanas. El estudio se finalizó antes de tiempo al comprobar que el interferón incrementaba 1 año la supervivencia en el 12% de los pacientes en comparación a un 2,5% de los tratados con la medroxiprogesterona, además de disminuir el riesgo de fallecimiento un 28%.

Este ensayo empleó pacientes con afectación metastásica variada y no encontró diferencias pronósticas en relación con otros factores como el estado general previo, o la nefrectomía previa como sí que habían apuntado otros estudios.

9.4.2 Tratamiento inmunoterápico. Interleukina-2

El factor de crecimiento de los linfocitos T, Interleukina-2 (IL-2), fue descubierto en 1976 por Morgan²²⁷. En 1985 Rosenberg²²⁸ comunicó el estudio del National Cancer Institute (NCI) de adopción de inmunoterapia celular con linfocitos *killer* activados y

IL-2 en 25 pacientes con cáncer avanzado. El estudio se extendió hasta 139 pacientes de los cuales 54 tenían un CCR, observándose unos índices de respuesta global (parciales y totales) de un 33%. La mayor parte de los pacientes recibieron una alta dosis única en bolo de IL-2, y la respuesta ocurrió en diferentes tipos de metástasis como el pulmón, el hígado, tejidos blandos, ganglios linfáticos y hueso. El principal problema de esta terapia, no es el síndrome constitucional que se asocia a la inmunoterapia constituido por fiebre, escalofríos, malestar, náuseas y vómitos, sino la aparición de severos síntomas renales y cardiopulmonares asociados a distrés respiratorio y al síndrome de debilidad capilar. Aquellos pacientes que fallecieron eran predominantemente jóvenes y toleraron bastante el tratamiento sistémico agresivo, pero necesitaron múltiples cuidados intensivos para superar los efectos tóxicos.

Debido a la alta toxicidad de la IL-2 por vía intravenosa, se prefiere la utilización secuencial a bajas dosis por vía subcutánea.

En una revisión cuantitativa de la literatura, se determinaron 39 estudios (la mayor parte ensayos en fase II), con un total de 1291 pacientes. Los índices de respuesta para pacientes ingresados con dosis única en bolo, otras dosis en pacientes ingresados, y regímenes de dosis bajas domiciliarias fue del 19%, 15% y 20%²²⁹.

El concepto de baja dosis es variable, aunque normalmente se encuentra entre 9 y 18 millones de unidades administradas diariamente en un ciclo de 5 días cada semana durante seis semanas consecutivas. Se han ensayado otras pautas pero no parecen ser comparables en cuanto a efectividad y baja toxicidad, por lo que el régimen anteriormente descrito se ha aceptado como estándar.

9.5 TERAPIA COMBINADA

Negrier²³⁰ y sus colaboradores realizaron en el año 2000, un estudio multicéntrico randomizado para determinar los efectos de cada citoquina por separado y en combinación. El estudio englobó a 425 pacientes con CCR diseminado, los cuales fueron distribuidos de manera randomizada en tres grupos distintos: al primero se le administraba una infusión continua intravenosa de IL-2, al segundo inyecciones subcutáneas de alfa-interferón, y al tercero una combinación de ambas.

El índice de respuesta fue de 6,5%, 7,5% y 18,6% respectivamente ($p < 0,01$). Tras un año de seguimiento, la supervivencia libre de eventos adversos era del 15%, 12% y 20% respectivamente. Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la supervivencia. Las complicaciones tóxicas fueron más comunes en los pacientes que recibieron IL-2, sola o en combinación, que los que recibieron alfa-interferón sólo. Las mejores respuestas se asociaban a aquellos pacientes que presentaban metástasis en un único órgano y que recibían terapia combinada. Los pacientes con probabilidad de rápida progresión de la enfermedad fueron aquellos con al menos dos órganos distintos metastatizados, especialmente si se implicaba el hígado, y de forma importante, aquellos pacientes en los que las metástasis aparecían en un periodo inferior a un año después del diagnóstico de la tumoración primaria.

De este estudio se concluía que las citoquinas eran activas, que las respuestas eran duraderas y que podían usarse como medio de control de la enfermedad, sin embargo no demostraba un incremento de la supervivencia a largo plazo.

Los resultados de ensayos en fase II sugerían que los retinoides aumentaban el efecto antitumoral del alfa-interferón cuando se usan en combinación.

Dos ensayos distintos realizados por Stadler²³¹ y Motzer²³², compararon la eficacia de la asociación de alfa-interferón con el ácido 13 cis retinóico, frente a la de alfa-interferón sólo. Se observó una respuesta parcial o total en el 12% de los pacientes tratados con terapia combinada, frente a un 6% de los tratados sólo con la citoquina.

La media de duración de la respuesta fue de 33 meses (9-50) en la terapia combinada, frente a 22 meses (5-38) de la terapia única.

El 19% de los pacientes tratados con la asociación de las dos sustancias presentaron un periodo libre de progresión de 24 meses comparado con el 10% de los que fueron tratados únicamente con el alfa-interferón. No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento.

Los estudios de calidad de vida realizados durante el ensayo, mostraron una disminución de la misma las primeras 8 semanas de tratamiento, con una pequeña

recuperación posterior. Esta disminución cualitativa se vio que era más acusada en el grupo de terapia combinada.

Este estudio mostró que la adición de ácido 13 cis retínico al tratamiento, no conseguía mejoras en cuanto a supervivencia mientras que sí producía una disminución de la calidad de vida.

9.6 TRIPLE TERAPIA

La adición de 5-fluoracilo a la administración subcutánea de IL-2 y alfa-interferón, ha mostrado unos índices altos de respuesta en ensayos en fase II ^{233,234}.

Los pacientes eran distribuidos de manera randomizada en grupos los cuales recibían una combinación de IL-2 y alfa-interferón solos, o bien se les añadía a esta combinación 5-fluoracilo en las semanas 1 y 5. Los principales puntos a determinar eran la supervivencia libre de progresión, índice de respuesta y toxicidad, considerando en un segundo plano la supervivencia global. El estudio englobó a 131 pacientes.

- No hubo diferencia entre ambos grupos en lo referente a toxicidad.
- Se observó una respuesta parcial con la combinación de agentes inmunoterápicos, y cinco respuestas parciales con la triple terapia.
- No hubo diferencias entre los dos grupos en lo referente a supervivencia libre de progresión.
- Los índices de respuesta al año fueron de 12% y 15% respectivamente.

No existía ninguna diferencia estadísticamente significativa respecto a ninguno de los puntos establecidos.

9.7 CIRUGÍA CITOREDUCTORA

La regresión espontánea de metástasis tras la nefrectomía ocurre en menos del 1% de los casos, sin embargo, la resección quirúrgica de metástasis solitarias, ya sea en el pulmón, hígado o hueso, se ha asociado a un aumento de la supervivencia de cinco años en un 30% de los casos ²³⁵.

Mickisch²³⁶ comunicó un estudio en el que se incluían 85 pacientes, en 42 de los cuales se asoció la cirugía de las metástasis al tratamiento sistémico con interferón y en 43 se administró como único tratamiento el interferón:

- Cinco pacientes tuvieron una respuesta completa con el tratamiento combinado y uno con el tratamiento único.
- El tiempo de regresión fue de cinco meses en el primer grupo y de tres meses en el grupo del interferón.
- La mediana de supervivencia fue de 17 meses en la terapia combinada frente a 7 meses de la inmunoterapia.

Un estudio similar fue publicado por Flanigan, del SouthWest Oncology Group, con un grupo randomizado de 241 pacientes, de los cuales 120 recibieron cirugía más interferón, y 121 sólo interferón: la supervivencia global fue de 11,1 meses en el grupo de terapia combinada frente a los 8,1 meses del grupo de interferón.

Si combinamos ambos estudios, podemos ver que en pacientes con buen estado general, que reciben tratamiento inmunoterápico, en un periodo corto de tiempo tras la nefrectomía, existe un modesto pero real incremento de la supervivencia con el tratamiento combinado.

9.8 OTRAS TERAPIAS

9.8.1 Células dendríticas

Las células dendríticas han sido identificadas como las mayores presentadoras de antígenos del sistema inmune²³⁷, lo que ha favorecido el desarrollo de varios ensayos clínicos en los cuales se han incluido pacientes con CCR²³⁸, en los que se han usado monocitos derivados de células dendríticas. Los primeros ensayos mostraron seguridad y fiabilidad en la producción de vacunas basadas en células dendríticas, aunque los efectos terapéuticos fueron mínimos, siendo la tendencia a la identificación de una subclase de este tipo celular, las células dendríticas plasmocitoides, que parecen secretar grandes cantidades de alfa-interferón y tienen la capacidad de inducir a las células a producir incluso gamma-interferón o IL-4²³⁹.

Aunque teóricamente es novedoso y atractivo, los ensayos clínicos en la actualidad sólo pueden dirigirse a medios de identificación tumoral a través de la detección de anticuerpos monoclonales. En la actualidad solo existen estudios en fase II.

De manera parecida ocurre con la terapia génica, que de momento se encuentra en un punto de investigación básica.

9.8.2 Angiogénesis

Un punto importante en el desarrollo de los procesos tumorales y en algunos procesos no neoplásicos, como la psoriasis o la retinopatía diabética, es la angiogénesis, es decir la deformación de vasos de los cuales se nutre el tumor.

Se ha estimado que desde los inicios del proceso tumoral es necesaria la inducción de esta angiogénesis para el crecimiento de la neoplasia. Dicha angiogénesis se encuentra controlada por una gran variedad de citoquinas y hormonas y factores angiogénicos, como el factor vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), la Interleukina 8 y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Los CCR son tumoraciones generalmente muy vascularizadas por lo que los factores antiangiogénicos podrían controlar el crecimiento de las mismas.

La talidomida, fármaco que dejó de utilizarse por sus efectos teratogénicos en el feto, secundarios a su efecto antiangiogénico, está siendo sometida a estudios preclínicos experimentales en tumores mostrando resultados esperanzadores.

Sobre esta base, las últimas investigaciones han sacado a la luz dos nuevos fármacos inhibidores de la angiogénesis y de administración oral, el Sunitinib y el Sorafenib, que han demostrado una mejoría de la supervivencia libre de progresión, tanto en comparación con placebo como con el alfa –interferón, incluso en pacientes donde otras terapias habían fracasado^{240,241,242,243,244}.

El tratamiento del CCR metastático sigue siendo un reto. La terapia hormonal produce un beneficio subjetivo usado como agente paliativo, la quimioterapia tropieza con una neoplasia especialmente resistente, pero que presenta una respuesta modesta aunque consistente a la inmunoterapia, habiendo sido el alfa-interferón el agente de elección en el tratamiento. El nuevo desarrollo de los agentes inhibidores

de la angiogénesis abre un camino de esperanza en el control de esta enfermedad en la cual el pronóstico sigue siendo nefasto una vez que las metástasis han aparecido.

10 FACTORES PRONÓSTICOS

El incremento en la detección de CCR asintomáticos, hecho éste favorecido por el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por la imagen, y que el tratamiento verdaderamente eficaz de este tipo de neoplasias sea la cirugía radical en procesos órgano confinados, hacen que la determinación de factores pronósticos capaces de determinar el comportamiento tumoral sea de gran interés.

Existe un amplio número de factores pronósticos que se agrupan según la clasificación propuesta en 1997 por la UICC y la AJCC (Tabla 17), en factores pronósticos clínicos, o dependientes del paciente, factores pronóstico patológicos, o dependientes de la tumoración, y factores pronósticos derivados de la respuesta al tratamiento.

Tabla 17: Clasificación de la UICC y la AJCC de los factores pronósticos del CCR		
Factores clínicos	<p><i>Enfermedad sintomática o no</i></p> <p><i>Pérdida de peso mayor del 10%</i></p> <p><i>VSG mayor de 30mm/h</i></p> <p><i>Anemia (hemoglobina <10 g/dL en mujeres y <12 en hombres)</i></p>	<p><i>Hipercalcemia</i></p> <p><i>Elevación de la fosfatasa alcalina</i></p> <p><i>Elevación de la ferritina sérica</i></p> <p><i>Elevación de la proteína C-reactiva</i></p>
Factores patológicos	<p><i>Márgenes quirúrgicos</i></p> <p><i>Metástasis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>número</i> - <i>localización</i> - <i>resecable o no</i> <p><i>pTNM</i></p> <p><i>Graduación nuclear de Fuhrman</i></p> <p><i>Tipo histológico</i></p> <p><i>Morfometría nuclear</i></p>	<p><i>Actividad mitótica</i></p> <p><i>Invasión vascular microscópica</i></p> <p><i>Densidad microvascular</i></p> <p><i>Ploidía</i></p> <p><i>Marcadores de proliferación</i></p> <p><i>Oncogenes</i></p>

10.1 FACTORES CLÍNICOS

La edad, sexo, raza y condición socioeconómica, no son factores influyentes en el pronóstico del CCR²⁴⁵ de acuerdo con los estudios actuales revisados.

10.1.1 Tipo de presentación

El número de CCR incidentales ha aumentado en las últimas décadas por el desarrollo y generalización de técnicas como la ecografía y la tomografía axial. El diagnóstico precoz previo a la aparición de sintomatología es un factor pronóstico independiente, y definitorio incluso para aquellos pacientes con igual estadio y grado tumoral. Además de una forma general, los tumores sintomáticos suelen presentar un mayor estadio y grado²⁴⁶.

Un estudio realizado sobre 661 pacientes, a los cuales se les clasificó en tres grupos: incidentales, triada sintomática clásica (dolor en flanco, hematuria y masa palpable) y síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, astenia, anorexia), se pudo comprobar que tras el tratamiento la media de supervivencia era de 117, 56 y 29 meses respectivamente²⁴⁷.

10.1.2 Marcadores séricos

La elevación de la VSG, de la proteína C-reactiva, haptoglobina, ferritina, alfa-antitripsina se han correlacionado con la supervivencia aunque sólo la VSG puede ser tomada como factor independiente.

La alteración de las cifras de hemoglobina (anemia), la trombocitosis, la alteración de los niveles séricos de la gamma-enolasa, la fosfatasa alcalina, el hierro, la Interleukina 6, el CA 125, el CA 15.3, la eritropoyetina también se han relacionado con un peor pronóstico.

10.1.3 Enfermedades genéticas

Como se ha comentado en capítulos anteriores, los pacientes con la enfermedad de Von-Hippel-Lindau, presentan una alteración del brazo corto del cromosoma 3, lo que les lleva a tener una incidencia de CCR mayor del 50% con respecto a la población general y a presentar varias recurrencias a lo largo de su vida²⁴⁵.

10.1.4 Hemodiálisis

Los pacientes afectos de insuficiencia renal crónica y que poseen sus riñones nativos, tienden con el tiempo a una degeneración quística de los mismos y corren el riesgo de desarrollar una neoplasia posteriormente, por lo que este tipo de pacientes deben ser sometidos a controles periódicos.

10.2 FACTORES PATOLÓGICOS

10.2.1 Estadio

Es el factor pronóstico más importante y el más antiguo. Como hemos descrito en apartados anteriores, existen dos tipos de sistema de estadificación, el de Robson y el TNM, los cuales, sobre todo el TNM, se han ido modificando en virtud del avance de conocimientos en materia de pronóstico y supervivencia.

A pesar de que el CCR presenta a veces comportamientos un tanto caprichosos, de forma general, ambas clasificaciones son predictivas de supervivencia global y cáncer específica.

Las neoplasias confinadas al parénquima renal tienen mejor pronóstico que aquellas que comprometen el tejido graso perirrenal, afectan a la vena renal o presentan invasión de los ganglios linfáticos regionales, y estos a su vez tienen una mayor supervivencia que los que presentan al diagnóstico metástasis a distancia.

Así la supervivencia a los 5 años en las publicaciones de los últimos años oscilan entre:

- 90-100% para el estadio I.
- 75-95% para el estadio II.
- 60-70% para el estadio III.
- 15-30% para el estadio IV.

Teniendo en cuenta que los resultados con respecto a las series históricas han mejorado gracias al aumento de los procesos incidentales²⁴⁸.

10.2.2 Grado nuclear

A pesar de que se han propuesto varios sistemas de graduación, como también se ha descrito en apartados anteriores, el más utilizado es el de Fuhrman¹⁵⁴. De acuerdo con este sistema, la supervivencia a 5 años es de:

- 65-76% en el grado 1.
- 30-70% en el grado 2.
- 20-50% en el grado 3.
- 10-35% en el grado 4.

El grado histológico es un importante factor pronóstico y se correlaciona con el riesgo de recurrencia local y metástasis.

El gran problema que presentan todos los sistemas de graduación es que están sometidos a gran variabilidad interobservador y dificultades para su reproducción, lo que a veces se traduce en una disminución de su capacidad predictiva. A esto hay que añadir factores adicionales como son:

- Diferencias de fijación del material, que pueden llevar a la desaparición de los nucleolos determinando una gradación incorrecta.
- Falta de definición del grado mayor de la preparación.
- Heterogeneidad citogenética y morfológica de los carcinomas renales.

10.2.3 Tipo histológico

El desarrollo de los estudios genéticos ha permitido una mejor comprensión de la clasificación histopatológica del CCR.

La variante clásica o CCR de células claras, es la más frecuente presentando una supervivencia en conjunto a los 5 años de un 55-60%.

La variante de CCR de tubos colectores de Bellini, y el CCR medular son por el contrario muy poco comunes pero con una extraordinaria agresividad y bajísima supervivencia.

La variedad cromófoba tiene características genéticas similares al oncocitoma y tiene el mejor pronóstico siendo normalmente una tumoración órgano confinada.

El CCR papilar presenta controversia, ya que a menudo se considera un pronóstico similar al de tipo convencional, sin embargo tiene tendencia a la multifocalidad sin conocerse muy bien su repercusión²⁴⁹.

La variante sarcomatoide no es realmente un tipo específico de neoplasia sino un fenotipo celular, representando el grado 4, pudiendo aparecer en todos los tipos de neoplasias descritas anteriormente. Presenta un pronóstico muy pobre, acabando con la vida de los pacientes afectados en menos de un año.

10.2.4 Invasión microvascular

Parece ser un importante factor de progresión y de desarrollo de metástasis a distancia²⁵⁰.

En las series estudiadas, los pacientes que presentaban invasión microvascular en el momento de la nefrectomía, y siendo la enfermedad órgano confinada, la supervivencia disminuía de un 89 a un 59%.

Estos pacientes son buenos candidatos para tratamientos complementarios de una forma precoz.

No obstante se han detectado dos tipos de invasiones, la verdadera, en la cual el tumor crece dentro de la luz vascular y la pseudo invasión, en la que lo hace por debajo del endotelio^{251,252}.

10.2.5 Marcadores biomoleculares

Hoy en día han sido muchos los marcadores moleculares que se han estudiado en un intento de contar con herramientas eficaces para establecer un pronóstico y una supervivencia. Sin embargo bien por la complejidad de las técnicas requeridas necesarias para su determinación, pero fundamentalmente por no ser claramente definitivos, no se han incorporado a la práctica urológica habitual. A continuación se describen someramente algunos de ellos:

- **Ploidía:** los tumores con una dotación cromosómica normal (diploides), parecen tener mejor pronóstico que aquellos que tienen una dotación cromosómica anormal, por exceso o defecto (aneuploides), sin embargo existe controversia a la hora de considerarlo como factor pronóstico de una manera aislada²⁵³.

- **Regiones organizadoras nucleares:** Son porciones de ADN que codifican ARN ribosómico y que se detectan con tinción de plata (AgNOR). El número y distribución de las áreas AgNOR se correlaciona con la fracción de crecimiento de una población celular. En el CCR clásico un bajo conteo de estas áreas se correlaciona en los estadios I y II con altas supervivencias, y en el estadio III con largos periodos libres de enfermedad²⁵⁴.
- **PCNA Y Ki67 (MIB-1):** Ambos son marcadores de proliferación celular activa. Sus niveles se correlacionan con el grado en el CCR convencional, y con la supervivencia complementando la información del estadio. Identifican también los casos de enfermedad localizada que tienden a la recurrencia y aquellos en los que se puede esperar larga supervivencia a pesar de ser enfermedad diseminada^{255,256}.
- **Angiogénesis:** El crecimiento de los procesos neoplásicos necesita de un soporte vascular neoformado por lo que el estudio de los factores que influyen en la angiogénesis podrían determinar la agresividad tumoral. La densidad microvascular y el factor de crecimiento de endotelio vascular han sido estudiados con ese fin pero no han demostrado ser factores pronósticos independientes²⁵³.
- **Morfometría nuclear:** La utilización de sistemas de imagen computadorizada ha sido ideada para suprimir los factores de subjetividad en el diagnóstico histopatológico. Se basa en la hipótesis de que un núcleo grande es indicativo de un contenido anormal de ADN que podría correlacionarse con el estadio y el grado²⁵⁷.
- **Oncogenes:** p53 es un gen supresor localizado en el brazo corto del cromosoma 17 e implicado en el sistema de reparación del ADN. Su mutación induce una sobreexpresión, ya que las mutaciones tienen una vida media más larga que el gen nativo. En el caso del CCR parece no tener significación pronóstica²⁵⁸.

El oncogen Bcl-2 sintetiza una proteína de membrana inhibidora de la apoptosis celular. Su sobreexpresión provoca una supervivencia prolongada

de las células asociándose con la proliferación tumoral. Los estudios no han revelado correlaciones importantes con el CCR²⁵⁸.

La oncoproteína p21 es un producto del oncogen ras que regula la fase de reposo en el ciclo celular y está presente en grandes niveles en los túbulos renales, pero no parece relacionarse con el desarrollo de neoplasias renales.

La mdm-2 (oncoproteína murina) interfiere conjuntamente con la p21 en la función de la p53²⁵⁸.

Los oncogenes c-myc, c-fos y ras no parecen jugar un papel significativo en las neoplasias renales²⁵⁸.

- **Factores de crecimiento:** El receptor del factor de crecimiento epidermoide y el factor transformador de crecimiento se asocian al grado tumoral²⁵⁸.
- **Moléculas de adhesión y proteasa CD44:** Las moléculas de adhesión tienen un papel en el proceso de carcinogénesis. La expresión de CD44 parece aportar información pronóstica en algunas series²⁵⁹.
- **Activador de la plasminógeno uroquinasa:** La invasión metastásica requiere proteólisis localizada que parece estar mediada por esta proteína. Niveles titulares elevados de la misma se asocian con afectación de tejidos perirrenales y desarrollo de metástasis²⁵⁹.
- **Citogenética:** Como se ha descrito en el apartado anatomopatológico, las diferentes variedades del CCR presentan a su vez alteraciones genéticas en forma de deleciones o translocaciones, sin embargo el papel pronóstico de estas alteraciones genéticas no está todavía claro.



HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

11 HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

11.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO:

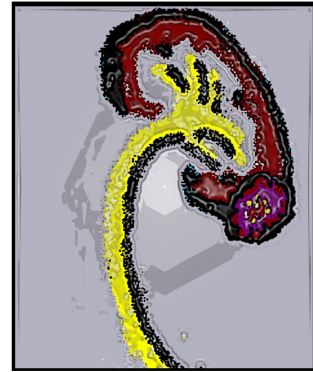
Es posible generar un modelo pronóstico de supervivencia libre de progresión a partir de factores clínicos y patológicos en el carcinoma de células renales sometido a tratamiento quirúrgico de intención curativa, de utilidad en la práctica clínica.

11.2 OBJETIVO PRINCIPAL:

- **Identificar variables pronósticas, clínicas y patológicas, en la progresión tumoral tras tratamiento quirúrgico con intención curativa en carcinoma de células renales en cualquiera de sus variedades anatomopatológicas.**

11.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características generales de nuestra población de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de intención curativa por carcinoma de células renales.
- Generar un nomograma de progresión, que resulte de utilidad en la práctica clínica habitual.
- Establecer puntos de corte en las predicciones del nomograma, que optimicen su utilidad predictiva de progresión en la práctica clínica.
- Identificar pacientes subsidiarios de seguimiento posquirúrgico más estricto, o candidatos a tratamientos adyuvantes tras el mismo, por presentar especial riesgo de progresión.



MATERIAL Y MÉTODOS

12 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Para la realización de esta tesis, hemos llevado a cabo un análisis retrospectivo de los pacientes intervenidos en el Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza, afectos de un CCR en cualquiera de sus variantes anatomopatológicas. Se ha intentado recoger el mayor número posible de enfermos intervenidos entre 1985 y diciembre de 2004.

12.1 OBTENCIÓN DE DATOS

Los libros de recogida de los procesos quirúrgicos, las bases de datos de anatomía patológica, así como la labor diaria de revisión periódica de pacientes en consulta, han sido las fuentes de las que nos hemos valido para identificar al mayor número posible de pacientes.

Estos pacientes se han seguido en su historia evolutiva, recogiendo los datos hasta el momento en el que ha finalizado el periodo de estudio, o bien se ha perdido su seguimiento, ya sea por fallecimiento o por no acudir más a revisiones en nuestras consultas, o bien se ha producido el evento motivo de esta tesis, que es la progresión de la enfermedad tras la cirugía con intención curativa, ya sea en forma de recidiva local a nivel de fosa lumbar y cadenas ganglionares afines, o en forma de extensión a distancia en forma de metástasis o de afectación de la unidad renal contralateral.

12.2 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, las variables que se han recogido para su posterior estudio son las siguientes:

12.2.1 Variables demográficas

- ✦ Distribución de los pacientes según su sexo.
- ✦ Distribución de los pacientes según su edad
 - En primer lugar en 4 categorías:
 - Hasta 50 años
 - de 50 a 60 años
 - de 60 a 70 años
 - mayores de 70 años

- Posteriormente, en el análisis estadístico como variable dicotómica con punto de corte en **55 años**.

✦ Diferenciación entre pacientes con/sin hábito tabáquico en el momento del diagnóstico.

✦ Presencia de enfermedades asociadas en el momento del diagnóstico (esta variable, por su heterogeneidad y poca representación no ha sido investigada con fines pronósticos)

12.2.2 Manifestaciones clínicas

Recogiendo la incidencia de diagnósticos:

✦ Incidentales.

✦ Por presencia de dolor lumbar.

✦ Por presencia de hematuria.

✦ Por presencia de masa lumbar palpable.

✦ Por presencia de síndrome de Stauffer.

✦ Por presencia de varicocele.

✦ Por presencia de síndrome constitucional.

✦ Por combinación de los anteriores, con /sin síndrome febril asociado (ningún paciente presentó fiebre como único síntoma, pero sí en combinación con otros)

12.2.3 Pruebas diagnósticas realizadas

Se ha determinado a qué pacientes se les ha realizado en el proceso de diagnóstico tumoral:

✦ Radiografía simple de vía urinaria.

✦ Urografía intravenosa de eliminación.

✦ Tomografía axial computerizada.

✦ Resonancia nuclear magnética.

✦ Otras pruebas diagnósticas como son:

- Biopsia preoperatoria.
- Biopsia peroperatoria.
- Arteriografía.
- Gammagrafía ósea.

Así mismo, se han recogido los parámetros analíticos de interés en el estudio, como son:

- ✦ Función renal previa a la cirugía, mediante la determinación de la creatinina sérica medida en mg/dL.
- ✦ Nivel de hematocrito y hemoglobina sanguínea previo a la cirugía, en porcentaje y en g/dL respectivamente.
- ✦ Valor sanguíneo de la velocidad de sedimentación globular, expresada en mm/h.
- ✦ Características del sedimento urinario previo al tratamiento, clasificándolo en:
 - normal
 - alterado, cuando este mostraba la existencia de hematíes (hematuria), leucocitos (leucocituiria), bacterias (bacteriuria), o agregados proteínicos (proteinuria, presencia de cilindros).
 - recogiendo la incidencia de cada una de las situaciones.
- ✦ También se ha recogido, de forma diferenciada para ambos sexos, la existencia de otros procesos neoplásicos previos y/o concomitantes al diagnóstico del CCR.

12.2.4 Diagnóstico clínico final

En este apartado se han recogido las características tumorales al diagnóstico de:

- ✦ Tamaño tumoral:
 - Inicialmente en cuatro categorías:
 - ≤ 4 cm.
 - 4 – 7 cm.
 - $>7 - 10$ cm.
 - >10 cm.
 - Posteriormente, en el análisis estadístico y génesis del modelo, como variable dicotómica con punto de corte en 6,5 cm.
- ✦ Tipo de patrón morfológico tumoral predominante en cuatro categorías:
 - Tumoración sólida.
 - Tumoración quística.
 - Tumoración necrótica.
 - Tumoración mixta.
- ✦ Número de pacientes monorrenos al diagnóstico.

✦ Unidad renal afectada por el CCR (referida en todo el estudio como localización tumoral):

- Riñón derecho.
- Riñón izquierdo.
- Afectación bilateral.

✦ Situación de la tumoración en la unidad renal afectada, en cuatro categorías:

- Polo superior.
- Polo inferior.
- Mesorrenal.
- Gran masa.

✦ Tipo de afectación en tres categorías:

- Tumoración única: un único tumor en una única unidad renal.
- Tumoración múltiple: varias tumoraciones en una única unidad renal.
- Tumoración bilateral: una tumoración en cada unidad renal.

12.2.5 Tratamiento quirúrgico realizado

Se ha recogido para cada uno de los pacientes tratados:

✦ Tipo de tratamiento realizado en cinco categorías:

- Nefrectomía radical.
- Nefrectomía radical bilateral.
- Nefrectomía radical izquierda y conservadora derecha.
- Nefrectomía conservadora electiva, recogiendo:
 - los tamaños tumorales que llevaron a la indicación.
 - el tipo de clampaje realizado: arterial, arterio – venoso, sin clampaje.
- Nefrectomía conservadora imperativa.
 - los motivos de la indicación.
 - el tipo de clampaje realizado: arterial, arterio – venoso, sin clampaje.

✦ Vía de abordaje utilizada para la cirugía, en cinco categorías:

- Lumbotomía.
- Subcostal anterior.
- Subcostal bilateral.

- Toracofrenolaparotomía.
- Laparoscopia.
- ✦ Exéresis/conservación de la glándula suprarrenal.
- ✦ Necesidad de transfusión sanguínea durante la cirugía o durante el ingreso, y volumen transfundido, en número de unidades transfundidas:
- ✦ Cuantificación y descripción de las complicaciones postoperatorias acaecidas.
- ✦ Cuantificación de cirugías realizadas conjuntamente a la cirugía de exéresis tumoral.

12.2.6 Variables anatomopatológicas

Del estudio patológico de la pieza quirúrgica, se han recogido las siguientes variables:

- ✦ Tipo celular según la clasificación de 1997 y sus refrendas posteriores^{121,122,123}, en cuatro categorías (nuestra serie no cuenta con ningún caso de tumor de tubos colectores de Bellini)(*Tabla 14*):
 - CCR de células claras o CCR convencional.
 - CCR papilar o cromófilo.
 - CCR cromóforo.
 - CCR sarcomatoide.
- ✦ Grado histopatológico de Fuhrman, según cuatro categorías (nuestra serie no cuenta con ningún caso de tumor de grado 4)(*Tabla 15*):
 - Grado 1.
 - Grado 2.
 - Grado 3.
 - Grado no determinado (ND)
- ✦ Clasificación según el TNM de 2002 (únicamente el valor de la “T”)(*Tabla 13*)
- ✦ Invasión vascular macroscópica en dos categorías (nuestra serie no cuenta con ningún caso de tumor con afectación de la vena cava):
 - No afectación de la vena renal.
 - Afectación de la vena renal.
- ✦ Invasión/ no afectación microscópica de la cápsula renal.
- ✦ Invasión/ no afectación vascular microscópica.
- ✦ Invasión/ no afectación linfática microscópica.
- ✦ Invasión/ no afectación microscópica de la vía urinaria.

- ✦ Invasión/ no afectación de la glándula suprarrenal.
- ✦ Presencia/ ausencia de necrosis tumoral microscópica.

12.2.7 Seguimiento y progresión

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se ha recogido:

- ✦ El tiempo de seguimiento en años de la totalidad de los pacientes.
- ✦ La existencia o no de progresión tumoral tras el tratamiento quirúrgico, entendiendo por progresión:
 - Recidiva tumoral a nivel local.
 - Metástasis a distancia.
 - Afectación del riñón contralateral.
 - Combinaciones de las anteriores.
- ✦ El tiempo hasta la progresión, en años, de los pacientes que han progresado.
- ✦ El tiempo de seguimiento en los pacientes que no han sufrido progresión.

12.3 RECOGIDA DE LOS DATOS

La recogida de datos de los pacientes para llevar a cabo el estudio necesario para la elaboración de esta tesis, ha sido posible gracias al diseño de una base de datos realizada con el programa informático FileMaker Pro ® 6.0.

The screenshot shows a FileMaker Pro database form with the following fields and buttons:

- Datos Demográficos** (yellow button)
- 1ª Consulta** (blue button)
- Tratamiento** (green button)
- A.P.** (red button)
- A grid of buttons for consultation years: 1ª C, 2ª, 3ª, 4ª y 5ª, 6ª y 7ª, 8ª y 9ª, 10ª y 11ª, 12ª y 13ª, 14ª y 15ª, 16ª y 17ª, 18ª y 19ª, 20ª y 21ª, 22ª y 23ª, 24ª y 25ª, and **CONSULTAS** (yellow button).
- PROGRESIÓN** (red button)
- BUSCAR** (purple button)
- Número de Hº** (text field)
- Apellido 1º** (text field, labeled **APELLIDO 1º**)
- Apellido 2º** (text field, labeled **APELLIDO 2º**)
- Nombre** (text field, labeled **NOMBRE**)
- Fecha de Nacimiento** (text field, labeled **Fecha de Nacimien**)
- SEXO** (radio buttons for **V** and **M**)

Presentación 1: Datos demográficos

Como podemos ver, la Presentación 1, hace referencia a cuatro campos de filiación del paciente a través de su nombre y apellidos, número de historia, sexo y fecha de nacimiento, permitiendo así una rápida identificación del caso, así como evitando posibles confusiones o duplicaciones de los mismos.

La recogida de datos continúa con la Presentación 2, en la que se obtienen datos clínicos del paciente, así como la sintomatología presentada y enfermedades concomitantes. También se recogen las pruebas diagnósticas. En el caso de que alguna de ellas se encontrara alterada se recoge en la base la descripción de dicha alteración. En esta presentación se reflejan también parámetros bioquímicos, y hematológicos.

Presentación 2: Primera Consulta

La presentación se continúa con los datos referentes a las características tumorales, como son el número, tamaño, localización, características y situación tumoral, o la presencia de metástasis al diagnóstico, afectación bilateral, vascular, afectación ganglionar macroscópica o de la vía urinaria.

PRIMERA CONSULTA		FECHA 1ª CONSULTA	ECHA 1ª CONSUL	BUSCAR	
MOTIVO DE CONSULTA	<input type="checkbox"/> INCIDENTALOM/ <input type="checkbox"/> HEMATURIA <input type="checkbox"/> DOLOR LUMBAR <input type="checkbox"/> S.CONSTITUCIONAL	<input type="checkbox"/> S.DE WÜNDERLIC <input type="checkbox"/> MASA LUMBAR PALPABLI <input type="checkbox"/> ALTERACIONES ENDOCRINA <input type="checkbox"/> VARICOCELE			
ENFERMEDADES PREVIAS	<input type="checkbox"/> CARDIOPATIA <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> DIABETES <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> OTRAS	DEFINIR OTRAS DEFINIR OTRAS DEFINIR OTRAS DEFINIR OTRAS	HABITO TABAQUICO <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> DESCONOCIDC <input type="radio"/> NO	MONORRENO <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> ANATÓMICC <input type="radio"/> FUNCIONAL	
PRUEBAS REALIZADAS	RX ABDOMEN RX TORAX ECO UIV TAC ARTERIOGRAFIA RNM BX PERCUTÁNEA BX OPERATORIA RASTREO ÓSEO TAC CRANEAL	RX TORAX RX ABDOMEN ECO UIV TAC ARTERIOGRAFIA RNM BX BX RASTREO ÓSEO TAC CRANEAL	DESCRIPCION DE LA PRUEBA ALTERADA DESCRIPCION DE LA PRUEBA ALTERA		
HEMATOCRITO	HE %	HEMOGLOBINA PLASMÁTICA	HEM mg/dl	VSG VSG	
CREATININA PLASMÁTICA	VALOR mg/dl	FOSFATASA ALCALINA	FOSEATA		
TRANSAMINASAS	GOT AST GOTAST mg/dl	GPT ALT GPTALT mg/dl	SEDIMENTO URINARIO <input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> ALTERADO <input type="checkbox"/> HEMATURIA <input type="checkbox"/> LEUCOCITURIA <input type="checkbox"/> BACTERURIA <input type="checkbox"/> CILINDROS		
TUMORES PREVIOS	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> RENALES <input type="checkbox"/> OTROS	DEFINIR TM DEFINIR TM DEFINIR TM			
TUMORES CONCOMITANTES AL DIAGNOSTICO	DEFINIR TM CON.	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> GANGLIOS A DISTANCIA <input type="checkbox"/> PULMONARES <input type="checkbox"/> HEPATICAS <input type="checkbox"/> OSEAS <input type="checkbox"/> CEREBRALES <input type="checkbox"/> SUPRARRENALES	<input type="checkbox"/> OTRAS DEFINIR MX DEFINIR MX DEFINIR MX		
CARACTERÍSTICAS TUMORALES	TAMAÑO TUMORAL AÑO TUM cm. NUMERO NUMERO LOCALIZACION LOCALIZACION SITUACION SITUACION	DEFINIR EN CASO DE BILATERALIDAD,Nº,TAMÑO,LOC,SIT. EN CASO DE BILATERALIDAD,Nº,TAM			
AFECTACION VASCULAR	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> VENA RENAI <input type="checkbox"/> CAVA INFRADIAFRAGMATIC/ <input type="checkbox"/> CAVA SUPRADIAFRAGMATIC.	CARACTERÍSTICAS MACROSCOPICAS TERISTICAS MACROSC AFECTA. GANGLIONAR MACROS. <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO AFECTA. VIA URINARIA <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO			

En la Presentación 3, se recogen todos los datos referentes al resultado anatomopatológico del estudio de la pieza tumoral, como son el tipo celular, grado histológico, estadificación según la clasificación TNM de 2002, así como la existencia o no de afectación suprarrenal, invasión vascular o linfática microscópica, necrosis tumoral y el tamaño de la pieza.

The image shows a web-based data entry form for 'ANATOMIA PATOLOGICA'. The form is set against a light green background and contains several input fields and radio buttons. At the top left, the title 'ANATOMIA PATOLOGICA' is in a red box. At the top right, there is a 'BUSCAR' button in a purple box. The form fields are as follows:

- TIPO CELULAR**: A text input field containing 'TIPO CELULAR'.
- GRADO TUMORAL**: A text input field containing 'G0 TUM'.
- INVASION CAPSULA**: Radio buttons for 'SI' and 'NO'.
- INVASION SUPRARRENAL**: Radio buttons for 'SI', 'NO', and 'CONSERVADA'.
- NECROSIS TUMORAL**: Radio buttons for 'SI' and 'NO'.
- INVASION VASCULAR MICRO**: Radio buttons for 'NO' and 'SI'.
- INVASION LINFATICA MICRO**: Radio buttons for 'NO' and 'SI'.
- TNM 1997 MODIFICADO**: A dropdown menu showing '97 MODI'.
- TAMAÑO TUMORAL AP**: A text input field containing 'TAMAÑO' followed by 'cm'.

On the right side of the form, there are two more dropdown menus labeled 'N' and 'M', both showing 'N' and 'M' respectively.

Presentación 3: Anatomía Patológica

La siguiente presentación de la base de datos es la que hace referencia al tratamiento aplicado y características del mismo.

A lo largo de las presentaciones de la base de datos se recogen así mismo la fecha de realización de cada una de las actividades, (primera visita, cirugía, inicio y fin de tratamientos complementarios, fechas de revisiones...) que permiten realizar un seguimiento en el tiempo del proceso en estudio.

Tratamiento

INICIO TRATAMIENTO

TIPO DE TRATAMIENTO

CIRUGIA
 ABSTENCION
 EMBOLIZACION

TIPO DE CIRUGIA

VIA DE ACCESO

SUPRARRENALECTOMIA SI NO

TRANSFUSION SI NO UNIDADES

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS SI NO

TIPO

CIRUGÍA CONSERVADORA

TIEMPO DE ISQUEMIA min.

CLAMPAJE

FECHA DE ALTA

TRATAMIENTO ADYUVANTE

NO SI

TIPO DE TTO. ADYU.

INICIO TTO ADYU

FINALIZACION TTO ADYU

INMUNOTERAPIA

RTP

RTP SOBRE METÁSTASI

Presentación 4: Tratamiento aplicado

La recogida de datos se continúa con una serie de presentaciones en las que se repiten los mismos campos, y que no son otra cosa que los datos obtenidos en cada una de las consultas de seguimiento del paciente.

Vemos como ejemplo una de ellas la Presentación 5.

En ellas se recogen:

- el estado de la función renal
- pruebas diagnósticas de imagen para descartar progresión tumoral
- clínica presentada por el paciente

1º CONSULTA POSOPERATORIA		FECHA DE CONSULTA	CHA DE CONSUL	BUSCAR
CREATININA	R.CR mg/dl	FOSF, ALCALINA	LINA1	CLINICA
ECO	ECO 1	<input type="checkbox"/> ASINTOMATICC	OBSERVACIONES	
RX ABDOMEN 1	RX ABDOMEN 1	<input type="checkbox"/> PERDIDA DE PESO	OBSERVACIONES	
RX TORAX	RX TORAX 1	<input type="checkbox"/> ANOREXIA	OBSERVACIONES	
UIV	UIV 1	<input type="checkbox"/> DOLOR OSEO		
TAC ABDOMINAL	AC ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> HEMATURIA		
RASTREO ÓSEO	RASTREO ÓSEO	<input type="checkbox"/> OTROS		
TAC CRANEAL	TAC CRANEAL 1			
SERIE OSEA	SERIE OSEA			
DESCRIPCION PRUEBA ALTERADA				
DESCRIPCION PRUEBA ALTERADA				
DESCRIPCION PRUEBA ALTERADA				
DESCRIPCION PRUEBA ALTERADA				
DESCRIPCION PRUEBA ALTERADA				
SIGUIENT				

Presentación 5: Primera consulta postoperatoria

La base de datos se finaliza, con la presentación en la cual se recogen todos los datos referentes a la existencia o no de recidiva o de progresión tumoral, así como la actitud tomada ante la misma y datos de supervivencia del paciente. Todo esto lo podemos apreciar en la Presentación 6, en la página siguiente.

BUSCAR
PROGRESIÓN <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO FECHA PROGRESIÓN <input type="text"/>
RECIDIVA LOCAL <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO FECHA RECIDIVA LOCAL <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> MASA FOSA LUMBAR <input type="checkbox"/> GANGLIOS REGIONALES <input type="checkbox"/> RECIDIVA EN RIÑÓN CON CIRUGÍA CONSERVADORA PREVIA OBSERVACIONES <input type="text"/> OBSERVACIONES R.L. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
EXTENSIÓN A DISTANCIA <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO FECHA EXT. A DISTANCIA <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> MTX GANGLIONAR A DISTANCIA OBSERVACIONES <input type="checkbox"/> MTX ÓSEAS <input type="checkbox"/> MTX SUPRARRENALES <input type="text"/> OBSERVACIONES E.D. <input type="checkbox"/> MTX PULMONARES <input type="checkbox"/> MTX CEREBRALES <input type="checkbox"/> MTX HEPÁTICAS <input type="checkbox"/> OTRAS <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
AFECTACIÓN RIÑÓN CONTRALATERAL <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO FECHA <input type="text"/>
EXTIRPE TUMORAL <input type="text"/>
TAMAÑO TUMORAL <input type="text"/> cm
TRATAMIENTO APLICADO <input type="checkbox"/> NINGUNO FECHA INICIO TTO <input type="text"/> <input type="checkbox"/> CIRUGÍA FECHA INICIO TTO <input type="text"/> <input type="checkbox"/> CIRUGÍA + INMUNOTERAPIA FECHA FIN TTO <input type="text"/> <input type="checkbox"/> INMUNOTERAPIA <input type="checkbox"/> RTP SOBRE MTX <input type="checkbox"/> CIRUGÍA SOBRE MTX OBSERVACIONES <input type="text"/> OBSERVACIONES T.A. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
EXITUS <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO FECHA EXITUS <input type="text"/>
FECHA ÚLTIMA CONSULTA <input type="text"/>

Presentación 6 : Progresión

12.4 POBLACIÓN A ESTUDIO: PÉRDIDAS Y EXCLUSIONES

La recogida de datos abarca un periodo de casi dos décadas, a lo largo de las cuales se han producido modificaciones hospitalarias, de los archivos, pérdidas de seguimiento de pacientes, fallecimientos etc., que han dificultado la obtención de los datos necesarios para el estudio.

De los primeros años estudiados no se tiene constancia contrastable de muchos de los pacientes tratados, y en los años posteriores el número de cirugías realizadas es paulatinamente mayor, se tiene conocimiento de más enfermos y la pérdida de datos de enfermos es menor.

Así, de **una población con un tamaño inicial de 389 pacientes afectos y tratados por un CCR, se han perdido para el estudio 83 pacientes por imposibilidad para la recuperación de las historias clínicas.** Lógicamente, la pérdida de pacientes por este motivo es inversamente proporcional al año de su intervención. Así en los últimos cinco años sólo se han perdido cuatro enfermos por este motivo.

Por otra parte, ha sido necesario, en aras del fin último perseguido en esta tesis, desestimar a una serie de pacientes por no cumplir las características necesarias para contribuir al estudio.

Por este motivo, 3 pacientes se han desestimado por haber sido atendidos en nuestro hospital ante la progresión de una neoplasia renal tratada previamente en otro medio, no disponiendo de los datos iniciales de la misma, o bien por presentar un proceso neoplásico sincrónico que hace imposible determinar con exactitud a cual de los dos procesos se debe la progresión.

El fin de nuestro estudio es identificar aquellos factores de riesgo, que nos permitan predecir, tras el tratamiento quirúrgico con fines curativos, la progresión de la enfermedad ya sea a nivel local sobre el lecho quirúrgico y cadenas ganglionares afines, como en forma de metástasis a distancia, en pacientes sin signos evidentes de diseminación de la enfermedad antes de la cirugía, sin sospecha de enfermedad residual tras el tratamiento.

Por este motivo hemos de renunciar a todos los pacientes con tratamiento adyuvante o terapéutico tras cirugía en forma de inmunoterapia, para evitar la influencia del potencial efecto terapéutico de este tratamiento en la aparición de la recidiva tumoral.

Esto nos obliga a prescindir de todos los pacientes con ganglios positivos tras la cirugía, los cuales serían subsidiarios a tratamiento inmunoterápico adyuvante, como así ha sido en la mayoría de los casos, salvo que el contexto general del paciente lo contraindicara, y a prescindir también de los pacientes con ganglios persistentes en lecho quirúrgico por imposibilidad de exéresis quirúrgica, los cuales han sido subsidiarios de tratamiento inmunoterápico con fines no adyuvantes, sino terapéuticos.

Esta medida ha arrastrado como efecto colateral el tener que prescindir en la tesis, de la variable “N” (afectación ganglionar en el sistema de estadificación TNM), como posible variable pronóstica.

En el caso de los pacientes con ganglios positivos persistentes en el lecho quirúrgico, la eliminación como casos útiles ha sido necesaria por un segundo motivo: la presencia de enfermedad residual tras el tratamiento quirúrgico, y el no disponer de un hipotético momento “libre de enfermedad”, constituye de igual manera un elemento distorsionante a la hora de poder predecir progresión del proceso, ya que no existe una remisión completa de la enfermedad.

De la misma manera hemos tenido que renunciar a todos aquellos pacientes que presentaban enfermedad diseminada en el momento del tratamiento por idénticas razones a las anteriormente descritas. Por este motivo a lo largo de la tesis el factor “M” (metástasis a distancia en el sistema de estadificación TNM), tampoco se contempla como factor predictivo de progresión de enfermedad tras tratamiento quirúrgico.

Tras esta aclaración sobre criterios de inclusión/exclusión de pacientes, de un total de 306 pacientes de los cuales disponemos de información, han sido excluidos 32:

- ✦3 por presentar una neoplasia en la unidad renal contralateral, intervenida previamente en otro centro, sin disponer de datos de la misma.

- ✦16 por haber precisado tratamiento inmunoterápico, ya sea adyuvante a la cirugía, o con fines terapéuticos, de los cuales:
 - 3 pacientes eran estadio T3b.
 - 2 pacientes eran N1.
 - 1 pacientes eran N1 M1.
 - 1 paciente era N2.
 - 2 pacientes eran N2 M1.
 - 7 eran M1.

- ✦4 pacientes han sido desestimados por ser N1, no recibiendo tratamiento inmunoterápico por su contexto general.

- ✦2 pacientes presentaban un estadio N2 M1, desestimándose tratamiento complementario por el contexto general o lo avanzado del proceso.

- ✦7 pacientes presentaban diseminación a distancia sin aparente afectación ganglionar en los cuales se desestimó tratamiento inmunoterápico por la afectación metastásica múltiple.

Por lo que el número final de pacientes válidos para nuestro estudio es de 274.

De un forma gráfica se puede ver la distribución de pacientes incluidos, y excluidos, así como aquellos casos en los que no ha sido posible recuperar la información, en el Gráfico 1.

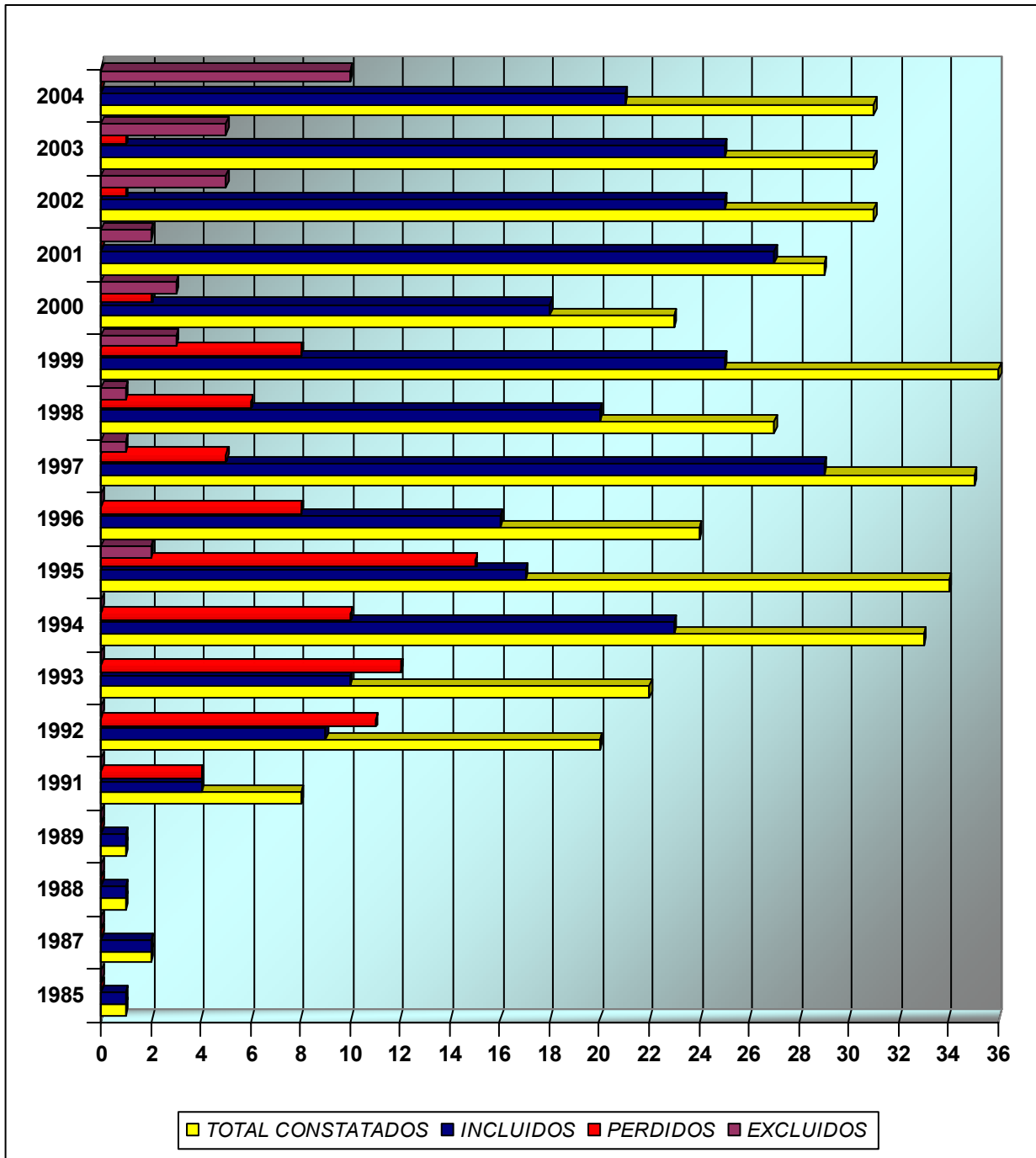


Gráfico 1: Población inicial, pacientes perdidos o excluidos y pacientes incluidos finalmente en el estudio.

12.5 MÉTODOS DE DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA SERIE

Una vez que todos los datos disponibles se han introducido en la base de datos descrita, se realiza una exportación de los mismos a la base de datos del programa estadístico elegido para el análisis. En este caso se ha utilizado el **SPSS versión 13.0**.

La exportación de los datos a esta base permite:

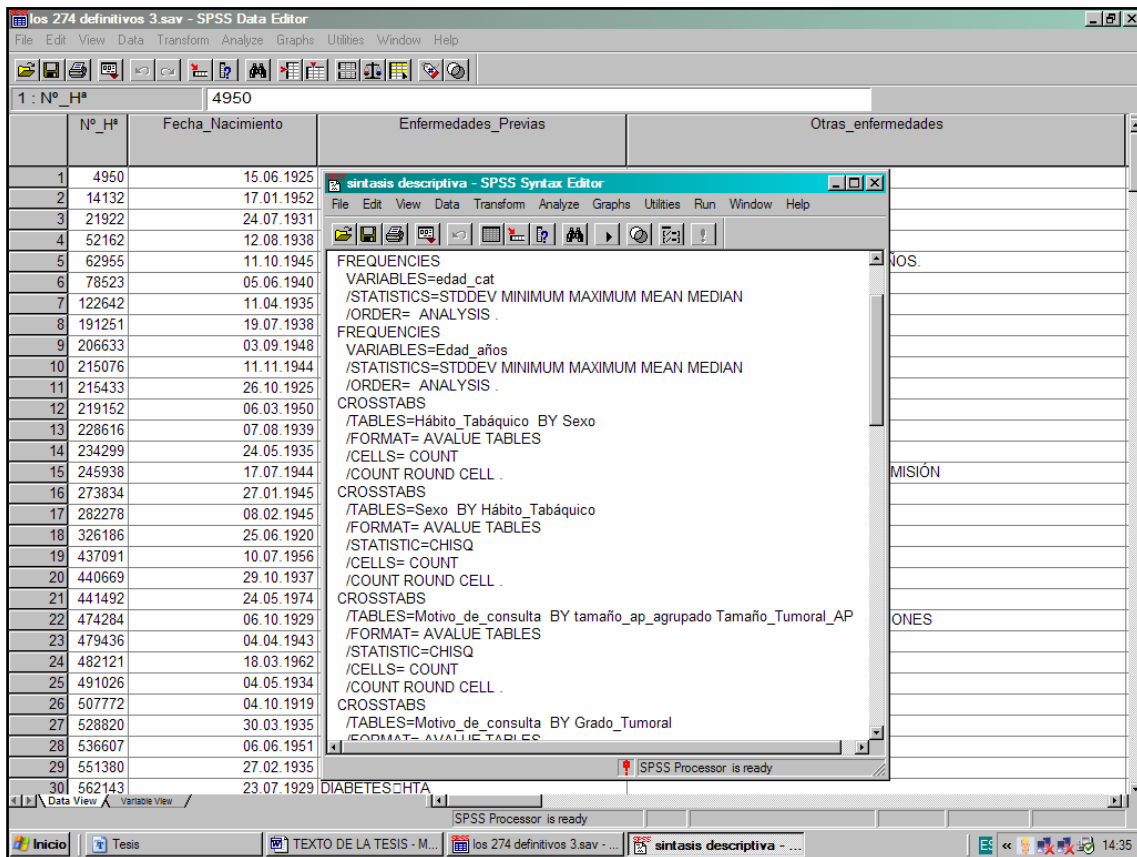
- ✦ por supuesto, y fundamentalmente, realizar el estudio estadístico de los datos, tanto desde el punto de vista de la estadística descriptiva como la analítica.
- ✦ pero también, y como paso previo, permite identificar posibles errores tipográficos acaecidos durante la recogida de datos, reordenar y organizar las variables según convenga para su estudio y depurar aquellas variables que no resulten de interés para el fin último del estudio.

	GPT_ALT_al diagnóstico	Hematocrito_al diagnóstico	Sexo	Hemoglobina_Plasmática_al diagnóstico	Grado_Tumoral	Invasión_Cápsula	Invasión_Suprarrenal	Invasión_Linfática_Micro	Invasión_Vascular_Micro	Localización_al diagnóstico	Metástasis
1	20,00	48,00	Mujer	15,50	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
2	11,00	45,30	Mujer	16,30	G2	NO	CONSERVADA	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
3	16,00	45,20	Mujer	14,60	G1	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
4	.	.	Mujer	.	ND	SI	NO	.	.	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
5	23,00	41,30	Mujer	14,70	G2	SI	CONSERVADA	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
6	.	40,00	Varón	13,40	G2	SI	NO	SI	SI	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
7	19,00	36,40	Varón	12,80	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
8	.	.	Varón	.	G3	SI	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
9	14,00	40,70	Varón	13,50	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
10	.	37,80	Varón	11,30	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
11	17,00	47,40	Varón	16,20	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
12	17,00	44,20	Varón	15,20	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
13	17,00	36,60	Varón	11,50	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
14	257,00	47,70	Varón	16,00	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
15	18,00	44,80	Varón	14,70	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
16	8,00	43,10	Mujer	13,70	G2	NO	CONSERVADA	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
17	12,00	41,70	Mujer	13,80	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
18	16,00	33,80	Mujer	11,10	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
19	21,00	43,00	Mujer	13,60	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
20	169,00	40,50	Mujer	13,00	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
21	.	40,10	Varón	13,90	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
22	28,00	42,00	Varón	14,40	G1	SI	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
23	.	47,10	Varón	15,30	G3	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
24	.	38,50	Mujer	12,60	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
25	6,00	39,60	Varón	13,40	G2	SI	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
26	16,00	41,40	Mujer	13,90	G1	SI	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
27	21,00	43,70	Mujer	14,40	G2	SI	CONSERVADA	NO	SI	RIÑÓN DERECHO	NO
28	35,00	49,00	Varón	16,10	G2	NO	NO	NO	NO	RIÑÓN IZQUIERDO	NO
29	12,00	42,30	Mujer	13,90	ND	NO	CONSERVADA	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO
30	46,00	46,10	Varón	15,80	G2	SI	NO	NO	NO	RIÑÓN DERECHO	NO

Presentación 7: Imagen de la base de datos del programa estadístico SPSS 13.0

El programa estadístico SPSS 13.0, dispone de una función de “sintaxis”, que permite guardar todos los comandos de las operaciones realizadas con el mismo. De esta manera, en el caso de que se añadan o supriman casos del estudio, el programa, automática e instantáneamente permite realizar nuevamente la totalidad de los cálculos facilitando extraordinariamente la tarea.

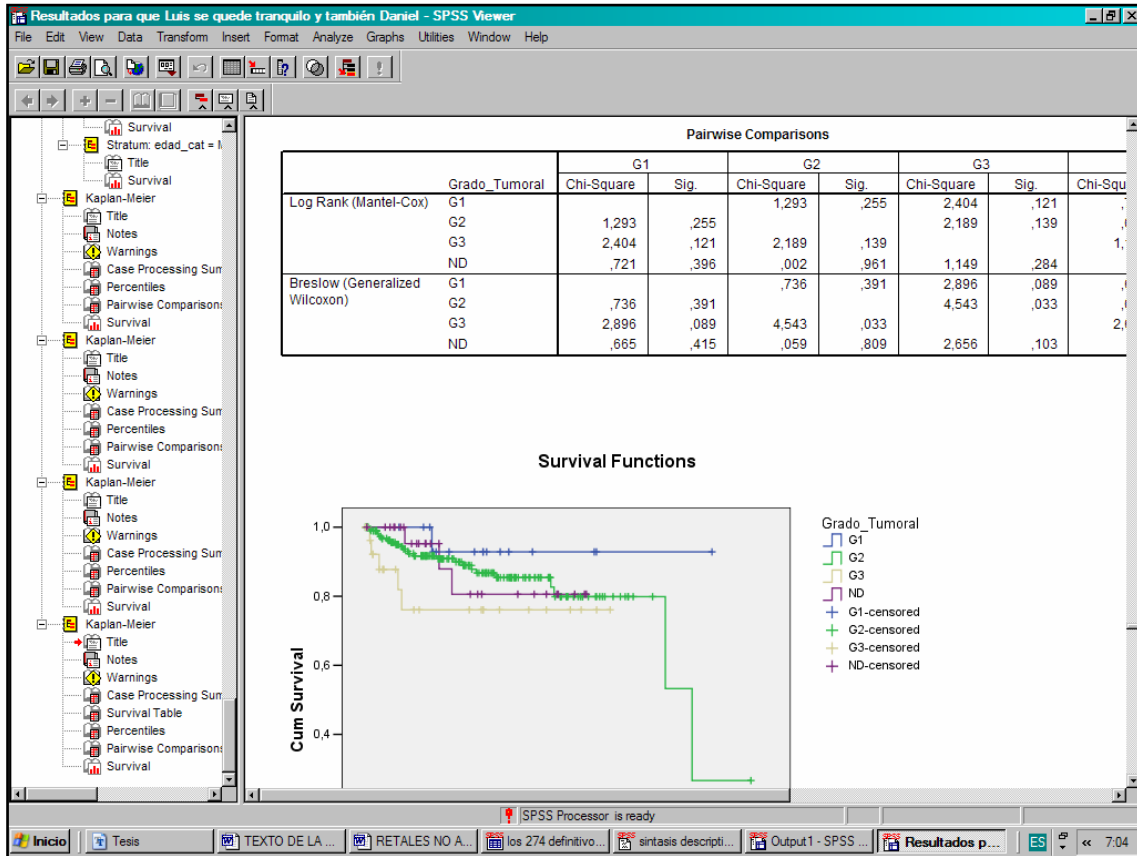
En la Presentación 8, puede verse la imagen de la citada función.



Presentación 8: Imagen de la sintaxis del programa estadístico SPSS 13.0

Del mismo modo, el programa presenta los cálculos realizados sobre las variables del estudio, en forma de tablas, histogramas, curvas de supervivencia etc., que pueden ser consultadas “in situ” o pueden ser exportadas para su utilización de manera directa o previa modificación con programas de tratamiento de texto.

En la Presentación 9 queda representado un ejemplo de lo descrito sobre estas líneas.



Presentación 9: Hoja de cálculos del programa SPSS 13.0

Una vez que los datos han sido transferidos a la base de análisis estadístico descrita, se ha realizado en primer lugar una descripción general de las características de nuestra serie de pacientes intervenidos por presentar un CCR.

Así hemos podido conocer:

- su distribución por sexos y por edades.
- clínica presentada.
- morbilidad asociada a la presencia del proceso neoplásico renal.
- características analíticas previas a la realización de cirugía.
- pruebas diagnósticas empleadas en su filiación.
- tamaño y características radiológicas de las neoplasias.
- tipo de cirugía realizada, vías de abordaje, localización y situación tumoral.
- cirugías realizadas de forma conjunta.

- características propias de la neoplasia una vez realizada su exéresis, como son el tipo tumoral, grado de diferenciación, tamaño real, invasión de estructuras vasculares y linfáticas, invasión capsular.
- tiempo de seguimiento al que hemos sometido a los pacientes,
- número de pacientes que han progresado, y tipo de progresión.

Nos ha parecido adecuado el presentar desde un punto de vista descriptivo todas estas características de la serie de pacientes con la que vamos a trabajar, para tener un conocimiento certero y real de lo que estamos hablando, y de la importancia e implicaciones de las conclusiones que vamos a obtener, y sobre todo, poder aclarar y matizar los resultados que podamos obtener posteriormente.

Esta estadística descriptiva, se ha basado fundamentalmente en la descripción de las frecuencias de los sucesos, manifestada en su número absoluto y porcentaje, así como descripción de estadísticos de tendencia central como la media y desviación estándar y la mediana, del rango y cuartiles, de las variables numéricas.

En algunos casos en los que nos ha parecido interesante, se han descrito las frecuencias de dos variables cruzadas con fines meramente descriptivos.

Los datos obtenidos han sido relatados o bien reflejados en tablas o en gráficos, para facilitar la rápida comprensión visual de los mismos.

El siguiente paso, y ya dentro de la estadística analítica, ha sido la realización de las curvas de supervivencia de Kaplan – Meyer, para cada una de las variables que hemos considerado adecuadas estudiar en relación con la progresión tumoral.

Su elaboración ha sido realizada utilizando el programa estadístico “SPSS 13.0”

Dichas curvas dan una rápida información sobre la probabilidad de supervivencia para las distintas categorías de la variable. Para averiguar si hay diferencias significativas entre las categorías de las variables se ha utilizado el LOG –RANK TEST. El mínimo “p” valor para considerar estas diferencias como significativas, se ha tomado como 0,05. La información queda recogida en las tablas adjuntas.

Seguidamente se ha hecho el análisis de regresión univariante de Cox, para esas mismas variables viendo el grado de significación estadística de cada una de ellas en relación con la progresión tumoral, presentando dichos resultados en una tabla.

La regresión de Cox univariante, se ha realizado fundamentalmente con carácter exploratorio para identificar aquellas variables que presentan una mayor significación estadística, y de esta manera poder decidir cuales de ellas incluir en el modelo de regresión multivariante.

De estas variables hemos conocido además de su significación estadística, el riesgo relativo de cada categoría con respecto a la categoría de referencia con un intervalo de confianza del 95%, así como el índice de concordancia (C. Índice de Harrell).

Para finalizar se ha elaborado un modelo, basándonos en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, donde se analizan de forma conjunta, qué conjunto de variables son las más adecuadas para predecir el riesgo de progresión, mostrándose el riesgo relativo de cada una de ellas. En dicho modelo se han ido incluyendo las variables que eran significativas en el estudio univariante, de una en una, eliminando aquellas que no mejoraban el modelo. El criterio para la inclusión de una variable en el modelo, se basa en la mejora del índice AIC de Akaike, lo que contribuye a un mejor modelo global, y como segunda condición, que el p – valor de la variable sea menor de 0,1.

Así, tras revisar, valorar y comparar diversos modelos, hemos elegido aquel, donde el equilibrio entre la capacidad predictiva y el rendimiento clínico del mismo resultaban óptimos.

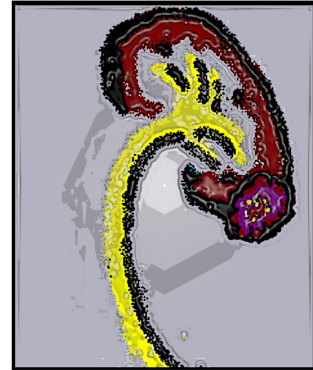
En el modelo final aparece la información del grado de significación estadística de cada una de las variables, del riesgo relativo con los intervalos de confianza del 95% de cada una de las categorías de las variables, así como el índice de concordancia de Harrell corregido por bootstrap (200 muestras) y el índice de concordancia de Gönen – Heller, menos optimista que el de Harrell, para los casos en que el porcentaje de recidivas es bajo, del modelo global.

Una vez obtenido el modelo final se ha desarrollado un nomograma, que permita realizar la predicción de supervivencia libre de progresión tras el tratamiento quirúrgico,

a 2, 5 y 10 años, de una forma rápida, sencilla y eficaz, pudiendo ser utilizado en cualquier momento y situación clínica, así como calcular el tiempo mediano de supervivencia libre de progresión.

El estudio univariante y multivariante de Cox, así como la elaboración del nomograma correspondiente al modelo, se ha realizado utilizando el programa estadístico “R”, en particular, se han utilizado las librerías Design, Hmisc y phcpe.

Finalmente se han determinado unos puntos de corte en la predicción de la SLP arrojada por el nomograma que resulten óptimos a la hora de determinar la probabilidad de que el resultado de esa predicción, es decir, la SLP tras el tratamiento de intención curativa, realmente ocurra.



RESULTADOS

13 ANÁLISIS DE LA SERIE. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

13.1 FACTORES DEMOGRÁFICOS

13.1.1 Distribución por sexos

Los 274 pacientes de nuestra serie quedan distribuidos por sexos según se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18 : Distribución por sexos del CCR		
SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	103	37,6%
Masculino	171	62,4%

13.1.2 Distribución por edad

- ✦ La media de edad de los pacientes es de 61,4 años y su desviación estándar (D.E.): 12,3, en un rango que se extiende desde los 24,9 a los 84,76 años.
- ✦ La mediana de edad en el momento de la cirugía fue de 63,6 años.
- ✦ Percentil 25: 52,9 años. Percentil 75:71,4 años.

En la Tabla 19 se describe la distribución en 4 grupos de edad escogidos.

Tabla 19: Distribución según grupos de edad		
EDAD	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 50 años	47	17,2%
50 a 60 años	63	23%
60 a 70 años	81	29,6%
Mayores de 70 años	83	30,3%
TOTAL	274	100%

13.1.3 Hábito tabáquico

La Tabla 20, describe el hábito tabáquico de los pacientes de nuestra serie, estratificándolos en virtud del sexo.

Tabla 20: Distribución del hábito tabáquico por sexos			
SEXO	FUMADOR	NO FUMADOR	DESCONOCIDO
Femenino	9	89	5
Masculino	92	69	10
TOTAL	101(36,86%)	158 (57,6%)	15(5,4%)

13.1.4 Enfermedades asociadas en la población a estudio

De nuestros 274 pacientes intervenidos:

- ✦ **119, lo que supone un 43,4 %, no tenían enfermedades relevantes.**
- ✦ **155 lo que supone un 56,6 % sí que tenían patologías relevantes en el momento del diagnóstico.**

De los 119 pacientes con enfermedades de interés:

- ✦ **Un 38,7% sufrían HTA, en distintos grados de intensidad, sola o asociada a otros procesos, como claudicación intermitente, cardiopatías, diabetes, aneurismas abdominales, IRC etc.**
- ✦ **Un 13,4% tenían algún tipo de cardiopatía, entre ellas: arritmia completa por fibrilación auricular (AC x FA) u otras arritmias, angor, IAM, valvulopatías, miocardiopatías dilatadas, insuficiencias cardiacas, e intervenciones como angioplastias, valvuoplastias, by-pass aortocoronarios, e incluso un transplantado cardiaco. La mayor parte de ellos en tratamiento con fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes.**

Muchos de los pacientes tenían asociado a su patología cardiaca, HTA, diabetes o EPOC.

- **Un 9,7% de los pacientes sufrían EPOC, en distintos grados de intensidad.**
- **Un 7,2% presentaban diabetes.**
- **Un 0,3% (8 casos) tenía antecedentes de TBC pulmonar.**
- **4 eran insuficientes renales, de los cuales 3 se encontraban en diálisis.**
- **2 pacientes habían recibido un transplante renal**
- **3 pacientes eran asmáticos.**
- **3 pacientes sufrían obesidad mórbida.**

Otras patologías presentes en algunos de los pacientes intervenidos, y con mero carácter informativo son:

- **miastenia gravis, depresión, epilepsia, Parkinson, como enfermedades de la esfera psíquica y neurológica, estaban presentes en algunos de los pacientes intervenidos.**
- **en la esfera tiroidea, Enfermedad de Graves – Basedow, hipotiroidismos e hipertiroidismos, son patologías también presentes en algunos de los pacientes.**
- **la patología hepática queda representada por hepatitis víricas tipo B y tipo C crónicas, hepatopatías alcohólicas, o hidatidosis hepáticas.**
- **dentro de la patología reumática – autoinmune, vasculitis, tiroiditis autoinmune, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática, psoriasis y uveítis autoinmune también tenían su representación.**
- **en el ámbito metabólico, las dislipemias, hiperuricemias, hiperparatiroidismos e hiperplasias suprarrenales también estaban presentes en algún paciente.**

(Estas variable no ha sido investigada con fines pronósticos dada su heterogeneidad y baja representación en el total de la población)

13.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A continuación, en la Tabla 21, se muestra una relación de los motivos que llevaron a los pacientes a acudir a la consulta y que concluyeron con el diagnóstico del CCR.

Tabla 21: MOTIVO DE CONSULTA		
	CASOS	%
<u>INCIDENTALOMA</u>	161	58,8
DOLOR LUMBAR	21	7,7
HEMATURIA	31	11,3
MASA LUMBAR PALPABLE	1	0,4
S. DE STAUFFER	1	0,4
VARICOCELE	5	1,9
S.CONSTITUCIONAL	9	3,3
DOLOR LUMBAR + HEMATURIA	30	10,9
DOLOR LUMBAR + MASA LUMBAR PALPABLE	1	0,4
DOLOR LUMBAR + MASA LUMBAR PALPABLE + S.FEBRIL	1	0,4
DOLOR LUMBAR + S.CONSTITUCIONAL + S.FEBRIL + MASA LUMBAR PALPABLE	1	0,4
DOLOR LUMBAR + S.FEBRIL	2	0,8
DOLOR LUMBAR + S.FEBRIL + HEMATURIA	1	0,4
HEMATURIA + DOLOR LUMBAR + MASA LUMBAR PALPABLE	2	0,7
HEMATURIA + DOLOR LUMBAR + S.CONSTITUCIONAL	1	0,4
HEMATURIA + DOLOR LUMBAR + S.FEBRIL	1	0,4
HEMATURIA + MASA LUMBAR PALPABLE	1	0,4
HEMATURIA + S.CONSTITUCIONAL	1	0,4
HEMATURIA + VARICOCELE	1	0,4
S.CONSTITUCIONAL + DOLOR LUMBAR	1	0,4
S.CONSTITUCIONAL + S.FEBRIL	1	0,4
Total	274	100

En el Gráfico 2 y en el Gráfico 3, se muestran la distribución por grupos de tamaño y por grado histopatológico, según la clasificación de Fuhrman, de todos los incidentalomas de la serie (161 en total)

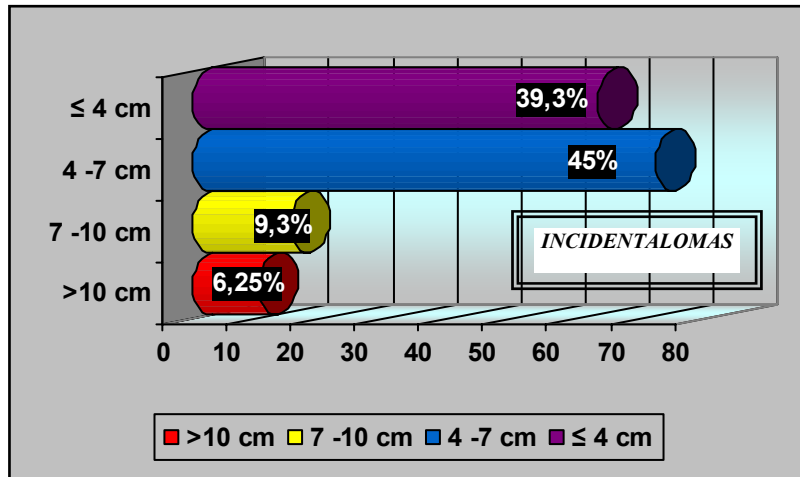


Gráfico 2: Incidentalomas y tamaño tumoral (160 casos, ya que de uno de ellos no se tiene información sobre el tamaño)

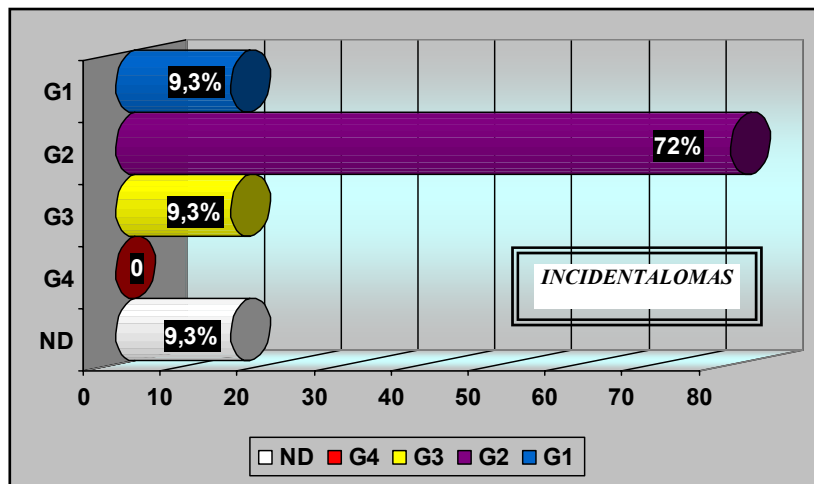


Gráfico 3: Incidentalomas y grado histopatológico de Fuhrman

13.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

13.3.1 Pruebas de imagen

En 4 casos no disponemos de información de las pruebas realizadas.

En el Gráfico 4 se describe, como a pesar de la poca especificidad de la **radiología simple**, y probablemente debido a la realización conjunta con la ecografía, el 97,4% de los pacientes de los que tenemos datos tienen la exploración realizada. De los dos casos en los que la prueba estaba alterada, se debía a patología litiásica, siendo la ECO la que dio el diagnóstico tumoral.

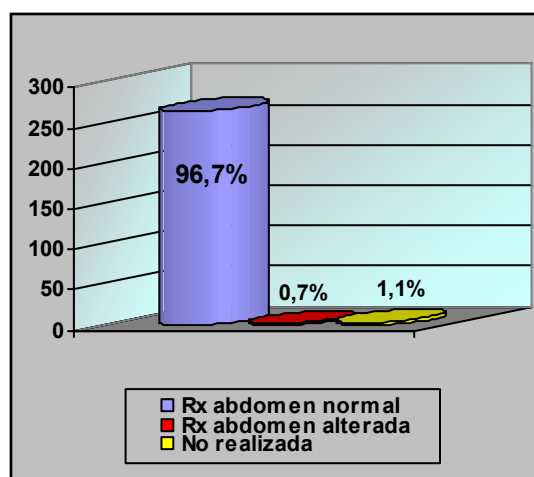


Gráfico 4: Radiología simple de abdomen

El hecho de que la **urografía intravenosa** constituye una prueba radiante, el riesgo de las alergias al contraste y el carecer de una buena sensibilidad para el diagnóstico del CCR, queda demostrado en el Gráfico 5, donde podemos apreciar cómo en el 75,2% de los casos, no se utilizó esta prueba diagnóstica.)

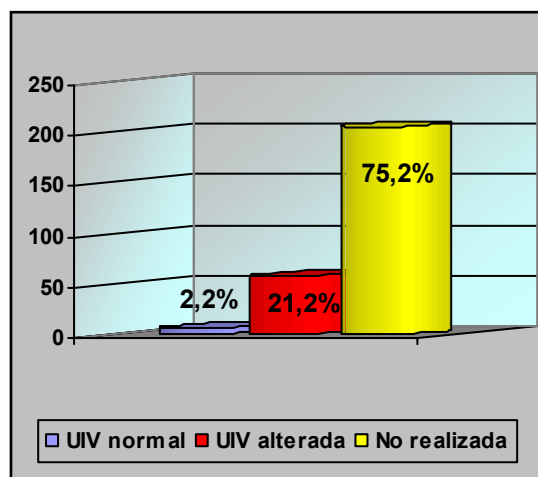
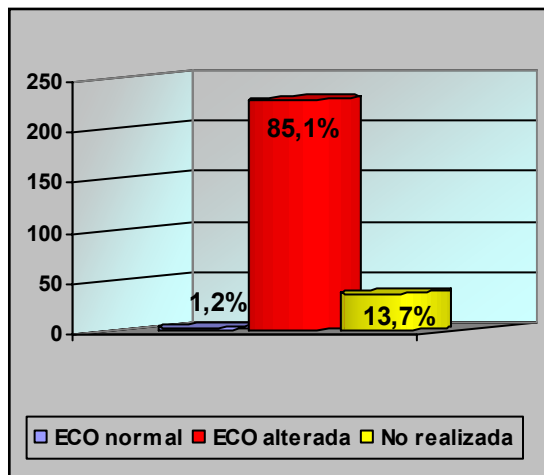


Gráfico 5: Urografía intravenosa

Con respecto a la ecografía abdominal, en el Gráfico 6 podemos observar como sólo en 3 pacientes, lo que supone e un 1,1% de la serie, ésta fue normal, existiendo tumor. En todos estos casos, se trataba de tumoraciones inferiores a 3,5 cm., siendo la más pequeña de 2 cm.



También podemos ver como en 37 pacientes (13,7%), el diagnóstico se realizó directamente mediante TAC, sin realizarse ecografía previa.

Gráfico 6: ECO abdominal

	ECO→	Normal	Alterada	No hecha	TOTAL
T A → C	Alterado	3 (1,2%)	229 (84,8%)	37 (13,7%)	269 (99,7%)
	No Hecho	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
	TOTAL	3 (1,2%)	230 (85,1%)	37 (13,7%)	270(100%)

De la Tabla 22, que recoge los 270 pacientes de los que tenemos datos, se pueden extraer los siguientes resultados:

- el 84,8% de los pacientes fueron sometidos a ECO y TAC abdominales, confirmando ambas pruebas el diagnóstico.
- ningún paciente con sospecha en la ECO presentó un estudio tomográfico normal.

➤ en 3 pacientes (1,2%), fue el TAC el que realizó un diagnóstico de tumor, que había pasado desapercibido para la ECO (tumores de pequeño tamaño)

➤ en 1 paciente (0,3%), se realizó tratamiento, sin realización de TAC de confirmación (se confirmó con RNM)

En nuestra serie, únicamente en 19 casos de 270 de los que tenemos información (6,9%), se realizó RNM para aclarar dudas en cuanto al diagnóstico o la estadificación.

13.3.2 Otras pruebas diagnósticas

No obstante, en algunas ocasiones, y a pesar de las pruebas de imágenes comentadas, la confirmación diagnóstica previa al tratamiento pasa por la realización de una biopsia de la lesión identificada con las pruebas descritas.

Hemos realizado un total de 8 biopsias preoperatorias, para confirmar - descartar el diagnóstico, de ellas:

➤ **En 3 no se confirmó el CCR :**

➤ una biopsia fue sobre un nódulo mediastínico para descartar una metástasis, resultando ser un schwannoma.

➤ en un caso el TAC presentaba dudas sobre quiste tabicado – abscesificado o hidatidosis. La biopsia no confirmó nada.

➤ en un caso se sospechaba un AML, la biopsia no confirmó ninguna de las opciones.

➤ **En 5 casos se confirmó el CCR:**

➤ en dos casos se planteaba la duda de un quiste complicado.

➤ en un caso se trataba de una gran masa abscesificada y su biopsia confirmó que se trataba de un CCR.

➤ en otros dos casos la biopsia se realizó únicamente a modo de confirmación de las dudas del diagnóstico radiológico (en estudios previos parecían lesiones quísticas).

Del mismo modo, durante la cirugía se han realizado:

- **2 biopsias del lecho quirúrgico tras cirugía conservadora, que fueron negativas.**
- **1 biopsia de nódulo hepático, que resultó ser un hemangioma**
- **7 biopsias de la lesión tumoral renal que confirmó el diagnóstico de CCR.**
 - en 2 casos eran cirugías conservadoras imperativas.
 - en 2 casos lesiones quísticas que planteaban dudas sobre su malignidad.
 - en 1 caso existían varias lesiones agrupadas de pequeño tamaño.
 - en 2 casos existían dudas del diagnóstico radiológico, habiendo sido biopsiado preoperatoriamente uno de ellos sin conseguir aclararlo.

En nuestra serie de pacientes, se han realizado un total de 5 arteriografías, todas ellas con fines diagnósticos:

- 2 de las cuales por dudas en las pruebas de imagen de que pudiera haber más de una lesión,
- 3 para planificación de la cirugía, ya que se trataban de dos casos de cirugía conservadora imperativa y un caso de afectación bilateral

13.3.3 Rastreo óseo (gammagrafía)

Nuestros datos sobre realización de rastreo óseo son los siguientes:

- **93 procedimientos realizados de un total de 270 pacientes (34,4%), de los cuales disponemos de los datos.**
- **87 resultados negativos (93,5% de los rastreos realizados).**
- **6 resultados positivos, de los cuales:**

- 4 eran otras patologías óseas, entre ellas enfermedad de Paget, artropatía múltiple o infartos óseos.
- en 2 casos se descartó la patología metastásica con el estudio radiológico simple.

13.3.4 Incidentalomas ECO y TAC

De los 161 CCR en los cuales el hallazgo fue casual por ausencia de clínica:

- en 125 (77,6%) el diagnóstico se realizó mediante ecografía.
- en 29 (18%) el diagnóstico fue hallazgo casual en TAC.
- en 3 (1,8%) el diagnóstico fue hallazgo casual en TAC, siendo la ecografía normal.
- en 4 neoplasias incidentales (2,5%) no disponemos datos de realización ni de ECO ni de TAC.

13.3.5 Función renal previa a la cirugía

De los 274 pacientes de nuestra serie, disponemos de información sobre la creatinina plasmática en 263.

- creatinina sérica mínima : 0,50 mg/dL
- creatinina sérica máxima: 15,90 mg/dL
- Mediana de 1,05 mg/dL
- Media de 1,17 mg/dL (D.E.: 1,03mg/dL)
- Percentil 25: 0,9 mg/dL
- Percentil 75: 1,22 mg/dL

13.3.6 Hematocrito y hemoglobina preoperatoria

En la Tabla 23 se muestra la información sobre los valores sanguíneos de estos dos parámetros, en todos aquellos pacientes en los cuales se dispone de los mismos.

Tabla 23: Valores preoperatorios de hematocrito y hemoglobina		
HEMATOCRITO		HEMOGLOBINA
270 pacientes	VÁLIDOS	269 pacientes
41,43 %	MEDIA	13,87 g/dL
4,93 %	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1,79 g/dL
42 %	MEDIANA	14 g/dL
54,2 %	VALOR MÁXIMO	19,20 g/dL
22,9 %	VALOR MÍNIMO	8,20 g/dL

13.3.7 VSG (velocidad de sedimentación globular)

Son muy pocos los pacientes de nuestra serie de los que disponemos de esta información, exactamente 39 casos, lo que supone menos de un 14%. Los datos que tenemos son los siguientes:

- ✦ el valor mínimo es de 2 mm/h.
- ✦ el valor máximo es de 96 mm/h.
- ✦ la media de 24,41 mm/h (D.E.: 22,82)
- ✦ la mediana de 16 mm/h.
- ✦ percentil 25 de 9 mm/h.
- ✦ percentil 75 de 26 mm/h.

13.3.8 Sedimento urinario

Los datos de nuestra serie son los siguientes:

- ✦ en 186 pacientes (67,8%) no se realizó estudio del sedimento de forma diagnóstica ni preoperatoria.
- ✦ en 88 pacientes (32,1%) se realizó estudio preoperatorio del sedimento urinario, siendo este normal sólo en 2 (0,7%)

Tabla 24: Alteraciones del sedimento urinario	
HEMATURIA	73 (84,8%)
BACTERIURIA	17 (19,7%)
LEUCOCITURIA	12 (13,9%)
CILINDROS	8 (9,3%)

- ✦ Las alteraciones presentes en el resto de los sedimentos se pueden consultar en la Tabla 24, pudiendo ver como la hematuria es la alteración predominante (en el 84,8% de los sedimentos alterados), sola o en asociación a otras alteraciones.

13.3.9 Otros procesos neoplásicos al diagnóstico

Algunos de los pacientes afectos de CCR, habían sufrido otros procesos neoplásicos previos al diagnóstico de su enfermedad. La Tabla 25 y Tabla 26 recogen la frecuencia de estas neoplasias.

Tabla 25: Tumores previos al diagnóstico de la enfermedad		
SEXO	NO	SI
Femenino	83 (30,2%)	20 (7,3%)
Masculino	150 (54,7%)	21 (7,6%)
TOTAL	233 (85%)	41 (15%)

Tabla 26: Neoplasias, previas al diagnóstico de la enfermedad.	
MUJERES	HOMBRES
MAMA (9 casos)	VESICAL SUPERF.(5 casos)
ENDOMETRIO (2 casos)	COLON (3 casos)
CÉRVIX	PRÓSTATA (4 casos)
OVARIO (2 casos)	BASOCELULAR (2 casos)
VULVA	HEPATOCARCINOMA (2 casos)
BASOCELULAR	PULMÓN
RECTO	LINFOMA HODGKIN
PÁNCREAS	TIROIDES
VESICAL SUPERFICIAL	RECTO
FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO DEL CUÁDRICEPS.	SCHWANOMA MEDIASTÍNICO

Por otra parte, y como refleja la Tabla 27, algunos de los pacientes sufrieron o se diagnosticaron conjuntamente de otro proceso neoplásico, además del CCR, o sufrieron recidivas o persistencias de las neoplasias antes descritas.

Tabla 27: Tumores concomitantes al diagnóstico de la enfermedad neoplásica renal		
SEXO	NO	SI
Femenino	98 (35,7%)	5 (1,8%)
Masculino	163 (59,4%)	8 (2,9%)
TOTAL	261 (95,1%)	13(4,7%)

Tabla 28: Neoplasias, concomitantes al diagnóstico de la enfermedad.	
MUJERES	HOMBRES
MAMA (2 casos)	PRÓSTATA (3 casos)
BASOCELULAR	VESICAL SUPERFICIAL
FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO DEL CUÁDRICEPS. (persistencia desde el diagnóstico)	SCHWANOMA MEDIASTÍNICO
NEOPLASIA QUÍSTICA DE PANCREAS	HEPATOCARCINOMA (persistencia desde el diagnóstico)
	HEPATOCARCINOMA (nuevo diagnóstico)
	TIROIDES

(Esta variable no ha sido investigada desde el punto de vista pronóstico, dada su heterogeneidad y baja representación en la población a estudio)

13.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO FINAL

Llegamos finalmente al diagnóstico de 274 CCR cuyos datos morfológicos previos a cualquier tratamiento se van a exponer en una serie de gráficos a continuación.

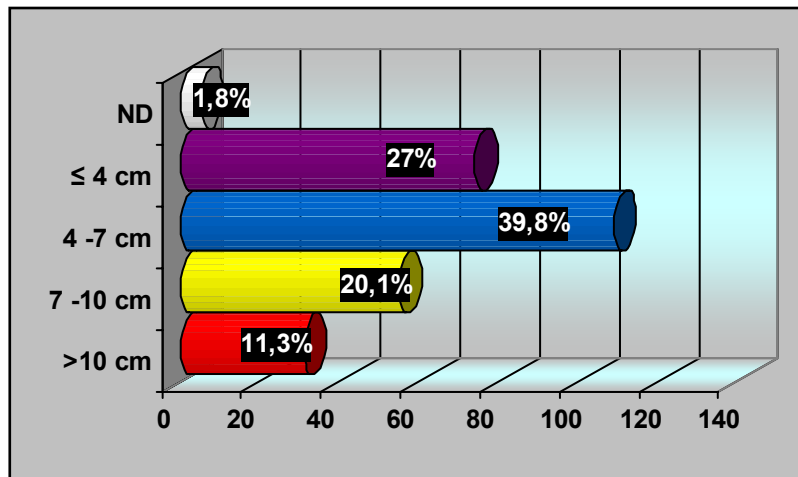


Gráfico 7; Distribución de los CCR en virtud del tamaño al diagnóstico.

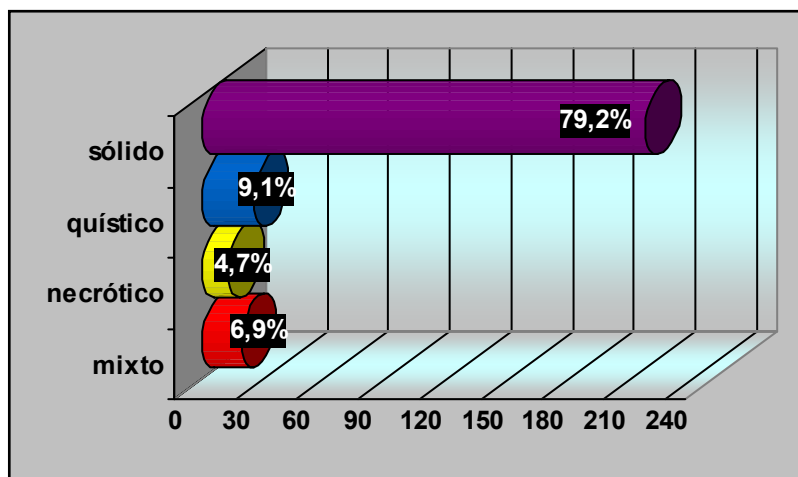


Gráfico 8: Distribución de los CCR en virtud del patrón morfológico predominante en las pruebas de diagnóstico por imagen.

De todos los pacientes diagnosticados, 3 eran monorrenos en el momento del diagnóstico:

➤1 era monorreno funcional derecho por atrofia renal.

➤2 eran monorrenos anatómicos, de los cuales:

- uno por agenesia renal derecha.
- uno por nefrectomía derecha previa de causa no tumoral.

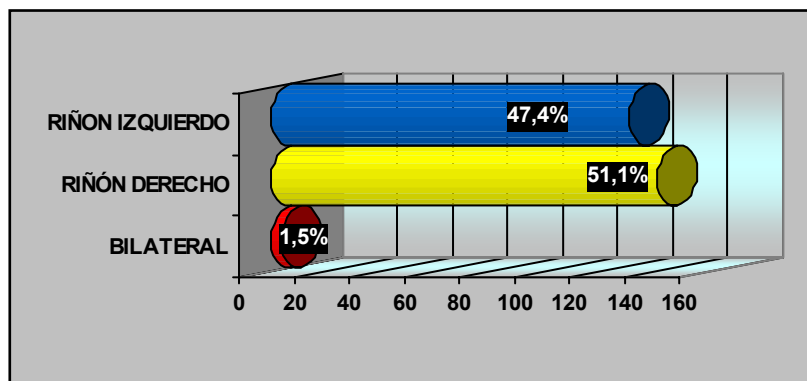


Gráfico 9: Distribución de los CCR, en virtud de la unidad renal afectada en el momento del diagnóstico.

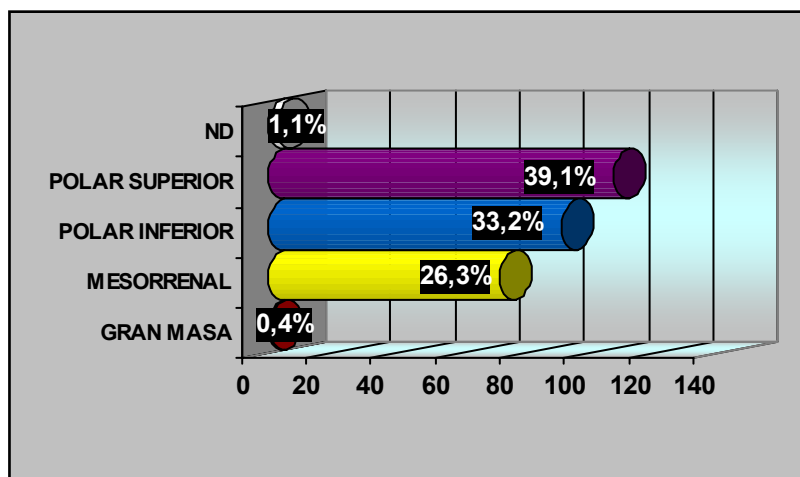


Gráfico 10: Distribución de los CCR, en virtud de su situación en el riñón en el momento del diagnóstico.

En el momento del diagnóstico, la afectación neoplásica era:

- **bilateral en 4 casos.**
- **múltiple en el mismo riñón en 5 casos.**
- **única en 265 casos.**

13.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

13.5.1 Tipo de tratamiento

La distribución de los tratamientos se refleja en la Tabla 29:

Tabla 29: Tipo de tratamiento quirúrgico	Casos	%
Nefrectomía radical	223	81,4
Nefrectomía radical bilateral	1	0,4
Nefrectomía radical izquierda y conservadora derecha	2	0,7
Nefrectomía conservadora electiva	43	15,7
Nefrectomía conservadora imperativa	5	1,8

13.5.2 Cirugía conservadora

A continuación se describen las indicaciones por las cuales se realizaron las cirugías conservadoras imperativas:

➤ **2 pacientes eran monorrenos anatómicos** de los cuales:

- 1 nefrectomía previa de causa **no** tumoral
- 1 agenesia renal.

➤ **1 paciente era monorreno funcional**, por riñón contralateral atrófico.

➤ **2 pacientes no eran monorrenos:**

- 1 de ellos sufría una nefrocalcinosis severa bilateral
- 1 tenía sospecha de afectación bilateral. Tras realizarse nefrectomía radical de un lado, el diagnóstico fue de oncocitomas múltiples. La cirugía conservadora contralateral diagnosticó un CCR.

De los 43 casos en los cuales se realizó cirugía conservadora electiva, **únicamente en 4 casos el tamaño tumoral estimado mediante las pruebas diagnósticas era superior a 4 cm., siendo el tamaño más grande de 4,6 cm.** (no obstante, tras el estudio anatomopatológico, sólo en dos casos el tamaño de la pieza superaba los 4 cm.)

Por el contrario, en 9 pacientes a los que, con los datos diagnósticos, se les realizó una cirugía conservadora en virtud al tamaño tumoral inferior a 4 cm., **presentaron en el estudio anatomopatológico unas dimensiones superiores:**

➤ **5 casos con 4,5 cm.**

➤ **3 casos con 5 cm.**

➤ **1 caso con 5,5 cm.**

Tabla 30: Clampaje vascular en las cirugías conservadoras		
Tipo de clampaje	CONSERVADORA ELECTIVA	CONSERVADORA IMPERATIVA
ARTERIA	3 (7,1%)	0
ART-VEN	36 (85,8%)	10 (91%)
NINGUNO	3 (7,1%)	1 (9%)
Total	42 (100%)	11 (100%)

En la Tabla 30 se describe el tipo de clampaje realizado en las cirugías conservadoras de nuestra serie, tanto las electivas como las imperativas. Únicamente no ha sido recogido un procedimiento del cual no se tiene información sobre el tipo de clampaje utilizado.

13.5.3 Vías de abordaje quirúrgicas

En el Gráfico 11 se describen las vías de abordaje quirúrgico utilizadas en todos los pacientes de la serie salvo uno, del que no se dispone del dato.

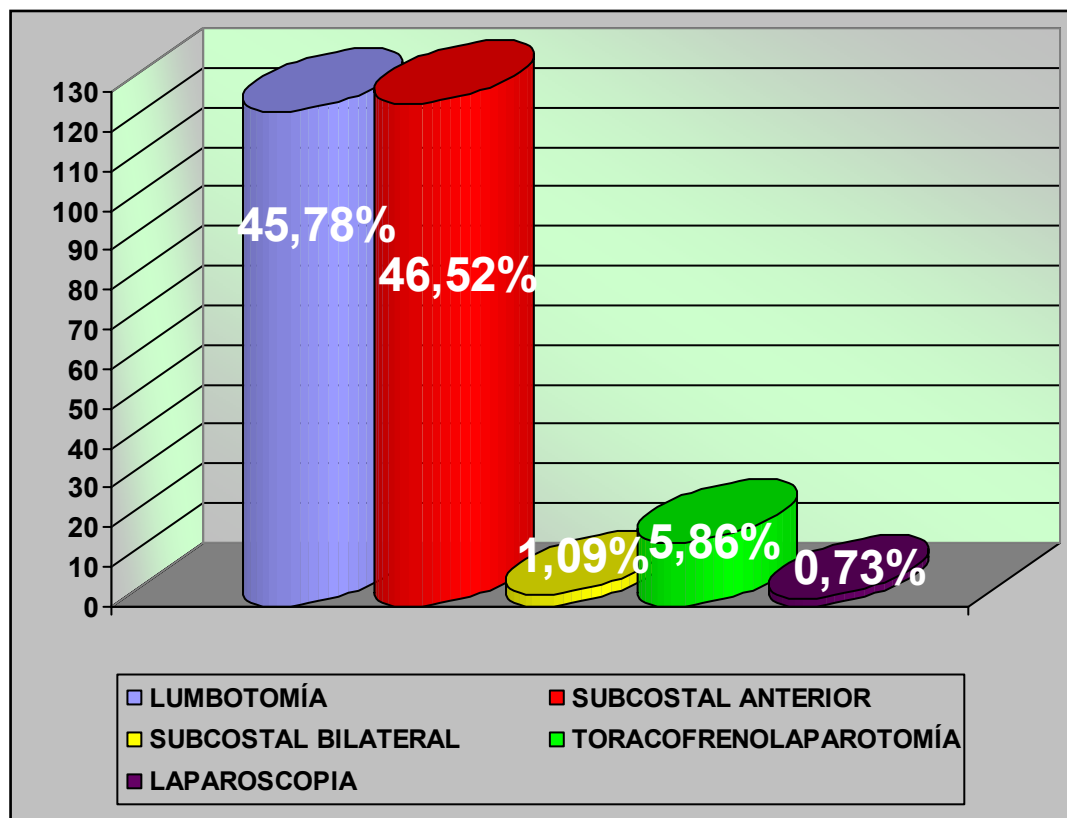


Gráfico 11: Vías de abordaje quirúrgico.

Respecto al tamaño tumoral en el momento del diagnóstico, es decir, según las mediciones de las pruebas de imagen (ECO o TAC), y con el fin de relacionarlo posteriormente con la vía de abordaje quirúrgico, la distribución de nuestra serie queda de la siguiente manera:

A. **Casos unilaterales: 271**, de los cuales no se tiene información de tamaño de cuatro casos, De estos 267 casos:

- ✦ **Tamaño tumoral medio: 6,3 cm.**
- ✦ **Tamaño tumoral máximo: 20 cm.**
- ✦ **Tamaño tumoral mínimo: 1,50 cm.**
- ✦ **Mediana de 5,8 cm. (D.E.: 3,19 cm.)**

- **Percentil 25: 4 cm.**
- **Percentil 75: 8 cm.**
- **Tumores con un tamaño \leq 4 cm. (T1a): 27%.**
- **Tumores con un tamaño entre 4 y 7 cm. (T1b): 39,8%.**
- **Tumores con un tamaño entre 7 y 10 cm.: 20,1%.**
- **Tumores con un tamaño >10 cm.: 11,3%.**

B. Casos bilaterales:

- **una nefrectomía radical bilateral, por afectación bilateral**
 - 7 cm. en riñón derecho y 2,7 cm. en el izquierdo, sin datos de situación.
- **dos nefrectomías radicales izquierdas y conservadoras derechas**
 - polar superior izquierdo de 7,8 cm. y polar inferior derecho de 4,3 cm.
 - polar inferior izquierdo de 5,5 cm. y derecho de 3 cm., sin datos de situación.

Tabla 31: Vía de abordaje según la unidad renal afectada

Localización al diagnóstico	LAPAROSCOPIA	LUMBOTOMIA	SUBCOSTAL	SUBCOSTAL BILATERAL	TORACO-FRENO
BILATERAL	0	3 (2,4%)	0	1 (25%)	0
RIÑÓN DERECHO	1	57 (45,6%)	74 (58,2%)	0	8 (50%)
RIÑÓN IZQUIERDO	1	65 (52%)	53 (41,7%)	2 (75%)	8 (50%)
TOTAL	2 (100%)	125 (100%)	127 (100%)	3 (100%)	16 (100%)

En la Tabla 31 se recoge la vía de abordaje quirúrgico según la unidad renal afectada, en **273** casos de los que se dispone de ambos datos.

En la Tabla 32 podemos ver la cirugía realizada en relación con la situación de las masas renales. No se han tenido en cuenta los 3 casos de afectación bilateral, y un caso de cirugía radical, por tratarse de una gran masa de componente mixto que afectaba a la totalidad del riñón. Así mismo no disponemos de datos de situación neoplásica en un caso de nefrectomía radical por lo que el total de datos cruzados es de **269**.

Tabla 32: Tipo de cirugía y situación tumoral

Situación al diagnóstico →	POLO SUPERIOR	POLO INFERIOR	MESO RENAL
RADICAL	94 (87,8%)	72 (80%)	55 (76,3%)
CONSERVADORA ELECTIVA	12 (11,2%)	16 (17,7%)	15 (20,8%)
CONSERVADORA IMPERATIVA	1 (1%)	2 (2,3%)	2 (2,7%)
TOTAL	107 (100%)	90 (100%)	72 (100%)

En la Tabla 33, se refleja la relación entre la vía de abordaje quirúrgico y la situación en el riñón del proceso neoplásico, en **271** de los casos de los cuales disponemos de ambos datos para comparar.

Tabla 33: Vía de abordaje y situación tumoral				
Situación al diagnóstico →	POLO SUPERIOR	POLO INFERIOR	MESORRENAL	GRAN MASA
LAPAROSCOPIA	1 (1%)	1 (1%)	0	0
LUMBOTOMÍA	34 (31,7%)	51 (56%)	39 (54,1%)	0
SUBCOSTAL ANTERIOR	62 (57,9%)	35 (38,4%)	29 (40,2%)	1 (100%)
SUBCOSTAL ANTERIOR BILAT.	0	1 (1%)	1 (1,4%)	0
TORACOFRENO-LAPAROTOMÍA	10 (9,3%)	3 (3,3%)	3 (4,2%)	0
TOTAL	107 (100%)	91 (100%)	72 (100%)	1(100%)

En la Tabla 34, se describe la distribución de las vías de abordaje quirúrgico en relación al tamaño tumoral, en los 269 casos en los que disponemos de ambos datos

Tabla 34: Vía de abordaje y tamaño tumoral						
TAMAÑO TUMOR	LAPAROSCOPIA	LUMBOTOMIA	SUBCOSTAL ANTERIOR	SUBCOSTAL ANTERIOR BILATERAL	TORACO-FRENO	TOTAL
≤ 4 CM	1 (1,35%)	65 (87,8%)	8 (10,8%)	0	0	74 (100%)
4 -7 CM	1 (0,9%)	49 (44,9%)	59 (54,1%)	0	0	109 (100%)
7 -10 CM	0	8 (14,5%)	40 (72,7%)	1 (1,8%)	6 (11%)	55 (100%)
>10 CM	0	1 (3,2%)	19 (61,2%)	1 (3,2%)	10 (32,2%)	31 (100%)
total	2 (0,7%)	123 (42,7%)	126 (46,8%)	2 (0,7%)	16 (5,9%)	269 (100%)

13.5.4 Suprarrenalectomía

A continuación, en la Tabla 35 se muestran las suprarrenalectomías realizadas en relación con la situación de la neoplasia en el parénquima renal, en los 270 procedimientos de los cuales tenemos datos disponibles.

Tabla 35: Suprarrenalectomía y situación tumoral					
	POLAR SUPERIOR	POLAR INFERIOR	MESORRENAL	GRAN MASA	Total
NO	15 (14%)	32 (35,5%)	13 (18%)	0	108
* NO, CIRUGÍA CONSERVADORA	13 (12,1%)	18 (20%)	17 (23,6%)	0	48
SI	79 (73,8%)	40 (44,4%)	42 (58,3%)	1	162
Total	107(100%)	90 (100%)	72 (100%)	1	270

(En estos 48 * casos, la suprarrenal se ha respetado en el seno de una cirugía conservadora renal, ya sea imperativa o electiva).

En la Tabla 36 se describen, en los 220 casos de los que hay datos, la relación entre la realización de la suprarrenalectomía y el tamaño tumoral.

Tabla 36. Suprarrenalectomía y tamaño tumoral					
	≤ 4 cm.	4 -7 cm.	7-10 cm.	>10 cm.	Total
NO	13 (37,1%)	28(27,7%)	12 (22,7%)	7 (22,6%)	60 (27,3%)
SI	22 (66,9%)	73 (72,3%)	41 (77,3%)	24 (77,4%)	160 (72,7%)
Total	35 (100%)	101 (100%)	53 (100%)	31 (100%)	220 (100%)

Se han eliminado de la misma 6 casos de los que no disponemos de datos y 48 casos (40 menores de 4 cm. y 8 entre 4 y 7 cm.), que corresponden a las cirugías conservadoras electivas e imperativas, en las cuales la suprarrenal se ha conservado.

13.5.5 Transfusión sanguínea

Otro punto de la técnica quirúrgica, es la necesidad de transfusión sanguínea durante o posteriormente a su realización.

En nuestra serie los datos disponibles son los siguientes:

- **210 procedimientos no precisaron transfusión sanguínea → 76,6%**
- **60 procedimientos precisaron transfusión sanguínea → 21,9%**
- **en 5 procedimientos no disponemos de esta información → 1,5%**

En la Tabla 37, se describe el volumen transfundido en los 60 casos que precisaron transfusión.

De la misma se puede extraer como datos:

- **media de transfusión de 2,97 unidades (D.E.: 2,7)**
- **mediana de transfusión de 2 unidades.**
- **percentil 25: 2 unidades.**
- **percentil 75: 3 unidades.**

Tabla 37: Volumen de sangre transfundido		
UNIDADES TRANSFUNDIDAS	Nº DE CASOS	%
1	6	10
2	34	56,6
3	8	13,3
4	5	8,3
5	1	1,7
6	2	3,3
7	1	1,7
8	2	3,3
20	1	1,7
Total	60	100

13.5.6 Complicaciones postoperatorias

En nuestra serie, los datos sobre complicaciones sufridas por los pacientes en el postoperatorio, ya sean directamente relacionadas con la cirugía o de carácter general, son los siguientes (Tabla 38 y Tabla 39):

Tabla 38: Complicaciones postoperatorias		
	CASOS	%
NO	217	79,1
SI	53	19,3%
ND	4	1,6%

Tabla 39: Tipo y frecuencia de las complicaciones postoperatorias		
TIPO DE COMPLICACIÓN	CASOS	%
DERRAME PLEURAL	7	2,6
ILEO PARALÍTICO	7	2,6
ESPLENECTOMÍA	6	2,2
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	6	2,2
HEMATOMA FOSA RENAL. RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA	4	1,4
REVISIÓN HEMOSTÁTICA	4	1,4
FALLECIMIENTO EN EL POSTOPERATORIO	3	1,1
FÍSTULA URINARIA QUE REQUIRIÓ PUNCIÓN Y DRENAJE	3	1,1
SEROMA HERIDA	3	1,1
ABSCESO DE LECHO QUIRÚRGICO	2	0,7
DEHISCENCIA DE HERIDA. FRIEDRICH	2	0,7
DRENAJE ACTIVO. LINFORREA	2	0,7
HEMATOMA FOSA RENAL. DRENAJE QUIRÚRGICO	2	0,7
INSUFICIENCIA CARDIACA.	2	0,7
NEUMONIA NOSOCOMIAL	2	0,7
URETRITIS	2	0,7
ACXFA INTRAPERITONEAL.	1	0,3
EDEMA AGUDO DE PULMÓN	1	0,3
FISTULA A -V RENAL DCHA QUE SE EMBOLIZÓ	1	0,3
FÍSTULA PANCREÁTICA	1	0,3
FÍSTULA URINARIA	1	0,3
HEMOPERITONEO	1	0,3
INSUR. RENAL CRÓNICA TERMINAL. HEMODIÁLISIS *	1	0,3
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	1	0,3
NEFRECTOMÍA RADICAL POR SANGRADO **	1	0,3
NEFRECTOMÍA POR FÍSTULA URINARIA PERSISTENTE	1	0,3
PERFORACIÓN COLÓNICA QUE REQUIRIÓ SUTURA	1	0,3
RETENCIÓN URINARIA AGUDA	1	0,3

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	1	0,3
TROMBOFLEBITIS PIERNA IZDA	1	0,3
TOTAL***	71	

* Sin ser cirugía radical ni monorreno de inicio.

** Siendo inicialmente cirugía conservadora.

*** Como es lógico pensar a la vista del número de complicaciones, 18 pacientes sufrieron más de una complicación

El porcentaje de la columna de la derecha se refiere el total de pacientes intervenidos de los cuales hay datos (270), mostrando así la frecuencia de cada una de las complicaciones.

La Tabla 40, recoge, en 270 pacientes, aquellas situaciones en las que a pesar de la morbilidad añadida a la cirugía renal, se realizaron, por indicación nuestra o de otros servicios, otras cirugías conjuntas a la cirugía oncológica renal.

Tabla 40: Cirugías conjuntas a la cirugía oncológica renal	
CIRUGÍAS	CASOS
COLECISTECTOMÍA	8
HISTERECTOMÍA + ANEXECTOMÍA	1
HERNIORRAFIA INGUINAL	1
RTU DE PRÓSTATA	2
BIOPSIA DE PRÓSTATA	3
TOTAL	15 (5,4%)

13.6 RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

13.6.1 Tipo celular

En el Gráfico 12 se muestra la distribución de las 274 neoplasias intervenidas en virtud del tipo histológico.

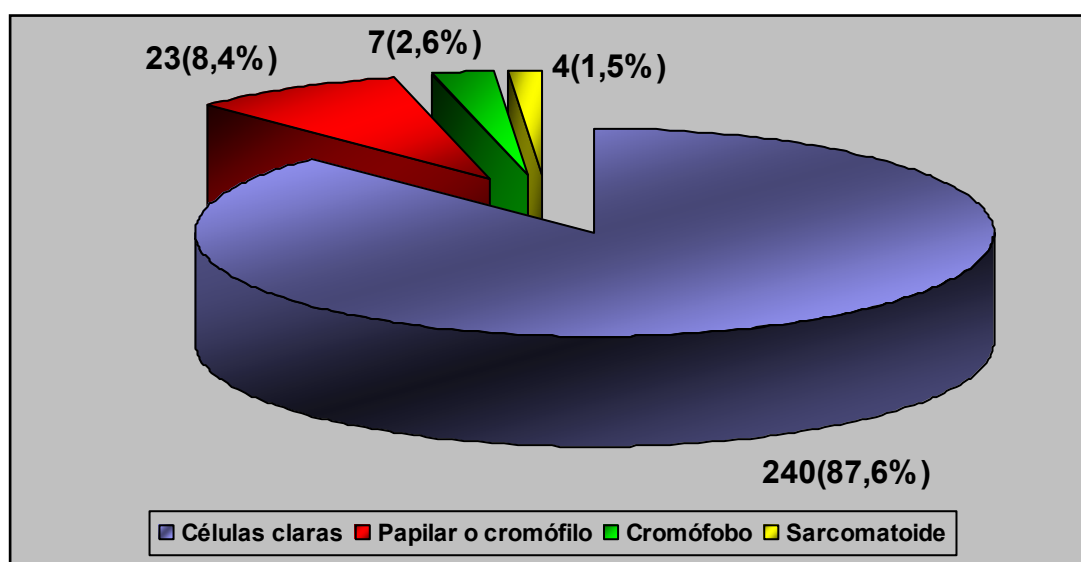


Gráfico 12: Clasificación de los CCR de nuestra serie, según tipo celular

En la Tabla 41 se describe el tipo celular en relación al sexo de los pacientes.

Tabla 41: Tipo celular en relación con el sexo.

TIPO CELULAR	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
CELULAS CLARAS	95 (34,6%)	145 (52,9%)	240
PAPILAR, CROMÓFILO, O BASÓFILO	6 (2,1%)	17 (6,2%)	23
CEL. CROMOFOBAS	1 (0,3%)	6 (2,1%)	7
SARCOMATOIDE	1 (0,3%)	3 (1%)	4
Total	103 (37,6%)	171 (62,4%)	274(100%)

13.6.2 Grado histopatológico de Fuhrman

En el Gráfico 13 se representa la distribución de nuestras neoplasias según el grado de diferenciación tumoral.

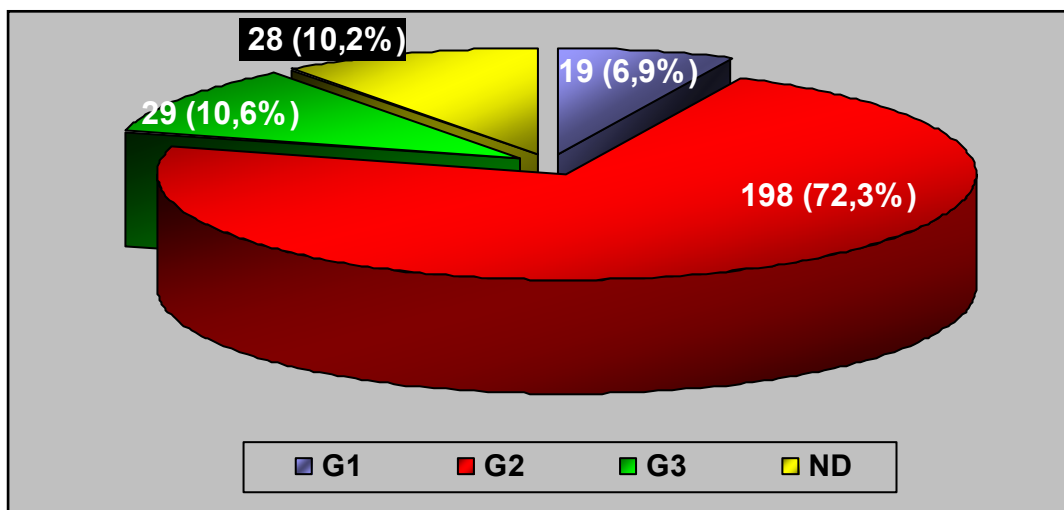


Gráfico 13: Grado histopatológico de Fuhrman

Grado Tumoral	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
G1	10 (3,6%)	9 (3,3%)	19
G2	73 (26,6%)	125 (45,6%)	198
G3	9 (3,3%)	20 (7,2%)	29
ND	11 (4%)	17 (6,2%)	28
Total	103(37,6%)	171 (62,4%)	274

En la Tabla 42 se puede contemplar como quedan distribuidos los pacientes según su sexo, en virtud del grado de diferenciación tumoral de la pieza quirúrgica.

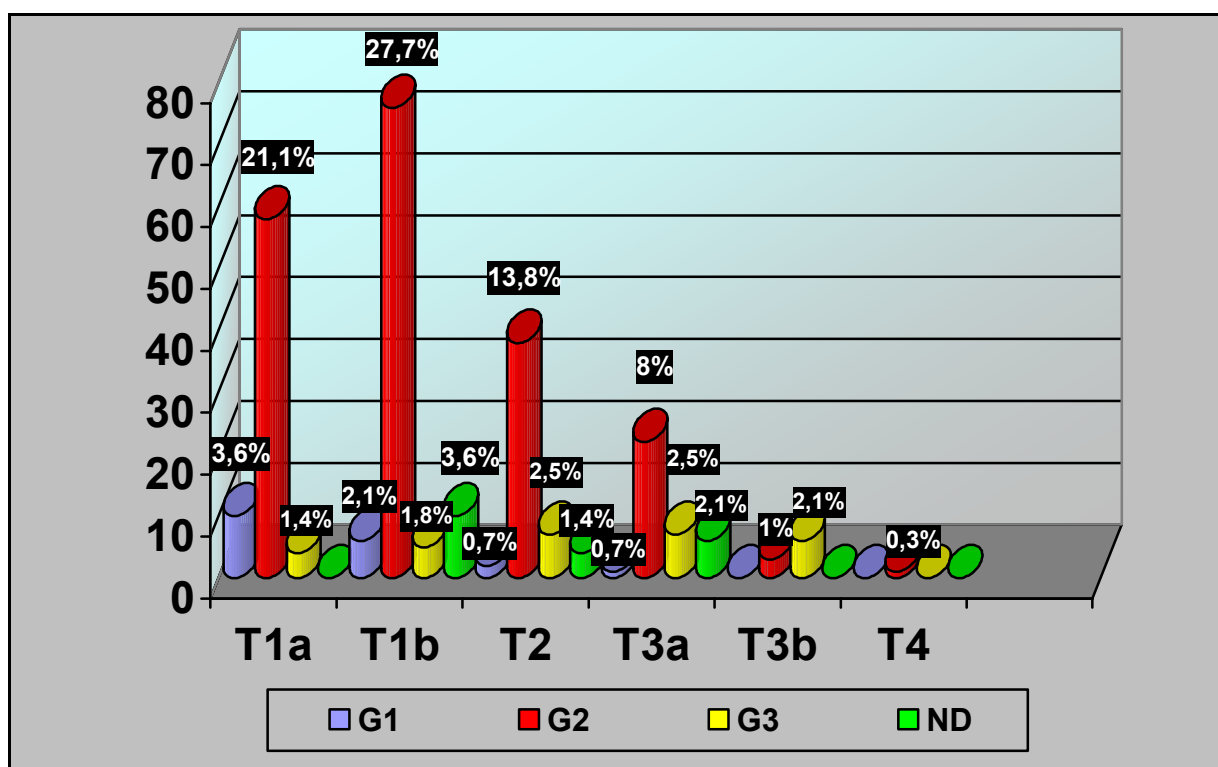


Gráfico 14: Grado histopatológico y estadio tumoral.

En el Gráfico 14, se puede observar la distribución del grado histopatológico en relación con el estadio tumoral según el valor “T” del TNM de 2002.

13.6.3 Estadio tumoral “T”, TNM 2002

La distribución según de nuestra serie, según el estadio “T”, de la clasificación TNM 2002, es la que se puede apreciar en el **Gráfico 15**, según esta distribución:

✦ el 83,2% de las neoplasias son órgano confinadas, correspondiendo:

- un 64,6% al estadio T1
- un 18,6% a un estadio T2.

✦ mientras que un 16,8% de las mismas presentan extensión más allá de la cápsula renal, invasión venosa o de estructuras vecinas.

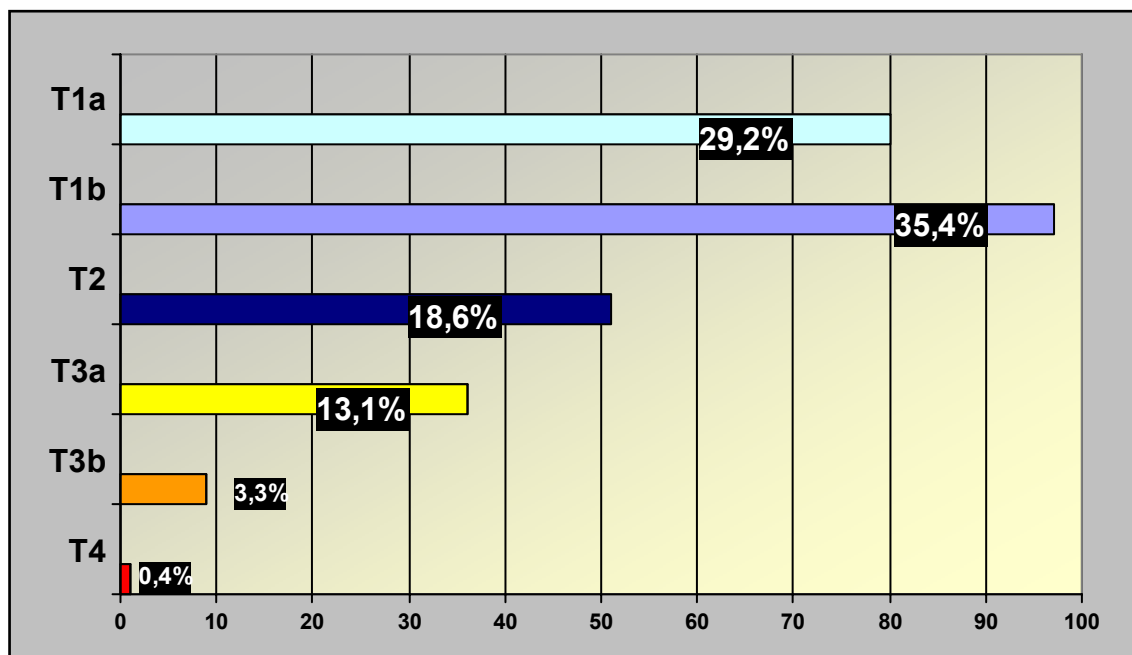


Gráfico 15: Clasificación de los CCR de nuestra serie en estadios patológicos "T", según la clasificación TNM de 2002.

Así mismo, podemos conocer la distribución por sexos de este estadio tumoral en la Tabla 43:

<i>ESTADIO</i>	<i>FEMENINO</i>	<i>MASCULINO</i>
T1a	29 (28,1%)	51 (29,8%)
T1b	38 (36,8%)	59 (34,5%)
T2	18 (17,5%)	33 (19,3%)
T3a	14 (13,6%)	22 (12,8%)
T3b	4 (3,9%)	5 (2,9%)
T4	0	1 (0,9%)
TOTAL	103 (100%)	171 (100%)

Dentro del apartado “T”, del estadio tumoral, uno de los factores que influye negativamente sobre el pronóstico, es la invasión vascular macroscópica, que nos hace pasar a los estadios T3b (afectación de vena renal o cava infradiafragmática) y T3c (afectación de cava supradiafragmática).

En la Tabla 44, se describe la invasión vascular en nuestra serie, donde no hay ningún caso de afectación supra o infradiafragmática de la vena cava por trombo tumoral.

Tabla 44: Invasión vascular macroscópica		
Nivel de afectación	CASOS	%
NO	265	96,7%
VENA RENAL	9	3,3%
VENA CAVA	0	0
Total	274	100%

De los 9 casos de afectación de la vena renal:

- **3 casos tenían un grado histopatológico G2.**
- **6 casos tenían un grado G3.**

13.6.4 Invasión de la cápsula renal

En la Tabla 45 se puede apreciar la distribución de la afectación de microscópica de la cápsula renal en los distintos estadios tumorales.

Tabla 45: Invasión microscópica de la cápsula renal							
	T1a	T1b	T2	T3a	T3b	T4	Total
NO	72 (90%)	84 (86,6%)	40 (78,5%)	0 *	1 (11%)	0 *	197 (71,9%)
SI	8 (10%)	13 (13,4%)	11 (21,5%)	36 (100%)	8 (89%)	1	77 (28,1%)
Total	80 (100%)	97 (100%)	51 (100%)	36 (100%)	9 (100%)	1	274

Esta afectación es:

- de un 10 % en el estadio T1a.
- de un 13,4 % en el estadio T1b.
- de un 21,5 % en el estadio T2.
- de un 89% en el estadio T3b.
- *Por definición los estadios T3a y T4, llevan implícita la invasión micro y macroscópica de la cápsula renal.

Tabla 46: Invasión microscópica de la cápsula renal y grado tumoral			
Grado Tumoral	Invasión Capsular		Total
	NO	SI	
G1	15 (79%)	4 (21%)	19 (100%)
G2	149 (75,3%)	49 (24,7%)	198 (100%)
G3	14 (48,3%)	15 (51,7%)	29 (100%)
ND	19 (77,9%)	9 (32,1%)	28 (100%)
Total	197 (71,9%)	77 (28,1%)	274 (100%)

En la Tabla 46 (y teniendo en cuenta que en los estadios T3a y T4, la afectación capsular va implícita), podemos ver la invasión microscópica de la cápsula renal en relación al grado de diferenciación tumoral. Así, esta afectación es de:

- un 21 % en los G1.
- un 24,7 % en los G2.
- un 51,7% en los G3.

13.6.5 Invasión vascular microscópica

Los datos de los que disponemos en nuestra serie de pacientes son los siguientes:

- 255 pacientes no presentaron invasión vascular microscópica en el estudio anatomopatológico, lo que supone un 93,1%.
- 18 pacientes presentaron invasión vascular microscópica en el estudio patológico de la pieza quirúrgica, lo que supone un 6,6% %.
- en 1 paciente no disponemos de esta información (0,4%).

En la Tabla 47, se puede observar la relación entre la invasión vascular microscópica y el tamaño tumoral, en 272 de los 274 casos de los que disponemos de los datos:

Tabla 47: Invasión vascular microscópica y tamaño tumoral					
	≤ 4 cm.	4 -7 cm.	7-10 cm.	>10 cm.	Total
NO	80 (98,7%)	114(93,4%)	41 (91,1%)	19 (79,1%)	254
SI	1 (1,3%)	8 (6,6%)	4 (8,9%)	5 (20,8%)	18
Total	81 (100%)	122 (100%)	45 (100%)	24 (100%)	272 (100%)

Así vemos que:

- ✦ en las neoplasias de tamaño ≤ 4 cm. dicha invasión es del 1,3 %.
- ✦ en las de tamaño entre 4 y 7 cm. es del orden del 6,6 %.
- ✦ en las de tamaño entre 7 y 10 cm. constituye el 8,9%.
- ✦ y en las de tamaño superior a 10 cm. la invasión está presente en un 20,8 % de los casos.

En la Tabla 48 se muestra la relación entre la invasión vascular microscópica y el grado de diferenciación tumoral.

Tabla 48 : Invasión vascular microscópica y grado de diferenciación tumoral					
	G1	G2	G3	ND	Total
NO	19 (100%)	191(96,4%)	21 (72,4%)	24 (88,9%)	255
SI	0	7(3,6%)	8 (27,6%)	3 (11,1%)	18
Total	19(100%)	198 (100%)	29 (100%)	27 (100%)	273(100%)

Podemos observar que:

- en las neoplasias de grado G1, no hay ningún caso con invasión vascular microscópica.
- en las de grado G2, hay un 7 % de invasión.
- en las de grado G3, un 27,6% de invasión.
- existe un 11,1% de invasión vascular microscópica en neoplasias en las que no disponemos de la información del grado tumoral.

13.6.6 Invasión linfática microscópica

En nuestra serie hemos encontrado los siguientes datos sobre la invasión linfática microscópica del CCR:

- el 94,5 % de los casos estudiados no presentaban invasión linfática microscópica en el momento del diagnóstico, lo que suponen 259 CCR.
- el 5,1 % de los casos, o lo que es lo mismo, 14 CCR, SI presentaban invasión linfática microscópica en el momento del diagnóstico.
- En un caso no se dispone de información sobre dicha afectación.

A continuación, en la Tabla 49 y Tabla 50 se relaciona la presencia o no de esta invasión linfática, con el estadio tumoral y el grado histopatológico de Fuhrman, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 49: Invasión linfática microscópica y estadio tumoral							
Invasión	TNM 2002						Total
	T1a	T1b	T2	T3a	T3b	T4	
NO	80 (100%)	96 (98,9%)	50 (98%)	29 (82,8%)	3 (33,3%)	1 (100%)	259
SI	0	1 (1,1%)	1 (2%)	6 (17,2%)	6 (66,7%)	0	14
Total	80 (100%)	97(100%)	51 (100%)	35 (100%)	9 (100%)	1 (100%)	273

Tabla 50: Invasión linfática microscópica y grado histopatológico de Fuhrman					
Invasión	GRADO				
	G1	G2	G3	ND	Total
NO	19 (100%)	192 (96,9%)	24 (82,7%)	24 (85,7%)	259
SI	0	6 (3,1%)	5 (17,3%)	3 (14,3%)	14
Total	19 (100%)	198(100%)	29 (100%)	28 (100%)	273

De las tablas extraemos como resultado de la afectación linfática microscópica que:

ESTADIO T1a → Sin afectación.

GRADO G1 → Sin afectación.

ESTADIO T1b → 1,1 % de los casos.

GRADO G2 → 5,69 % de los casos.

ESTADIO T2 → 2 % de los casos.

GRADO G3 → 17,3 % de los casos.

ESTADIO T3a → 17,2 % de los casos.

ESTADIO T3b → 66,7 % de los casos.

ESTADIO T4 → 0 % de los casos.

13.6.7 Invasión microscópica de la vía urinaria

De nuestros 274 pacientes:

✦ **259, lo que supone un 94,5 %, no presentaban invasión microscópica de la vía urinaria.**

✦ **14, lo que supone un 5,1 %, sí que presentaban la citada invasión.**

✦ **no disponemos del dato en un paciente.**

De 69 pacientes que presentaban hematuria macroscópica, sola o acompañada de otros síntomas; en el momento del diagnóstico:

✦ **en 59 de ellos no se evidenció afectación microscópica de la vía urinaria (85,5 %) a pesar de tener hematuria macroscópica en 10 de ellos sí que se evidenció invasión urinaria (14,5 %).**

✦ **por lo que 4 pacientes con invasión de la vía urinaria no mostraron hematuria macroscópica en su clínica.**

- ✦ de 161 pacientes diagnosticados de forma incidental, en 2 de ellos (1,2%) existía invasión de la vía urinaria.

Para finalizar este apartado, existen 74 pacientes en nuestra serie, con sedimento urinario realizado en el momento del diagnóstico, que presentaban hematuria microscópica, de ellos:

- ✦ 63 (85,1%) no tenían invasión de vía urinaria.
- ✦ sólo 10 pacientes con hematuria microscópica (13,5%) la tenían.
- ✦ en 1 paciente con invasión urinaria no se realizó sedimento urinario.

13.6.8 Invasión de la glándula suprarrenal

Analizados los aspectos quirúrgicos de la glándula suprarrenal en apartados anteriores, desde un punto de vista patológico, podemos decir que:

- ✦ en 165 casos (60,2%) la glándula suprarrenal fue extirpada durante la cirugía. Encontrándose afectación de la misma únicamente en 1 caso, lo que representa un 0,6 % de todas las suprarrenalectomías realizadas y un 0,4% del total de cirugías radicales.
- ✦ en 108 cirugías (39,4%) se conservó la glándula suprarrenal. Teniendo en cuenta que 48 de ellas fueron cirugías conservadoras, electivas o imperativas, tenemos que en 60 cirugías radicales de 274 cirugías realizadas (un 21,9 %), se conservó la glándula suprarrenal.
- ✦ en un caso no disponemos de datos de exéresis – conservación –invasión de la glándula suprarrenal.

13.6.9 Necrosis tumoral

Los datos de que sobre la presencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica se relatan a continuación:

✦ en 221 casos, lo que supone un 80,6 % no existía necrosis tumoral.

✦ en 52 casos, lo que supone un 19% existía necrosis tumoral.

Tabla 51: Necrosis tumoral y características tumorales macroscópicas					
Necrosis Tumoral	Características macroscópicas tumorales				Total
	MIXTO	NECRÓTICO	QUISTICO	SÓLIDO	
NO	10 (52,6%)	6 (46,2%)	19 (76%)	186 (86,1%)	221
SI	9 (47,4%)	7 (53,8%)	6 (24%)	30 (13,9%)	52
Total	19 (100%)	13 (100%)	25 (100%)	216 (100%)	273

Podemos ver en la Tabla 51, como:

- ✦ de las 13 neoplasias catalogadas al diagnóstico como necróticas, sólo en 7 de ellas, un 53,8 %, se encontró necrosis en el estudio anatomopatológico.
- ✦ así mismo en el 13,9% de las neoplasias catalogadas como sólidas, en el 24% de las catalogadas como quísticas y en el 47,4% de las mixtas existe necrosis en la pieza.

En la Tabla 52 se presenta la relación entre presencia de necrosis tumoral en la pieza de nefrectomía y su grado histopatológico de diferenciación, según la gradación de Fuhrman. Determinándose:

- ✦ ausencia de necrosis en las neoplasias bien diferenciadas (G1).
- ✦ necrosis presente en un 16,7% de las moderadamente diferenciadas (G2).
- ✦ necrosis presente en el 41,4% de las mal diferenciadas (G3).
- ✦ en un 25% de las neoplasias de las cuales desconocemos su grado de diferenciación (7 casos) existe necrosis tumoral.

Tabla 52: Necrosis tumoral y grado histopatológico					
Necrosis Tumoral	GRADO				Total
	G1	G2	G3	ND	
NO	19(100 %)	165 (83,3%)	17 (58,6%)	21 (75%)	222
SI	0	33 (16,7%)	12 (41,4%)	7 (25%)	52
Total	19 (100%)	198 (100%)	29 (100%)	28(100%)	274

13.7 TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL

13.7.1 Seguimiento

En la Tabla 53 se describe el tiempo de seguimiento de los pacientes de la serie.

Tabla 53: Tiempo de seguimiento de los pacientes.	
	AÑOS
MEDIANA	4,65
MEDIA	5,18
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3,87
PERCENTIL 25	1,91
PERCENTIL 75	7,68
TIEMPO MÁXIMO	19,98
TIEMPO MÍNIMO	0,03

13.7.2 Progresión tumoral

A continuación en la Tabla 54 se ordenan los casos según hayan progresado o no.

Tabla 54: Progresión neoplásica tras cirugía		
PROGRESIÓN	CASOS	%
NO	241	88%
SI	33	12%
TOTAL	274	100%

De estos casos:

✦ **en 2 aparecía únicamente recidiva a nivel local (0,7% del total, 6% de las recidivas), de los cuales :**

- uno presentaba una masa a nivel de fosa lumbar
- otro presentaba recidiva en la unidad renal en la que se había realizado previamente cirugía conservadora*.

(*Varón 60 años, fumador. Cirugía conservadora imperativa por IRC en diálisis. Acceso por lumbotomía ante hallazgo incidental de lesión sólida de 2,8 cm. en polo inferior de riñón izquierdo. AP: CCR de células claras, T1a, de grado no definido, sin afectación linfática, ni vascular microscópica. Recidiva en el mismo riñón a los 4 años y 4 meses de la cirugía)

✦ **en otros 2 casos existía recidiva local y afectación a distancia (0,7% del total, 6% de las recidivas)**

✦ **5 casos presentaban afectación del riñón contralateral (1,8% del total, 15% de las recidivas)**

✦ **24 casos presentaban recidiva a distancia en forma de metástasis (MTX), en distintos órganos de la economía (8,7% del total, 72,7% de las recidivas)**

En la Tabla 55 se describe, en los 33 casos que han progresado, el tipo de progresión sufrida.

Tabla 55: Tipo de progresión			
TIPO DE PROGRESIÓN	CASOS	%**	%** total
MTX PULMONARES	5	15	1,82
AFECCIÓN RIÑÓN CONTRALATERAL	5	15	1,82
MTX ÓSEAS + MTX PULMONARES	4	12	1,45
MTX ÓSEAS	3	9	1,09
MTX GANGLIONAR A DISTANCIA + MTX PULMONARES	3	9	1,09
MTX GANGLIONAR A DISTANCIA + MTX ÓSEAS	2	6	0,72
MTX PULMONARES + MTX HEPÁTICAS	2	6	0,72
OTRAS *	2	6	0,72
MTX GANGLIONAR A DISTANCIA	1	3	0,36
MTX ÓSEAS + MTX CEREBRALES	1	3	0,36
MTX ÓSEAS + MTX PULMONARES + MASA EN PERINÉ.	1	3	0,36
MASA EN FOSA LUMBAR	1	3	0,36
MASA EN FOSA LUMBAR + MTX GANGLIONAR A DISTANCIA + MTX PULMONARES	1	3	0,36
MASA EN FOSA LUMBAR + GANGLIOS REGIONALES + MTX HEPÁTICAS Y PULMONARES	1	3	0,36
RECIDIVA EN RIÑÓN CON CIRUGÍA CONSERVADORA PREVIA	1	3	0,36
TOTAL	33	100	12

* Una MTX en el tejido graso del muslo derecho y una masa pélvica con afectación de la cara lateral izquierda de vejiga.

** La primera columna de porcentaje empezando por la izquierda hace referencia al total de recidivas, mientras que la segunda hace referencia al total de pacientes.

En la Tabla 56, se describe en años, el tiempo que han tardado en progresar los 33 pacientes con recidiva local o a distancia del CCR.

Tabla 56 : Años hasta la progresión de la enfermedad neoplásica	
	AÑOS
MEDIANA	1,99
MEDIA	3,51
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3,93
PERCENTIL 10	0,31
PERCENTIL 25	0,78
PERCENTIL 75	4,69
PERCENTIL 90	9,33
TIEMPO MÁXIMO	16,24
TIEMPO MÍNIMO	0,25

Tabla 57: Años de seguimiento en los pacientes <u>sin</u> progresión	
	AÑOS
MEDIANA	4,40
MEDIA	5,11
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3,81
PERCENTIL 10	0,57
PERCENTIL 25	1,81
PERCENTIL 75	7,60
PERCENTIL 90	10,73
TIEMPO MÁXIMO	19,16
TIEMPO MÍNIMO	0,03

En la Tabla 57, se muestra el seguimiento en años de los pacientes que no han sufrido progresión.

A continuación, y con una intención meramente descriptiva, ya que los datos de progresión, interés último y más importante de esta tesis serán analizados en el análisis estadístico, se presentan una serie de tablas de frecuencias de progresión tumoral, en relación a distintas características neoplásicas.

En la Tabla 58, se muestra la distribución de los casos según haya progresado o no, respecto al tamaño tumoral. En un caso de cada grupo no se conoce el tamaño tumoral por lo que el total de datos cruzados es de 272.

Tabla 58 : Progresión y tamaño tumoral					
PROGRESIÓN	≤ 4 cm.	4 -7 cm.	7-10 cm.	>10 cm.	Total
NO	75 (92,6%)	109(89,3%)	37 (82,2%)	19 (79,2%)	240
SI	6 (7,4%)	13(10,7%)	8 (17,8%)	5 (20,8%)	32
Total	81 (100%)	122 (100%)	45 (100%)	24 (100%)	272 (100%)

Vemos como la progresión tumoral oscila entre un 7,4% en las neoplasias de menor tamaño, hasta un 20,8% en las más grandes.

A continuación en la Tabla 59 se muestra esta misma distribución, esta vez en relación con las características macroscópicas que presentaban las neoplasias en los estudios radiológicos que llevaron a su diagnóstico.

Tabla 59: Progresión y características macroscópicas de la neoplasia					
PROGRESIÓN	SÓLIDA	QUÍSTICA	MIXTA	NECRÓTICA	Total
NO	190 (87,5%)	24(96%)	17 (89,4%)	10 (76,9%)	241
SI	27(12,5%)	1(4%)	2 (10,6%)	3 (23,1%)	33
Total	217 (100%)	25 (100%)	19 (100%)	13 (100%)	272 (100%)

Podemos apreciar como la progresión tumoral oscila entre un 4% en las neoplasias quísticas y un 23,1% en las catalogadas como necróticas.

En la Tabla 60, presentamos la misma distribución respecto a la progresión, pero en relación al tipo celular que constituye la neoplasia.

Tabla 60: Progresión y tipo celular					
PROGRESIÓN	CÉLULAS CLARAS	PAPILAR	CÉLULAS CROMÓFOBAS	SARCOMATOIDE	Total
NO	210 (87,5%)	22(95,6%)	7 (100%)	2 (50%)	241
SI	30(12,5%)	1(4,4%)	0	2(50%)	33
Total	240 (100%)	23 (100%)	7(100%)	4(100%)	274 (100%)

En la Tabla 61 presentamos los mismos datos de progresión, esta vez, en relación con el grado de diferenciación tumoral.

Tabla 61: Progresión y grado histopatológico de Fuhrman					
PROGRESIÓN	G1	G2	G3	ND	Total
NO	18 (94,7%)	174(87,8%)	24 (82,7%)	25 (79,3%)	241
SI	1 (5,3%)	24(12,2%)	5 (17,3%)	3 (20,7%)	33
Total	19 (100%)	198 (100%)	29 (100%)	28 (100%)	274 (100%)

14 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

14.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN – MEYER

14.1.1 Función global de supervivencia

A continuación, en el Gráfico 16 se muestra la función global de supervivencia de nuestra serie:

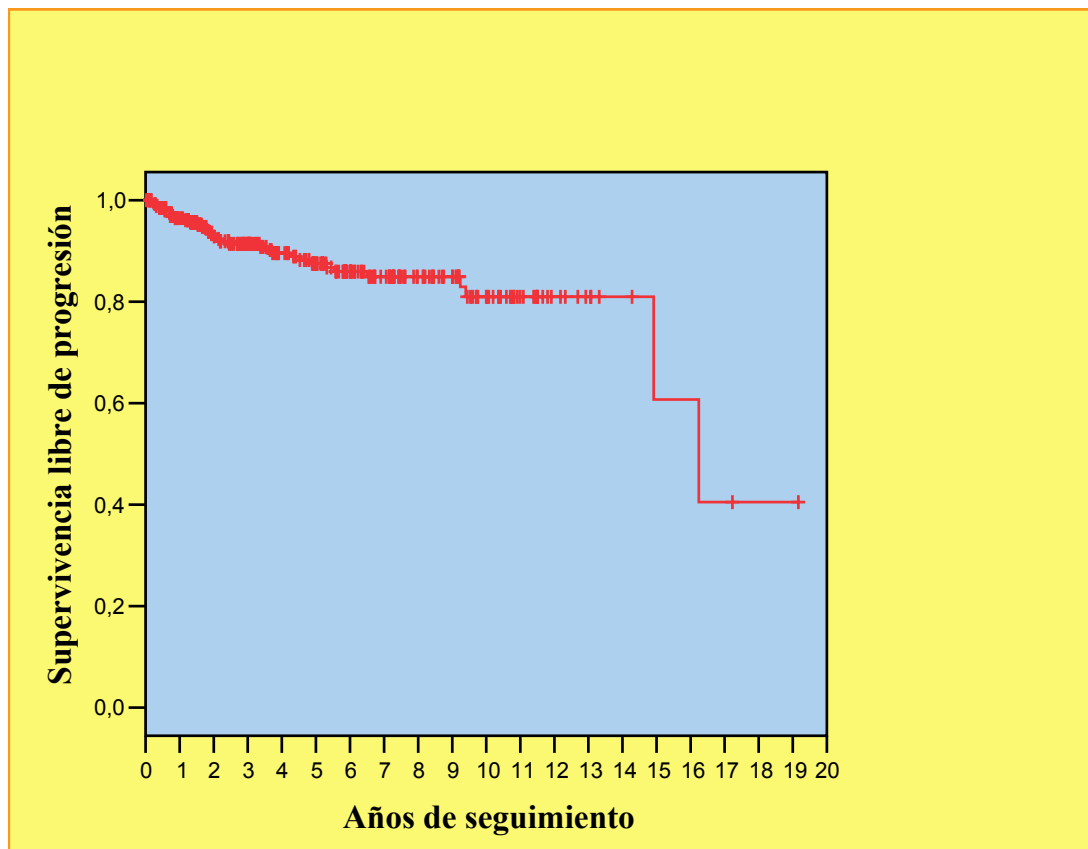


Gráfico 16: Función global de supervivencia

Seguidamente, en este apartado de resultados, dentro de la estadística analítica, se presentan las curvas de supervivencia de Kaplan –Meyer, de las distintas variables clínico- patológicas que hemos tenido en cuenta en nuestra serie de pacientes.

Tras cada curva de supervivencia se recoge en una tabla, el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test.

14.1.2 Edad

En el Gráfico 17 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “edad”:

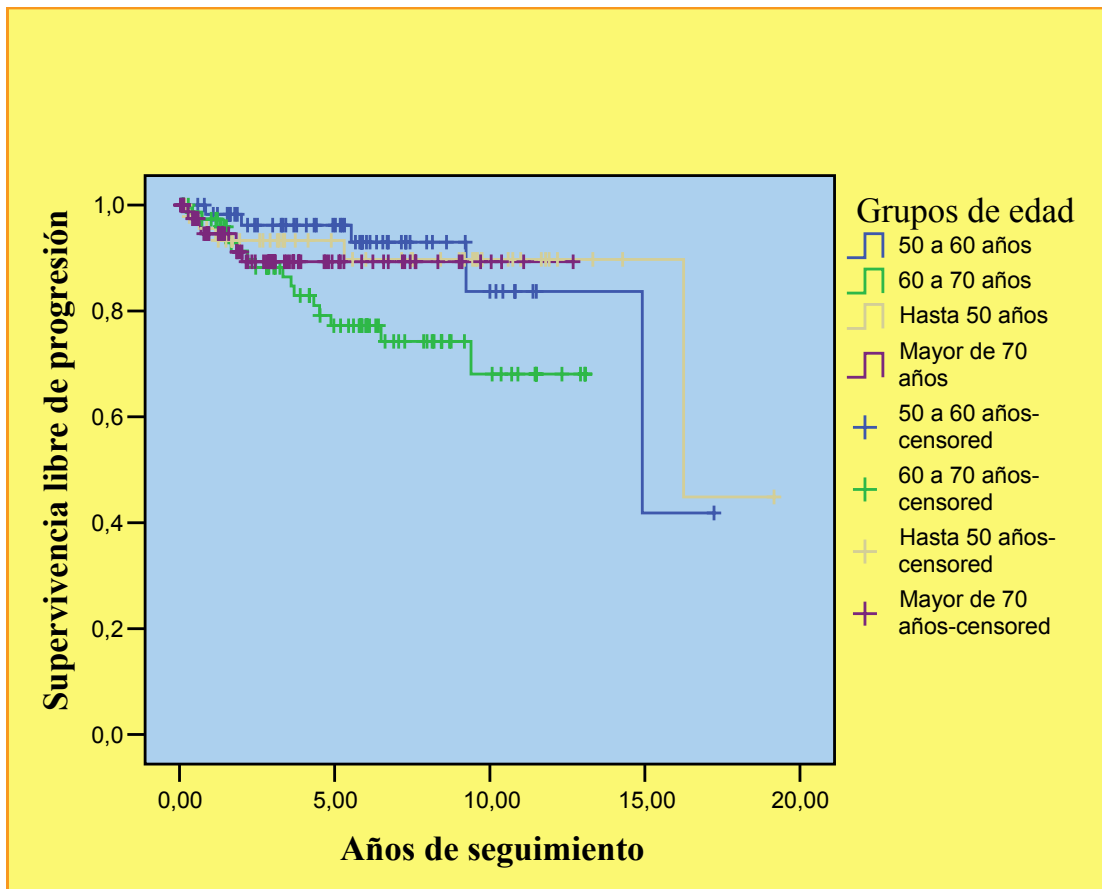


Gráfico 17: Curva de supervivencia de la variable “edad”

A continuación se presenta en la **Tabla 62** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log-Rank Test:

Tabla 62: Edad				
LOG –RANK TEST	GRUPOS DE EDAD	50 -60 años	60 -70 años	>70 años
	Hasta 50 años	0,925	0,074	0,751
	50 -60 años		0,026	0,367
	60 -70 años			0,211

A continuación en el Gráfico 18 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “edad”, utilizada como variable dicotómica, y estableciendo el punto de corte en 55 años. (El análisis de nuestros datos, ha demostrado un mayor rendimiento de esta variable considerada de esta manera, como podremos ver más adelante en la generación del modelo de predicción)

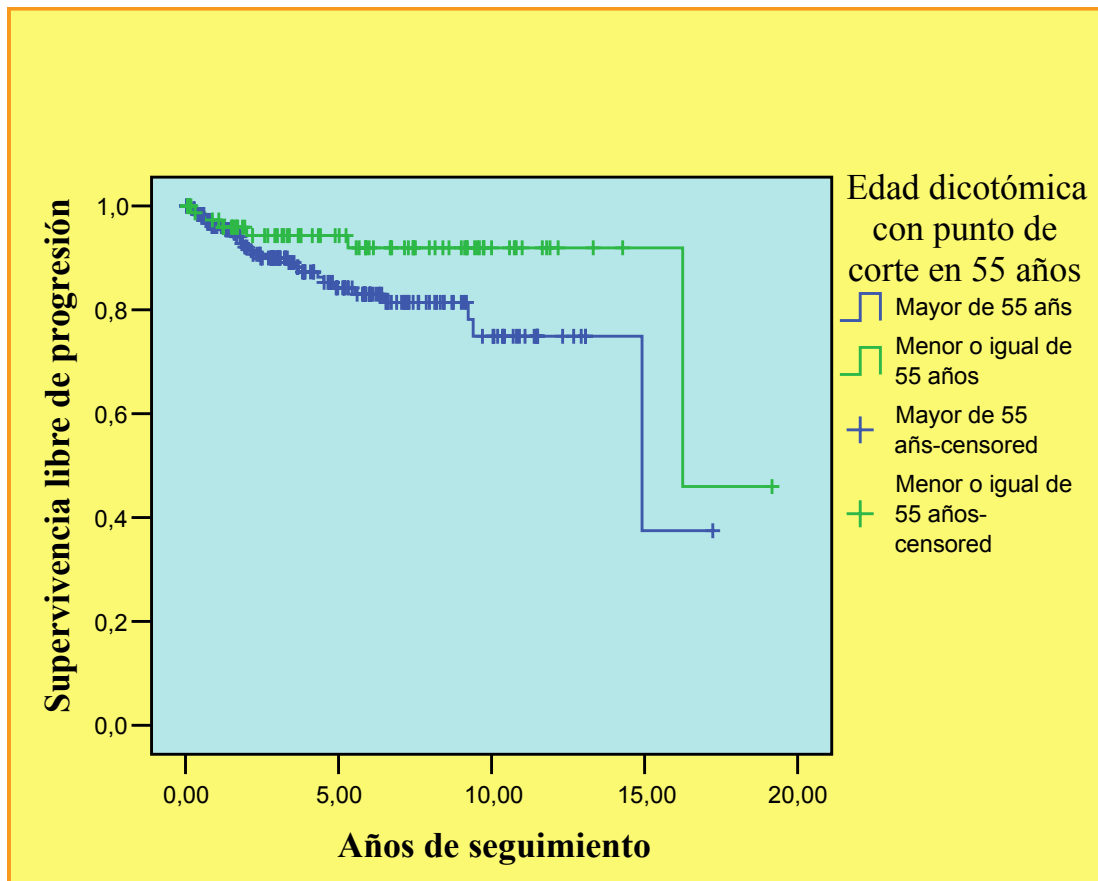


Gráfico 18: Curvas de supervivencia de la variable “edad”dicotómica.

A continuación se presenta en la Tabla 63 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 63: Edad como variable dicotómica con punto de corte en 55 años		
LOG –RANK TEST	EDAD	≤ 55 AÑOS
	> 55 AÑOS	0,055

14.1.3 Sexo

En el Gráfico 19 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “sexo”:

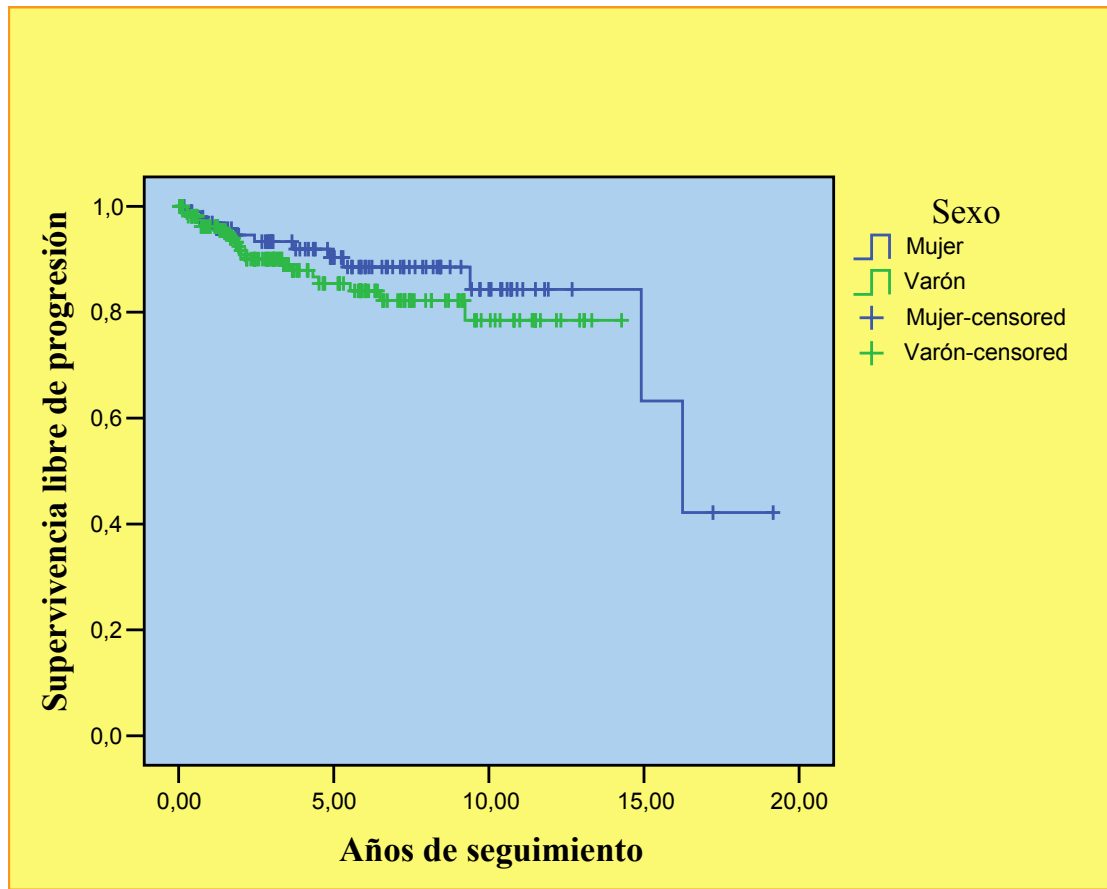


Gráfico 19: Curvas de supervivencia de la variable “sexo”

A continuación se presenta en la Tabla 64 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 64: Sexo		
LOG –RANK TEST	SEXO	FEMENINO
		MASCULINO

14.1.4 Hábito tabáquico

En el Gráfico 20 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “hábito tabáquico al diagnóstico”:

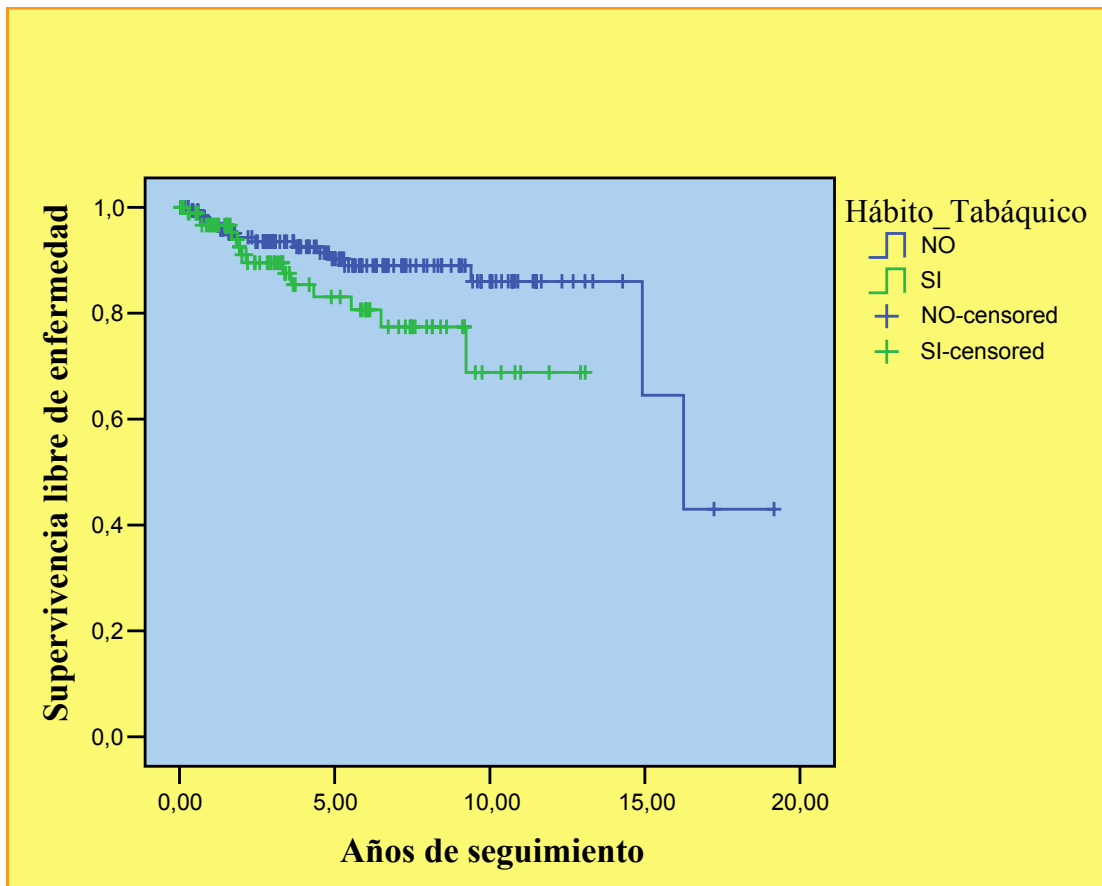


Gráfico 20: Curvas de supervivencia de la variable “hábito tabáquico al diagnóstico”

A continuación se presenta en la Tabla 65 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 65: Hábito tabáquico al diagnóstico		
LOG –RANK TEST	FUMADOR	NO
		SI

14.1.5 Motivo de consulta

En el Gráfico 21 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “motivo de consulta, diagnóstico incidental, incidentaloma o diagnóstico sintomático”:

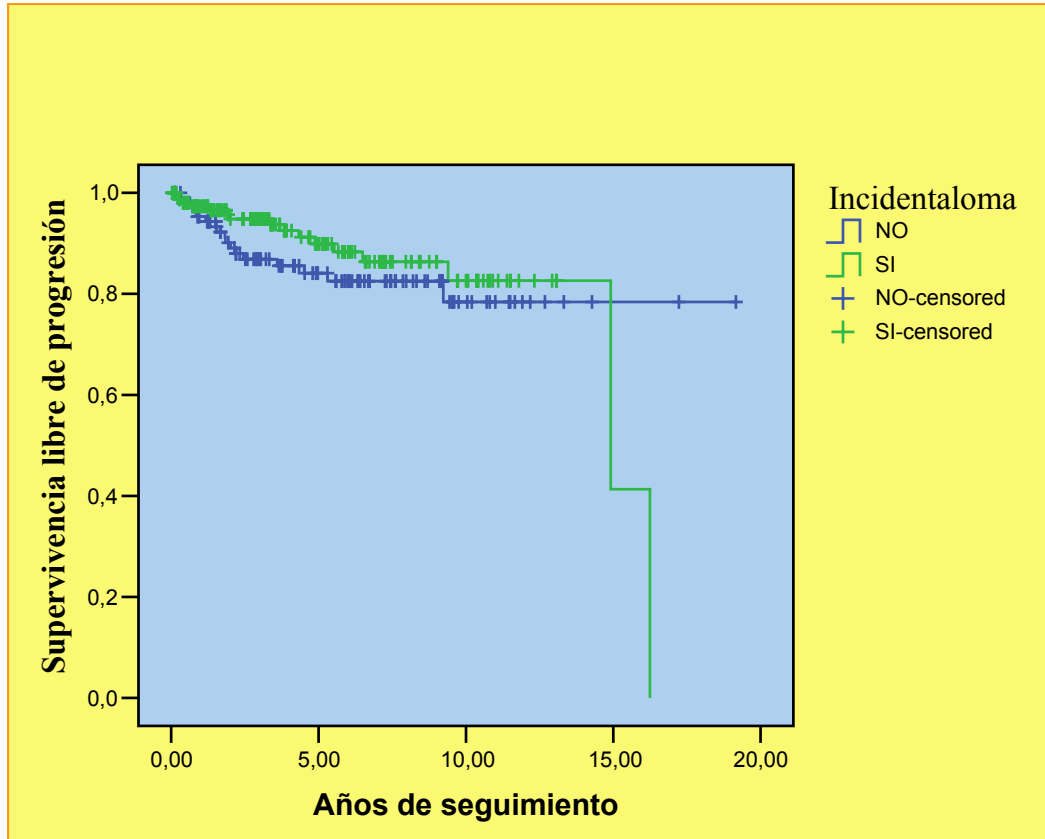


Gráfico 21: Curvas de supervivencia de la variable “motivo de consulta, incidentaloma, o sintomático”

A continuación se presenta en la Tabla 66 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 66: Diagnóstico incidental, incidentaloma		
LOG –RANK TEST	INCIDENTALOMA	NO
		SI

En el Gráfico 22 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “presencia de hematuria macroscópica al diagnóstico”:

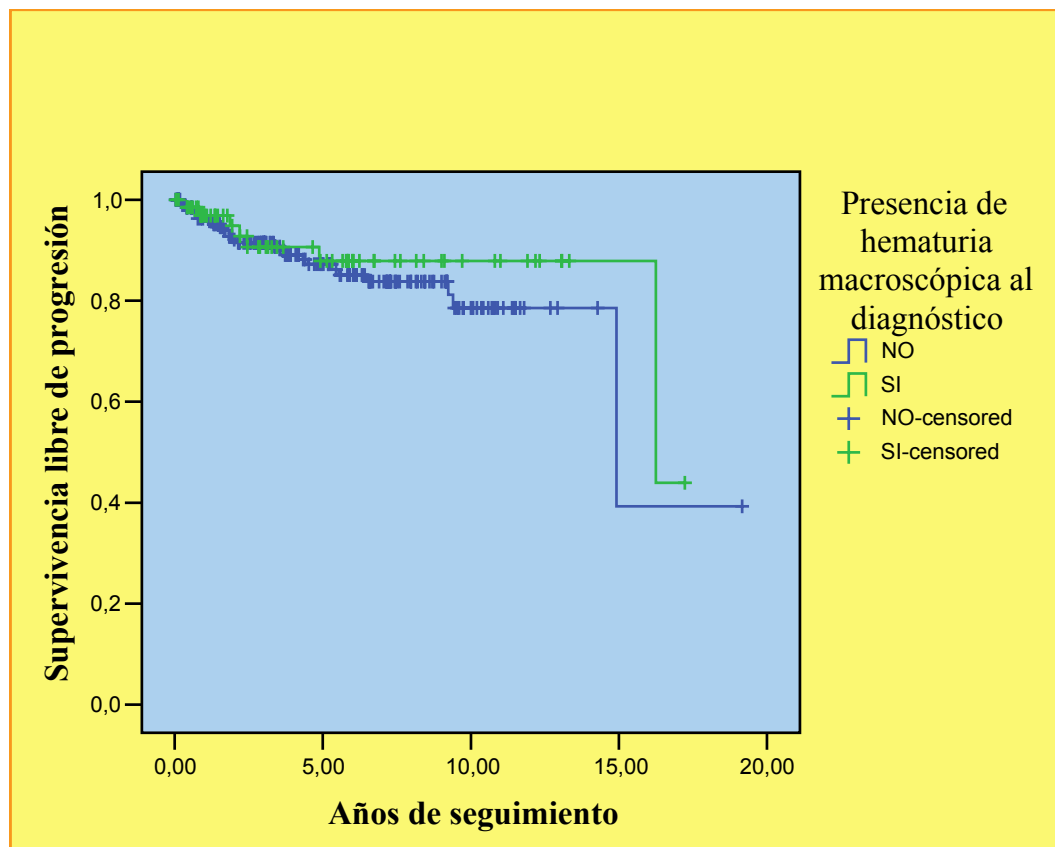


Gráfico 22: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de hematuria macroscópica al diagnóstico”

A continuación se presenta en la **Tabla 67** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 67: Presencia de hematuria macroscópica al diagnóstico		
LOG –RANK TEST	HEMATURIA MACROSCÓPICA	NO
		SI

En el Gráfico 23 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “presencia de masa lumbar palpable al diagnóstico”:

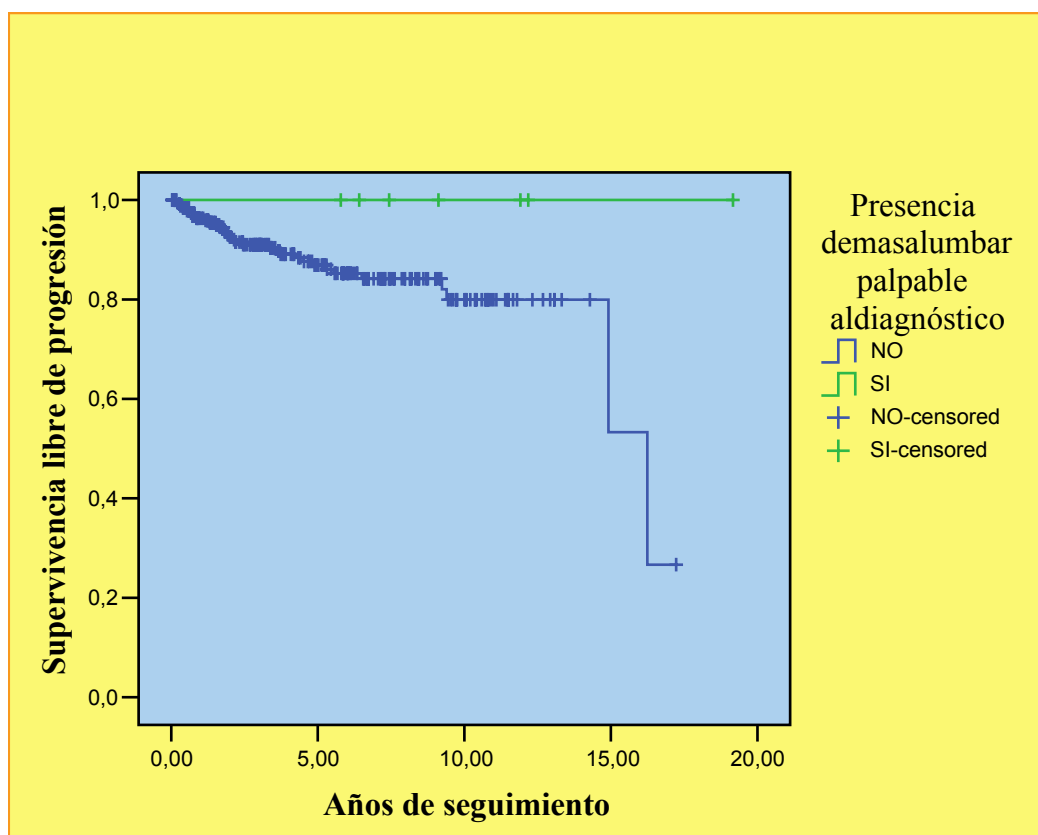


Gráfico 23: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de masa lumbar palpable al diagnóstico”

A continuación se presenta en la **Tabla 68** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 68: Presencia de masa lumbar palpable al diagnóstico		
LOG –RANK TEST	MASA LUMBAR PALPABLE	NO
		SI

En el Gráfico 24 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “presencia de dolor lumbar al diagnóstico”:

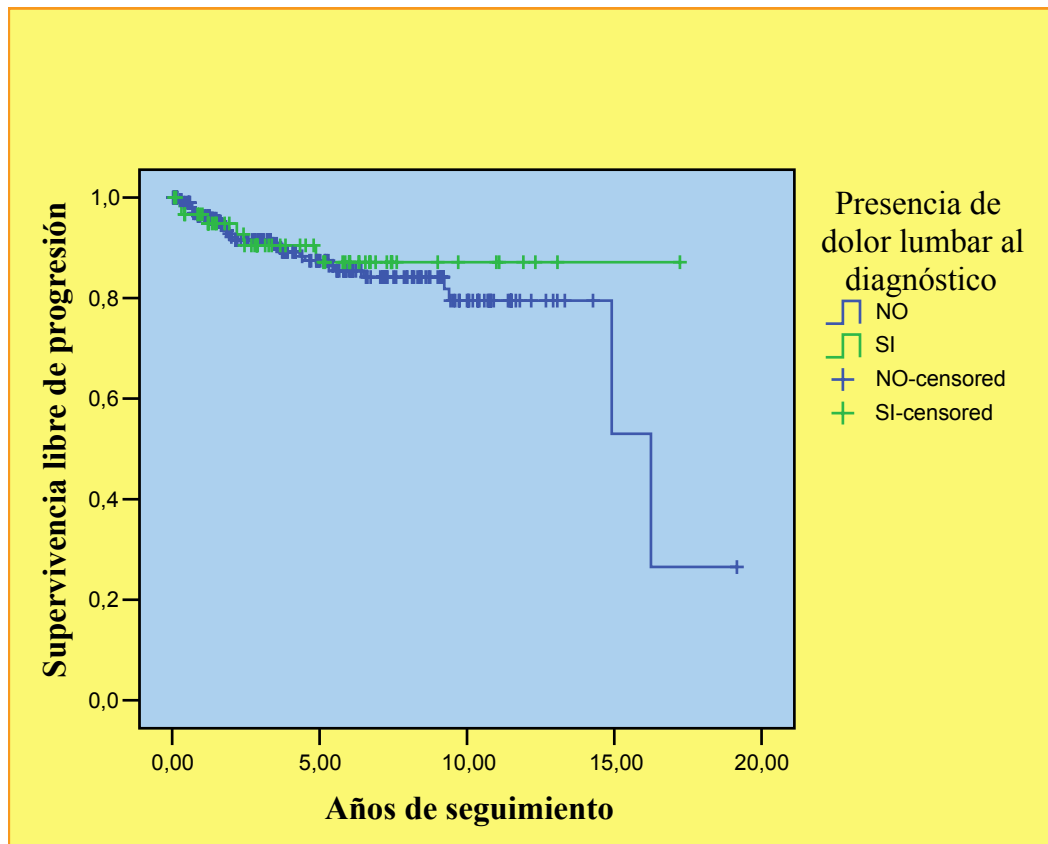


Gráfico 24: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de dolor lumbar al diagnóstico”

A continuación se presenta en la **Tabla 69** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 69: Presencia de dolor lumbar al diagnóstico		
	DOLOR LUMBAR	NO
LOG –RANK TEST	SI	0,550

En el Gráfico 25 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “presencia de varicocele al diagnóstico”:

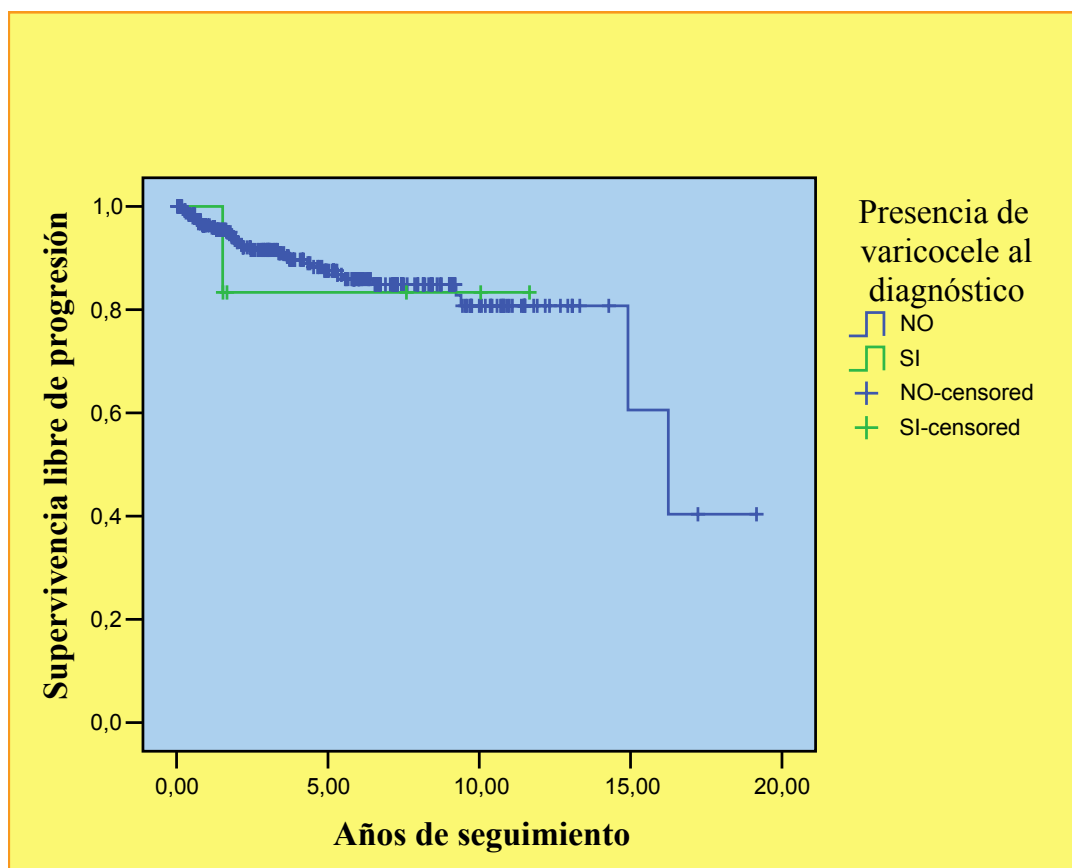


Gráfico 25: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de varicocele al diagnóstico”

A continuación se presenta en la Tabla 70 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 70: Presencia de varicocele al diagnóstico		
	VARICOCELE	NO
LOG –RANK TEST	SI	0,761

En el Gráfico 26 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “presencia de síndrome febril al diagnóstico”:

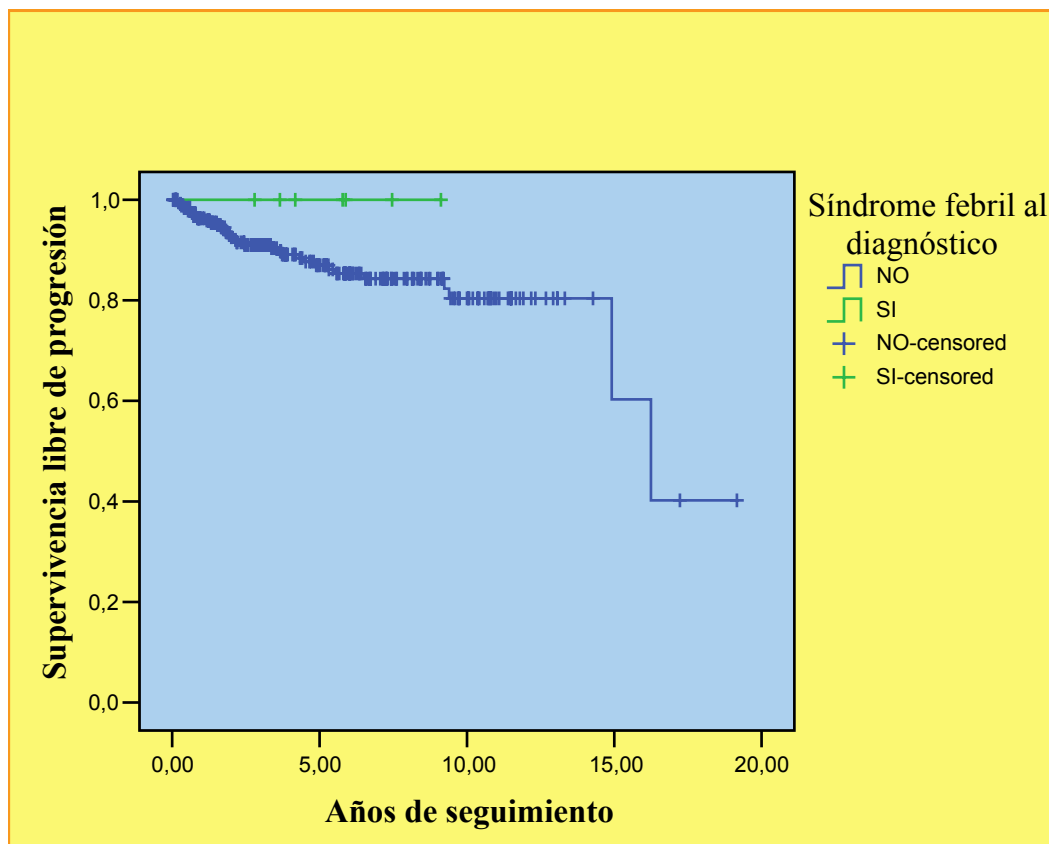


Gráfico 26: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de síndrome febril al diagnóstico”

A continuación se presenta en la **Tabla 71** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 71: Presencia de síndrome febril al diagnóstico		
	SÍNDROME FEBRIL	NO
LOG –RANK TEST	SI	0,324

En el Gráfico 27 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “presencia de síndrome constitucional al diagnóstico”:

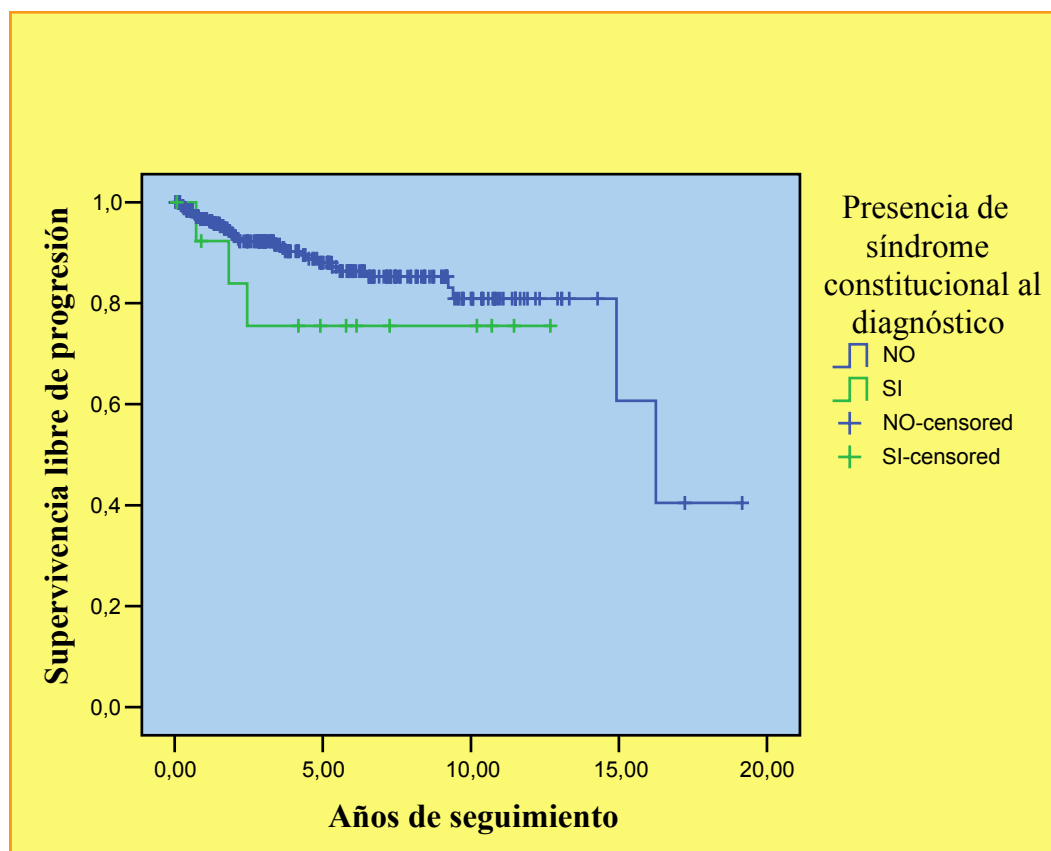


Gráfico 27: Curvas de supervivencia de la variable “presencia de síndrome constitucional al diagnóstico”

A continuación se presenta en la Tabla 72 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 72: Presencia de síndrome constitucional al diagnóstico		
LOG –RANK TEST	SÍNDROME CONSTITUCIONAL	NO
		SI

14.1.6 Sexo y niveles de hemoglobina previos a la cirugía

En el Gráfico 28 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “sexo y niveles de hemoglobina (Hb) previos a la cirugía”:

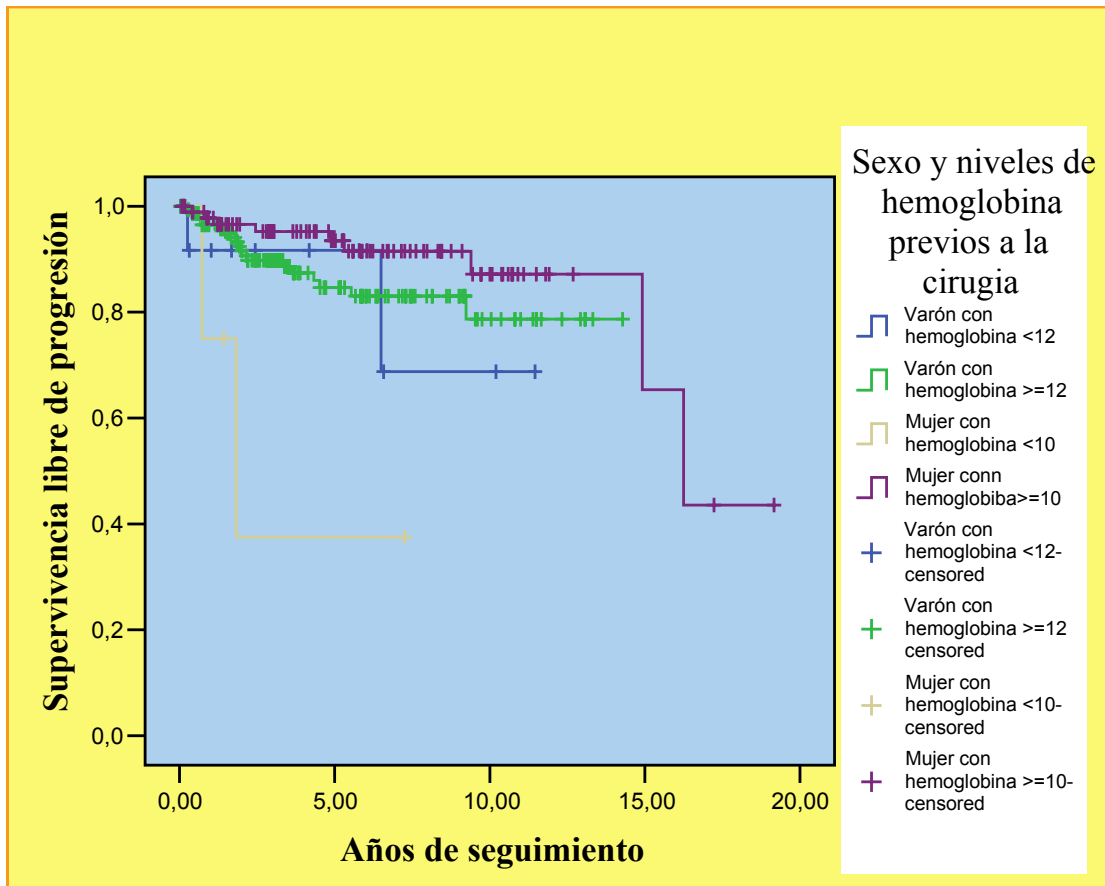


Gráfico 28: Curvas de supervivencia de la variable “sexo y niveles de hemoglobina previos a la cirugía”

A continuación se presenta en la Tabla 73 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 73: Sexo y niveles de hemoglobina previos a la cirugía

LOG – RANK TEST	CATEGORÍAS	VARÓN CON Hb < 12 g/dL	MUJER CON Hb ≥ 10 g/dL	MUJER CON Hb < 10 g/dL
	VARÓN CON Hb ≥ 12 g/dL	0,749	0,105	0,006
	VARÓN CON Hb < 12 g/dL		0,223	0,207
	MUJER CON Hb ≥ 10 g/dL			0,000

14.1.7 Localización tumoral al diagnóstico

En el Gráfico 29 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “localización tumoral al diagnóstico”:

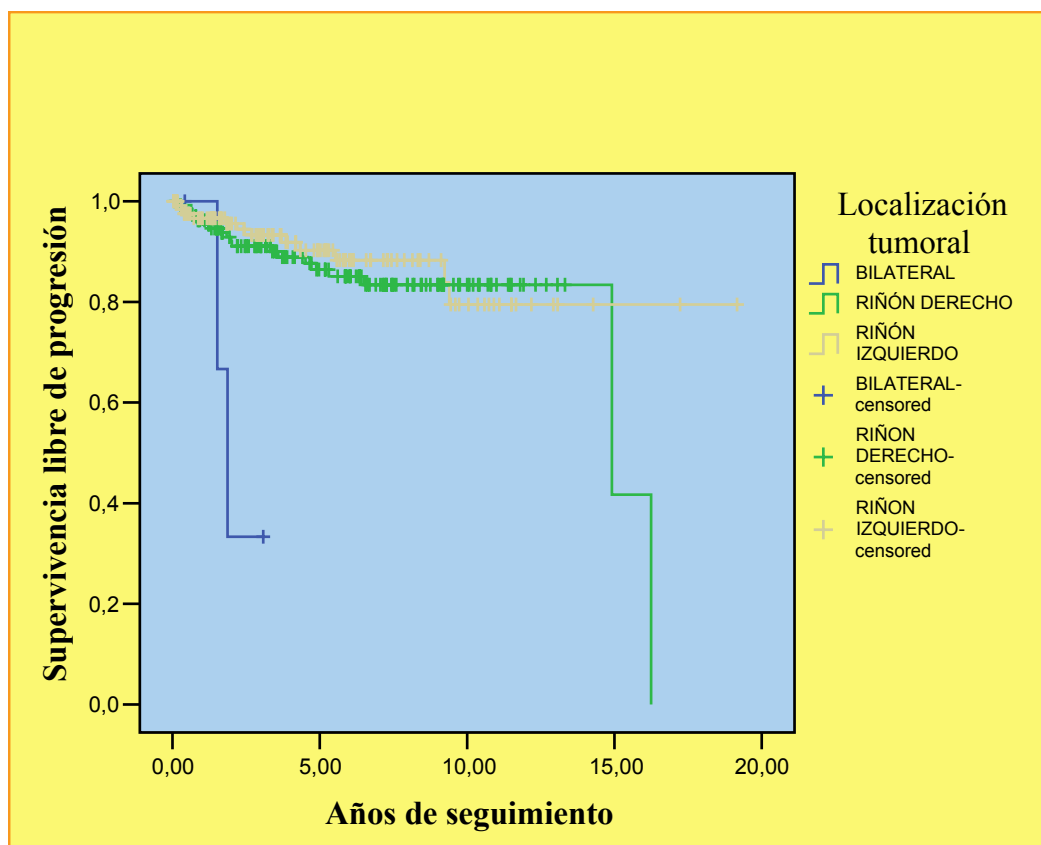


Gráfico 29: Curvas de supervivencia de la variable “localización tumoral al diagnóstico”

A continuación se presenta en la **Tabla 74** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 74: Localización tumoral al diagnóstico			
	LOCALIZACIÓN	RIÑÓN DERECHO	RIÑÓN IZQUIERDO
LOG –RANK TEST	AFECTACIÓN BILATERAL	0,001	0,000
	RIÑÓN DERECHO		0,403

14.1.8 Situación tumoral al diagnóstico

En el Gráfico 30 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “situación tumoral al diagnóstico”:

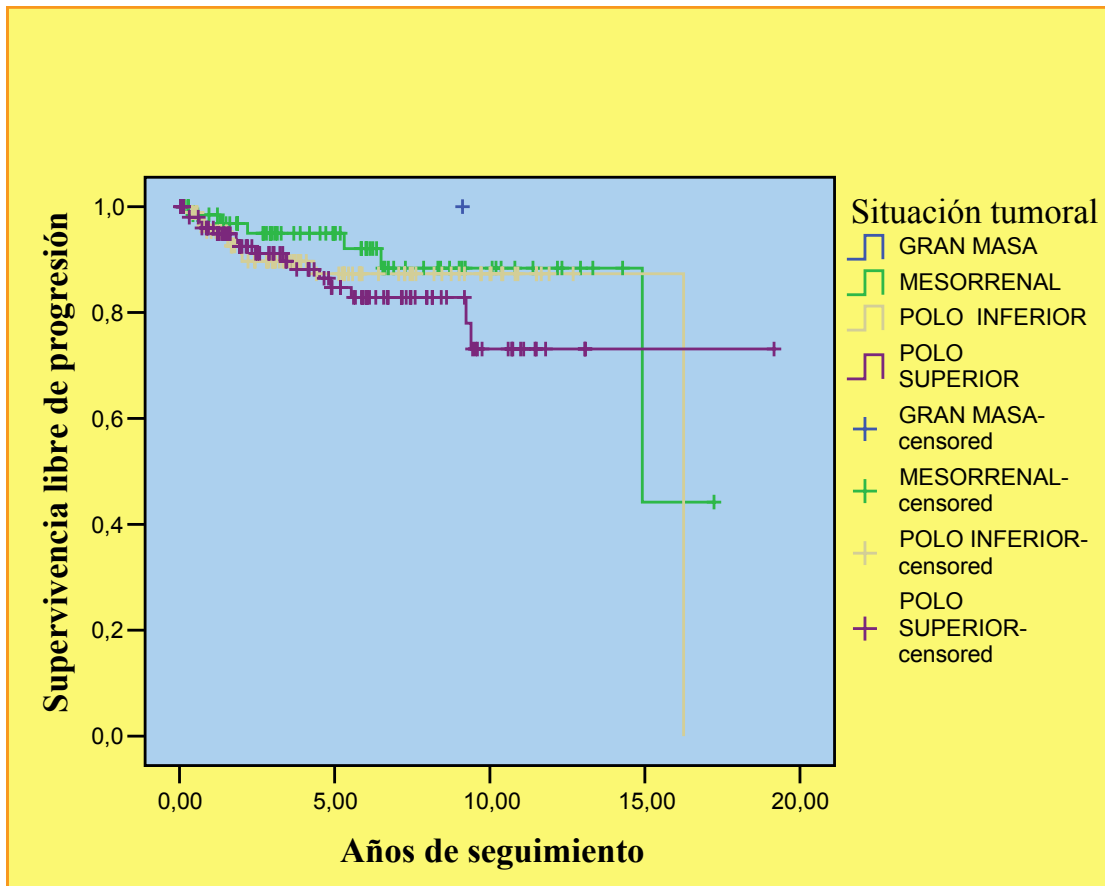


Gráfico 30: Curvas de supervivencia de la variable “situación tumoral al diagnóstico”

A continuación se presenta en la **Tabla 75** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 75: Situación tumoral al diagnóstico				
LOG –RANK TEST	SITUACIÓN	POLO INFERIOR	POLO SUPERIOR	MESO RENAL
	GRAN MASA	0,741	0,666	0,725
	MESO RENAL	0,445	0,196	
	POLO SUPERIOR	0,195		

14.1.9 Vía de abordaje quirúrgico

En el Gráfico 31 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “vía de abordaje quirúrgico”:

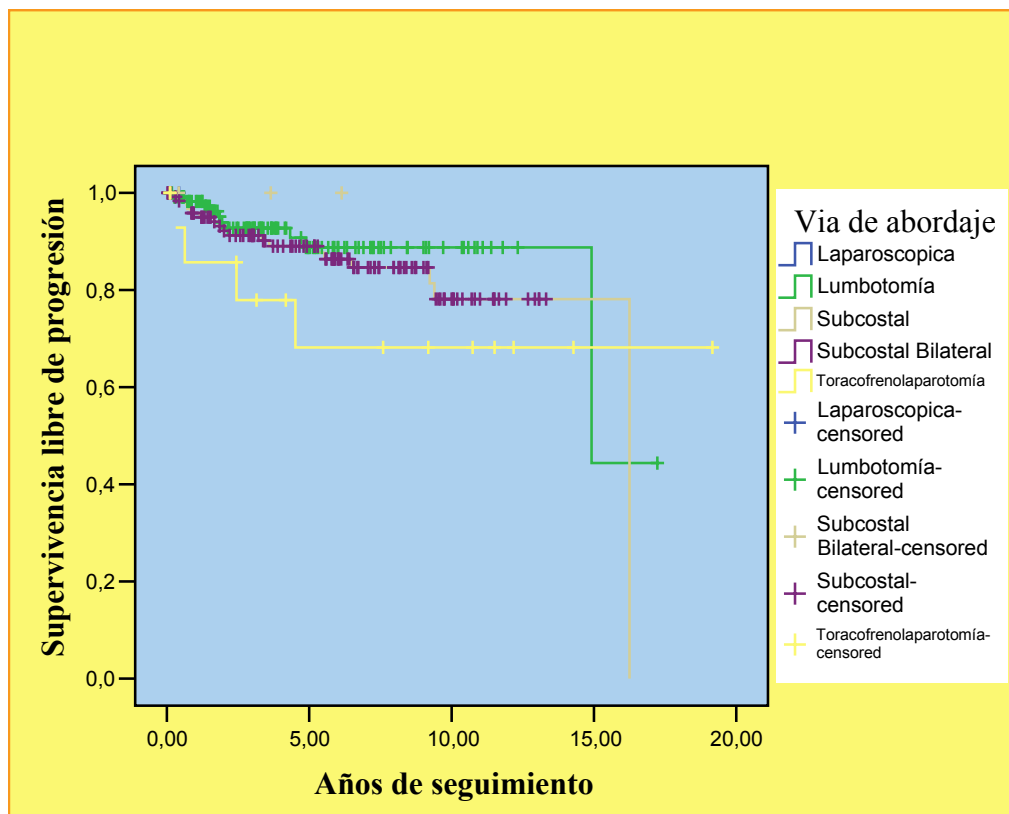


Gráfico 31: Curvas de supervivencia de la variable “vía de abordaje quirúrgico”

A continuación se presenta en la **Tabla 76** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 76: Vía de abordaje quirúrgico					
LOG – RANK TEST	VÍA	SUBCOSTAL ANTERIOR	TORACO FRENO	SUBCOSTAL ANTERIOR BILATERAL	LAPAROSCOPIA
	LUMBOTOMÍA	0,344	0,099	0,653	0,927
	SUBCOSTAL ANTERIOR		0,405	0,598	0,898
	TORACOFRENO			0,412	0,789

14.1.10 Tamaño tumoral

En el Gráfico 32 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “tamaño tumoral”:

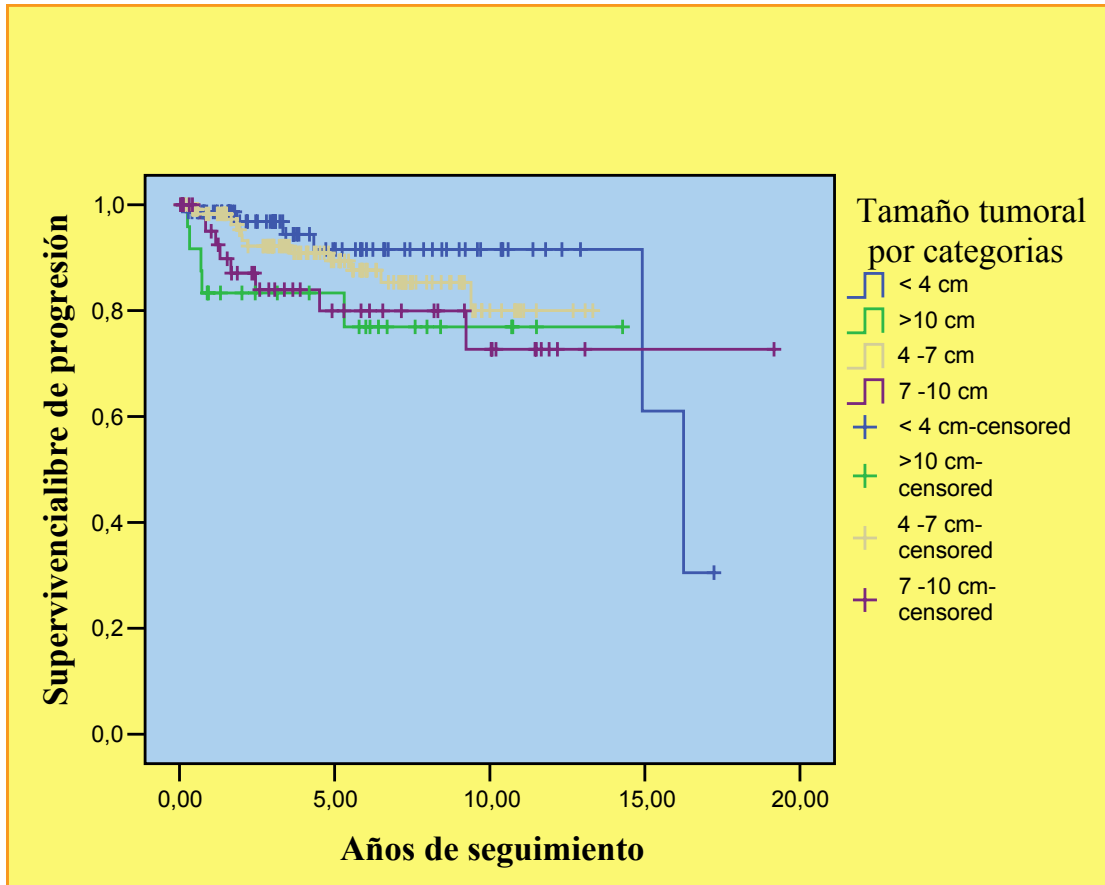


Gráfico 32: Curvas de supervivencia de la variable “tamaño tumoral por categorías”

A continuación se presenta en la Tabla 77 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 77: Tamaño tumoral				
	TAMAÑO	4 -7 CM	7 -10 CM	>10 CM
LOG –RANK TEST	<4 CM	0,266	0,112	0,038
	4 -7 CM		0,235	0,203
	7 -10 CM			0,794

A continuación en Gráfico 33 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “tamaño tumoral” tomada como una variable dicotómica y estableciendo en punto de corte en un tamaño tumoral de 6,5cm. El análisis de los datos obtenidos de nuestra serie establece un mayor rendimiento de la variable como predictiva de la progresión utilizada de esta manera, como se podrá apreciar más adelante en la confección del modelo pronóstico.

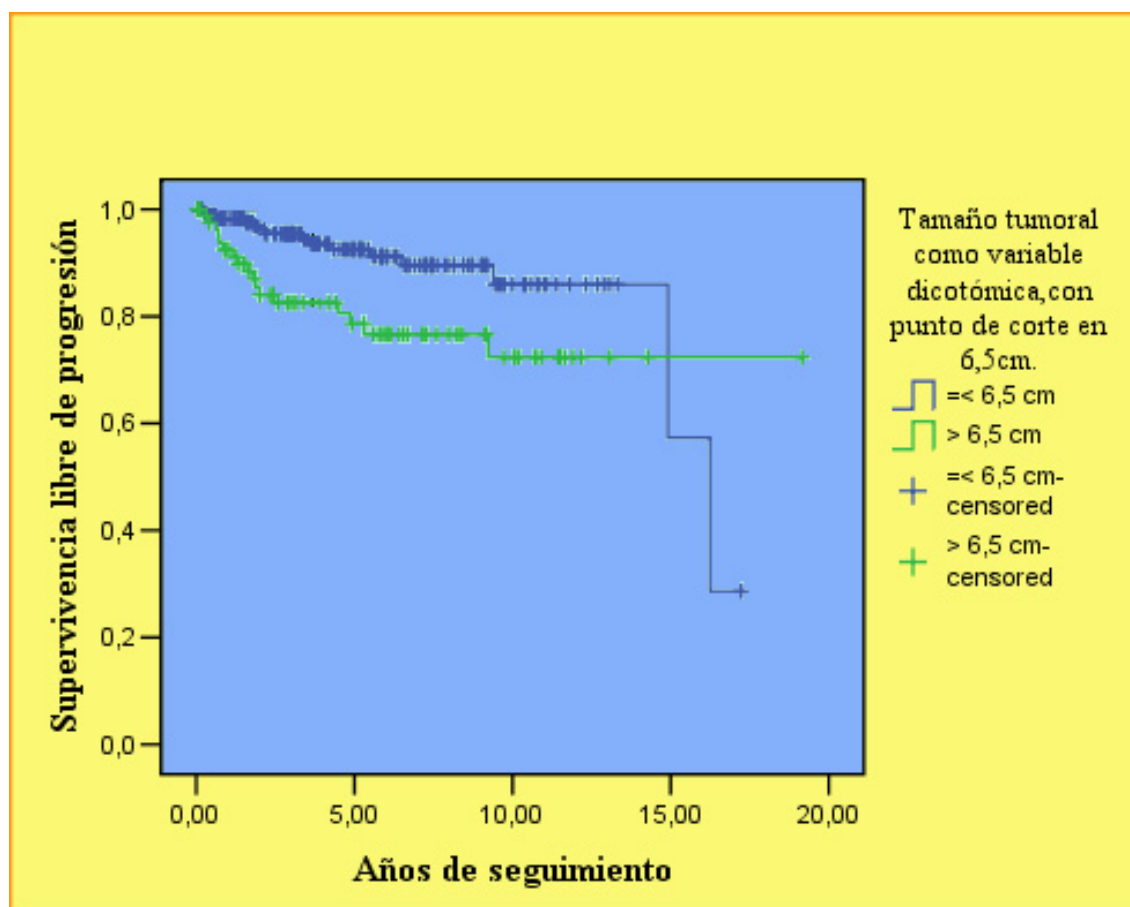


Gráfico 33: Curvas de supervivencia de la variable “tamaño tumoral” tomada como dicotómica.

A continuación se presenta en la Tabla 78 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 78: Tamaño tumoral como variable dicotómica con punto de corte en 6,5 cm.		
LOG –RANK TEST	TAMAÑO	≤ 6,5CM
		> 6,5 CM

14.1.11 Estadio “T” de la clasificación TNM de 2002

En el Gráfico 34 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “estadio T de la clasificación TNM de 2002”:

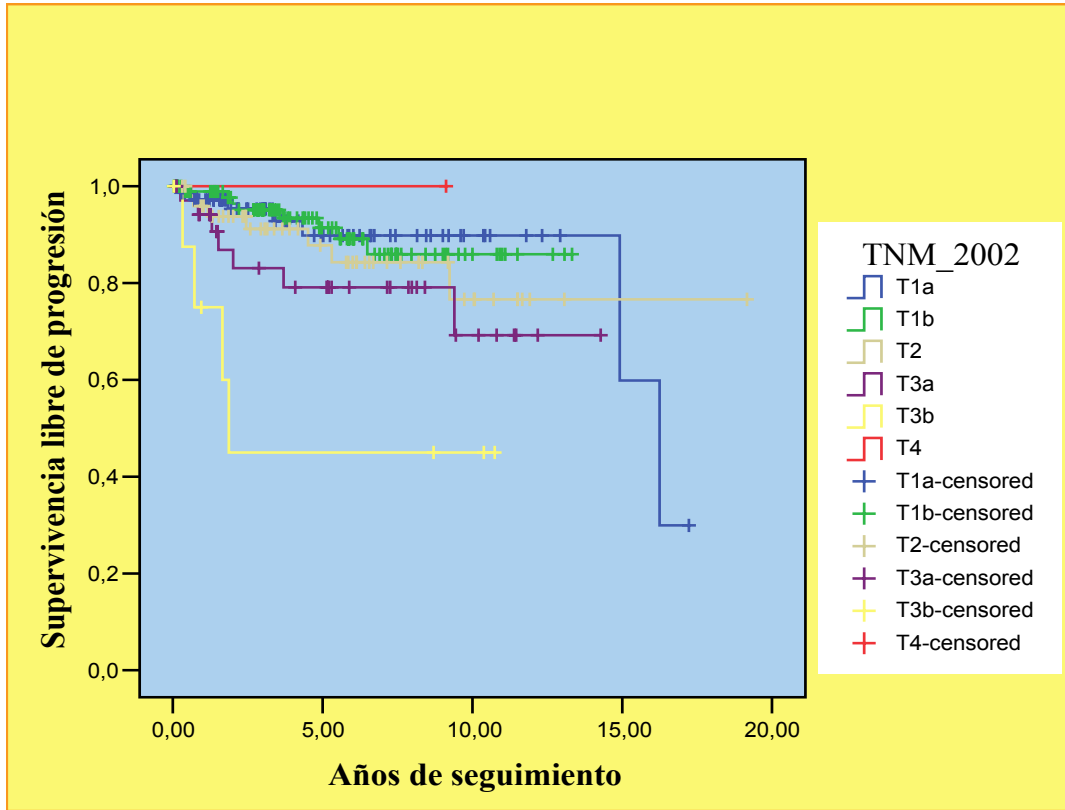


Gráfico 34: Curvas de supervivencia de la variable “estadio T de la clasificación TNM 2002”

A continuación se presenta en la Tabla 79 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 79: Estadio “T”, según el TNM de 2002						
LOG –RANK TEST	“T”	T1b	T2	T3a	T3b	T4
	T1a	0,882	0,553	0,072	0,000	0,745
	T1b		0,413	0,086	0,000	0,699
	T2			0,439	0,009	0,168
	T3a				0,074	0,632
	T3b					0,397

14.1.12 Tipo tumoral

En el Gráfico 35 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “tipo tumoral”:

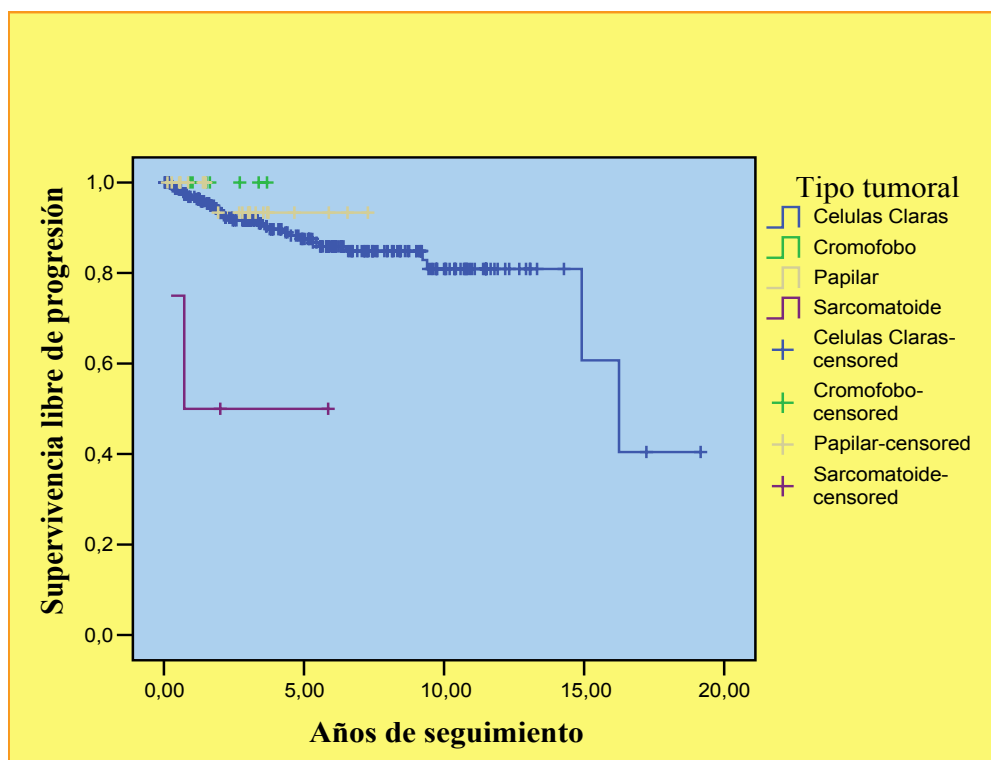


Gráfico 35: Curvas de supervivencia de la variable “tipo tumoral”

A continuación se presenta en la Tabla 80 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 80: Tipo tumoral				
	TIPO TUMORAL	PAPILAR	CROMÓFOBO	SARCOMATOIDE
LOG -RANK	CÉLULAS CLARAS	0,579	0,509	0,001
	PAPILAR		0,655	0,007
	CROMÓFOBO			0,004

14.1.13 Grado tumoral según la clasificación de Fuhrman

En el Gráfico 36 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “grado tumoral según la clasificación de Fuhrman”:

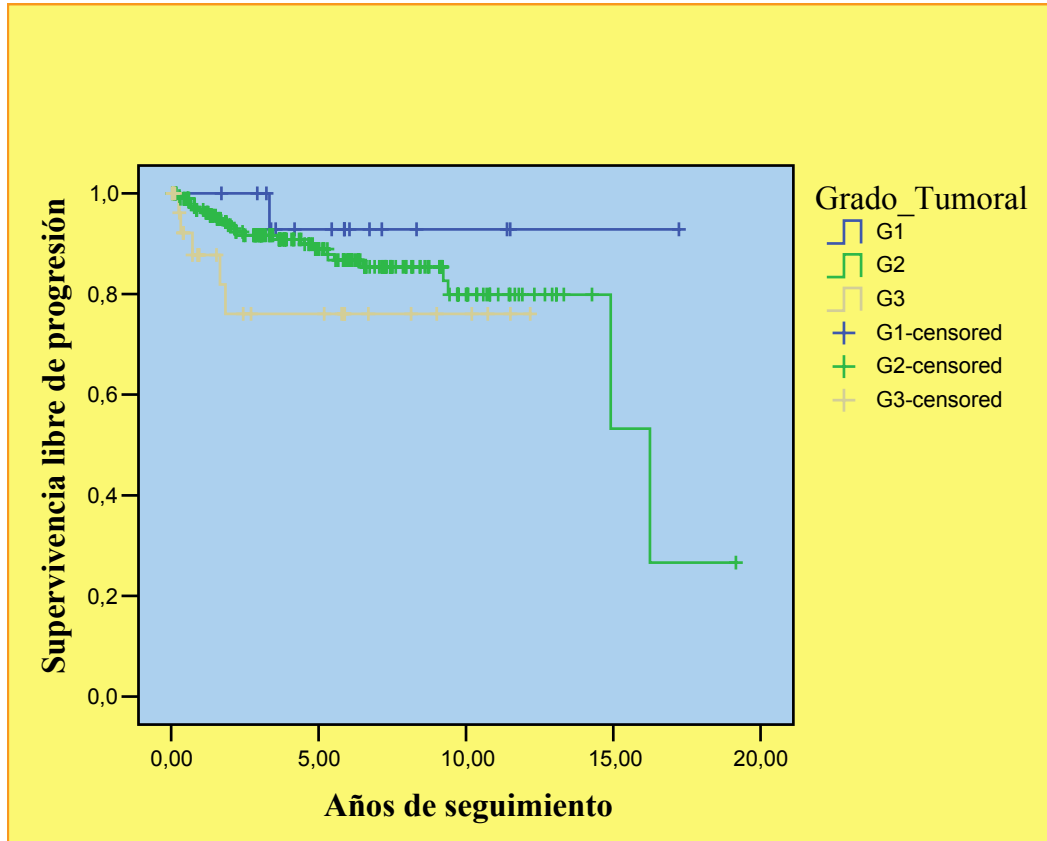


Gráfico 36: Curvas de supervivencia de la variable “grado tumoral”

A continuación se presenta en la **Tabla 81** el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, usando el Log- Rank Test:

Tabla 81: Grado Tumoral			
	GRADO TUMORAL	G2	G3
LOG –RANK TEST	G1	0,255	0,121
	G2		0,139

14.1.14 Invasión de la glándula suprarrenal

En el Gráfico 37 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “invasión de la glándula suprarrenal”:

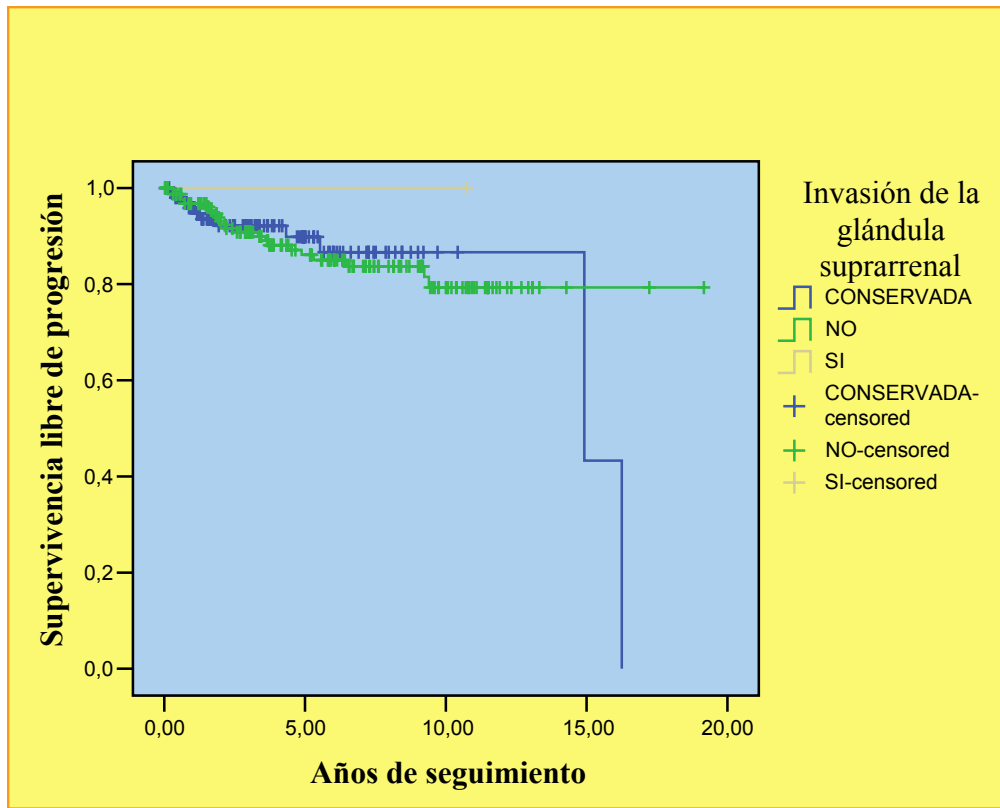


Gráfico 37: Curvas de supervivencia de la variable “Invasión de la glándula suprarrenal”

A continuación se presenta en la Tabla 82 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 82: Invasión de la glándula suprarrenal			
	INVASIÓN	NO	CONSERVADA
LOG –RANK TEST	SI	0,631	0,706
	NO		0,993

14.1.15 Invasión de la cápsula renal

En el Gráfico 38 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “invasión de la cápsula renal”:

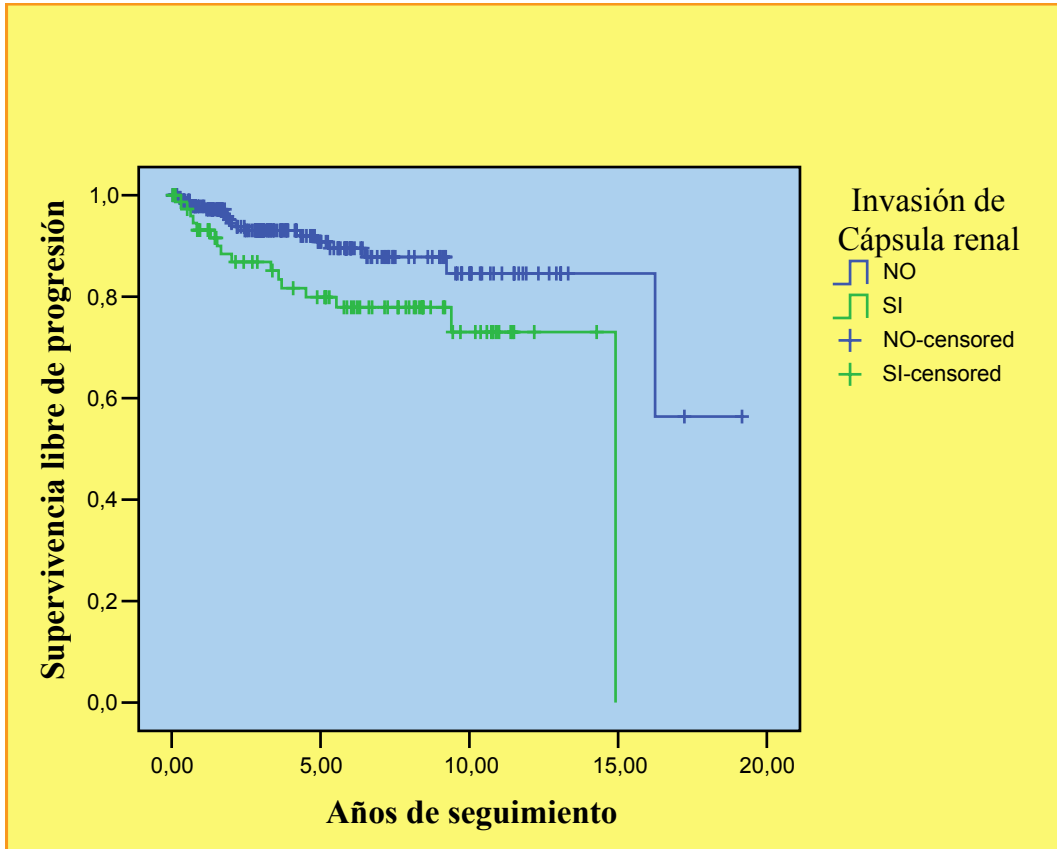


Gráfico 38: Curvas de supervivencia de la variable “invasión de la cápsula renal”

A continuación se presenta en la Tabla 83 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 83: Invasión de cápsula renal		
LOG –RANK TEST	INVASIÓN	NO
		SI

14.1.16 Invasión microscópica de la vía urinaria

En el Gráfico 39 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “invasión microscópica de la vía urinaria”:

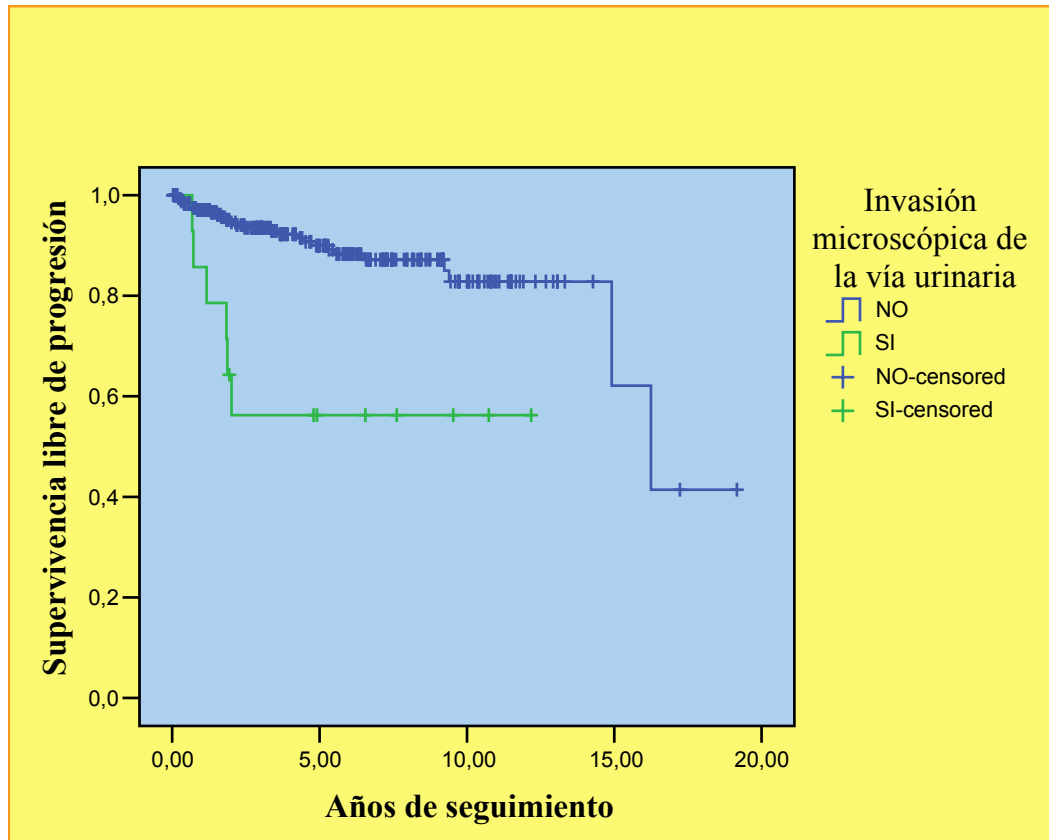


Gráfico 39: Curvas de supervivencia de la variable “invasión microscópica de la vía urinaria”

A continuación se presenta en la Tabla 84 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 84: Invasión microscópica de la vía urinaria		
LOG –RANK TEST	INVASIÓN	NO
	SI	0,000

14.1.17 Invasión vascular microscópica

En el Gráfico 40 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “invasión vascular microscópica”:

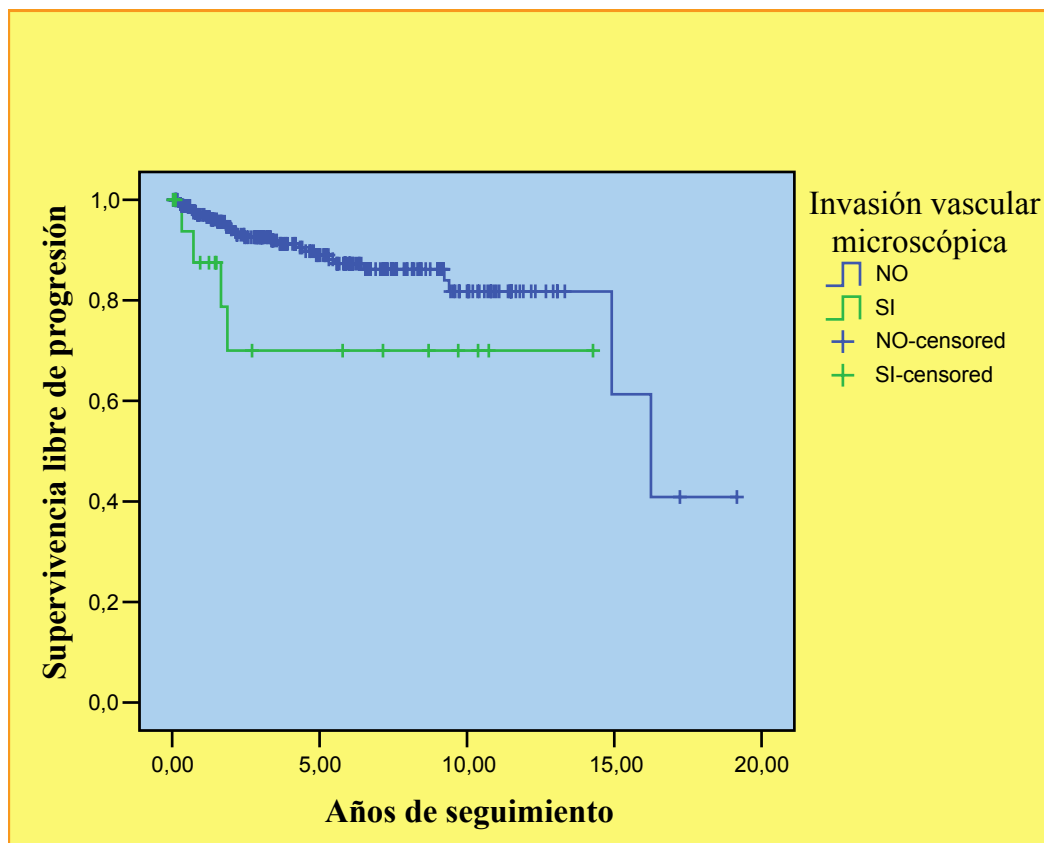


Gráfico 40: Curvas de supervivencia de la variable “invasión vascular microscópica”

A continuación se presenta en la Tabla 85 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 85 :Invasión vascular microscópica		
LOG –RANK TEST	INVASIÓN	NO
		SI

14.1.18 Invasión linfática microscópica

En el Gráfico 41 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “invasión linfática microscópica”:

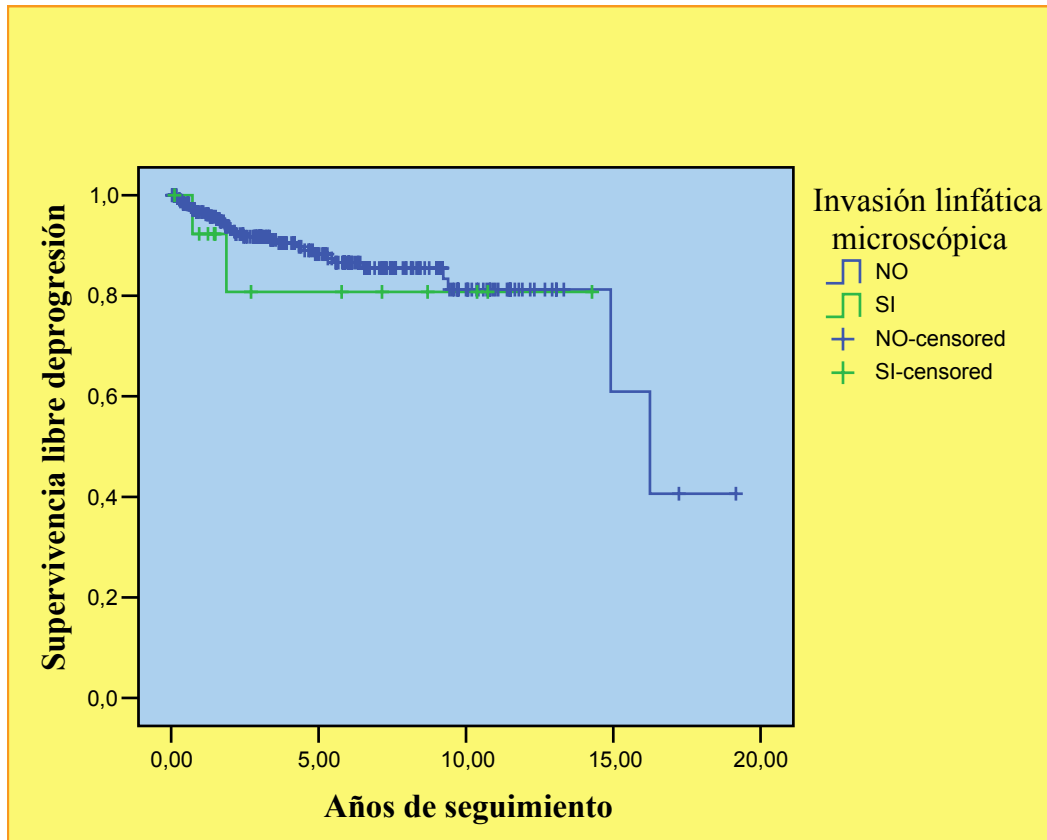


Gráfico 41: Curvas de supervivencia de la variable “invasión linfática microscópica”

A continuación se presenta en la Tabla 86 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 86: Invasión linfática microscópica		
LOG –RANK TEST	INVASIÓN	NO
		SI

14.1.19 Presencia de necrosis tumoral

En el Gráfico 42 se muestran las curvas de supervivencia de la variable “necrosis tumoral”:

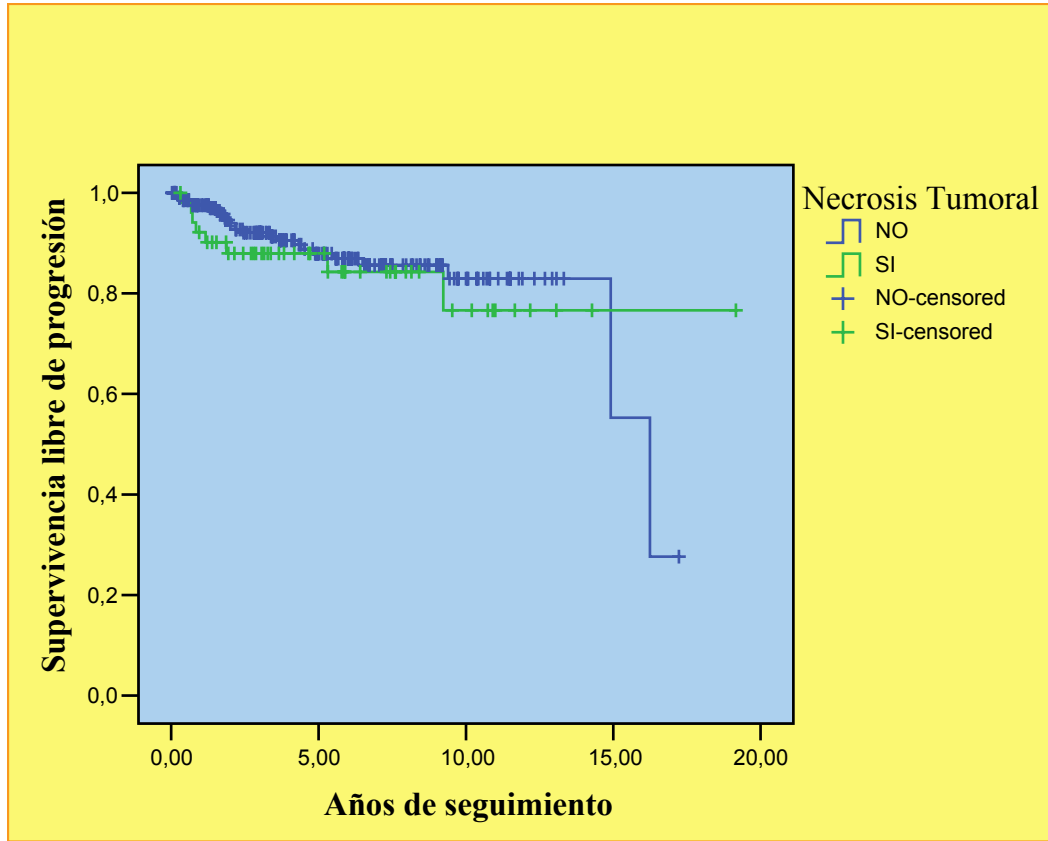


Gráfico 42: Curvas de supervivencia de la variable “necrosis tumoral”

A continuación se presenta en la Tabla 87 el p – valor de la comparación entre cada una de las categorías de la variable, usando el Log- Rank Test:

Tabla 87: Necrosis tumoral		
LOG –RANK TEST	NECROSIS	NO
		SI

14.2 REGRESIÓN UNIVARIANTE DE COX

A continuación en la **Tabla 88**, se puede consultar, para cada una de las variables tenidas en cuenta en nuestro análisis de resultados, el grado de significación estadística del análisis de regresión univariante de Cox.

Dicha regresión se ha realizado utilizando el programa estadístico “R”. Además del grado de significación estadística, muestra el “odds ratio”, con su intervalo de confianza, de cada una de las categorías de la variable, en relación con la categoría de referencia, siendo ésta la que se detalla junto al título de cada variable. Así mismo se presenta el índice de concordancia para cada una de las variables, siendo el utilizado el “C.índice de Harrell”.

El estudio univariante tiene como fin principal el ser una primera aproximación a las variables de las que disponemos, a modo de cribado, identificando a aquellas que presentan un mayor potencial pronóstico, es decir una significación estadística a la hora de permitarnos predecir la progresión tumoral.

En la tabla, las variables se han ordenado de mayor a menor significación estadística.

Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox				
VARIABLES Y CATEGORÍAS	P global	P categoría	O. R. (I.C.: 95%).	C. ÍNDEX
HB POR SEXOS/ ♀ < 10gr./dL				
♀ ≥ 10 gr./dL	0,0060	0,0023	0,0858 (0,017-0,417)	0,591
♂ < 12 gr./dL		0,1302	0,219 (0,031-1,568)	
♂ ≥ 12 gr./dL		0,0187	0,172 (0,040-0,745)	
INVASIÓN DE LA VÍA URINARIA/No				
Sí	0,007		4,791 (1,81 -12,7)	0,5929
TAMAÑO TUMORAL DICOTÓMICA/ ≤ 6,5cm.				
>6,5cm	0,0137		2,4 (1,20 -4,81)	0,641

Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox

VARIABLES Y CATEGORÍAS	P global	P categoría	O. R. (I.C.: 95%).	C. ÍNDEX
INVASIÓN DE CÁPSULA RENAL/No <i>Sí</i>	0,0215		2,261 (1,128-4,535)	0,597
TIPO DE CIRUGÍA/Conservadora electiva <i>Conservadora imperativa</i>		0,1179	9,116 (0,564-147,407)	
<i>Radical izquierda- conservadora derecha</i>	0,0270	0,0007	64,872 (5,638-728,072)	0,575
<i>Radical bilateral</i>		0,9629	0,098(2,547 x 10⁻⁴⁴-3,792 x 10⁴¹)	
<i>Radical unilateral</i>		0,2051	3,633 (0,492-26,821)	
HEMATURIA/No <i>Sí</i>	0,0299		2,205 (1,104 - 4,406)	0,606
"T", DEL TNM 2002/T1a <i>T1b</i>		0,9766	0,984 (0,344- 2,820)	
<i>T2</i>	0,0424	0,5439	1,386 (0,483- 3,980)	0,649
<i>T3a</i>		0,1361	2,281(0,772- 6,743)	
<i>T3b</i>		0,0022	7,175 (2,031- 25,351)	
EDAD DICOTÓMICA/ ≤ 55 AÑOS <i>>55 AÑOS</i>	0,0432		2,34 (0,958 - 5,74)	0,564
Nº TUMORES/ Bilateral <i>Múltiple</i>	0,0450	0,6079	0,0014 (2,253 x 10⁻¹⁴-9,637 x 10⁷)	0,538
<i>Único</i>		0,0024	0,103 (0,024 - 0,448)	

Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox

VARIABLES Y CATEGORÍAS	P global	P categoría	O. R. (I.C.: 95%).	C. ÍNDEX
MASA LUMBAR AL DIGNÓSTICO/No Sí	0,0462		0,0019 (1,865 x 10 ⁻¹⁶ - 2,080 x 10 ⁻¹⁰)	0,518
LOCALIZACIÓN TUMORAL AL DIGNÓSTICO/Bilateral Riñón derecho Riñón izquierdo	0,0484	0,0047 0,0016	0,116 (0,026 - 0,519) 0,085 (0,018 - 0,396)	0,563
TABAQUISMO AL DIAGNÓSTICO/No Sí	0,0725		1,992 (0,946 - 4,195)	0,567
EDAD EN CATEGORÍAS/<50 años 50 – 60 años 60 -70 años >70años	0,0730	0,8965 0,0596 0,4422	0,920 (0,263 - 3,220) 2,815 (0,960 - 8,257) 1,613 (0,477 - 5,458)	0,614
INVASIÓN VASCULAR MICROSCÓPICA/No Sí	0,0817		2,552 (0,889 - 7,326)	0,553
TIPO CELULAR/Cromófono Células claras Papilar Sarcomatoide	0,1117	0,767 0,795 0,672	116,746 (2,305 x 10 ⁻¹² 5,913 x 10 ⁻¹⁵) 66,023 (1,303 x 10 ⁻¹² - 3,344 x 10 ⁻¹⁵) 906,870 (1,790 x 10 ⁻¹¹ - 4,593 x 10 ⁻¹⁶)	0,560
GRADO HISTOPATOLÓGICO/G1 G2 G3	0,1555	0,281 0,101	3,034 (0,403 - 22,846) 6,172 (0,701 - 54,358)	0,585

Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox

VARIABLES Y CATEGORÍAS	P global	P categoría	O. R. (I.C.: 95%).	C. ÍNDEX
S. FEBRIL AL DIGNÓSTICO/No <i>Sí</i>	<i>0,1680</i>		<i>0,0064 (9,916 x 10⁻¹⁴ - 4,143 x 10⁻⁸)</i>	<i>0,515</i>
TAMAÑO TUMORAL/<4cm. <i>4 -7 cm.</i> <i>7 -10 cm.</i> <i>>10 cm.</i>	<i>0,2473</i>	<i>0,4076</i> <i>0,1211</i> <i>0,0743</i>	<i>1,527 (0,561- 4,156)</i> <i>2,316 (0,801- 6,701)</i> <i>3,025 (0,897- 10,198)</i>	<i>0,635</i>
SEXO/♀ <i>♂</i>	<i>0,2863</i>		<i>1,495 (0,703 - 3,179)</i>	<i>0,543</i>
S CONSTITUCIONAL AL DIGNÓSTICO/No <i>Sí</i>	<i>0,3882</i>		<i>1,761 (0,535 - 5,799)</i>	<i>0,527</i>
INCIDENTALOMA AL DIGNÓSTICO/No <i>Sí</i>	<i>0,4358</i>		<i>0,762 (0,384 - 1,513)</i>	<i>0,570</i>
CARACTERÍSTICAS TUMORALES AL DIAGNÓSTICO/Mixto <i>Necrótico</i> <i>Quístico</i> <i>Sólido</i>	<i>0,5286</i>	<i>0,501</i> <i>0,471</i> <i>0,769</i>	<i>1,852 (0,307 - 11,149)</i> <i>0,409 (0,036 - 4,634)</i> <i>1,241 (0,294 - 5,241)</i>	<i>0,534</i>

Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox

VARIABLES Y CATEGORÍAS	P global	P categoría	O. R. (I.C.: 95%).	C. ÍNDEX
SITUACIÓN TUMORAL AL DIGNÓSTICO/Gran masa				
<i>Mesorrenal</i>	0,5746	0,820	14,013 (1,872 x 10⁻⁹ - 1,049 x 10¹¹)	0,565
<i>Polo inferior</i>		0,795	20,697 (2,766 x 10⁻⁹ - 1,549 x 10¹¹)	
<i>Polo superior</i>		0,780	25,790 (3,446 x 10⁻⁹ - 1,930 x 10¹¹)	
NECROSIS TUMORAL MICROSCÓPICA/No				
<i>Sí</i>	0,6080		1,234 (0,026 - 0,519)	0,537
INVASIÓN LINFÁTICA MICROSCÓPICA/No				
<i>Sí</i>	0,6310		1,420 (0,388 - 5,964)	0,516
VÍA DE ACCESO QUIRÚRGICO/				
<i>Laparoscopia</i>				
<i>Lumbotomía</i>	0,6676	0,950	45,12 (2,07 x 10⁻⁵⁰ - 9,86⁵²)	0,579
<i>Subcostal</i>		0,945	65,16 (2,98 x 10⁻⁵⁰ - 1,42 x 10⁵³)	
<i>Subcostal bilateral</i>		1,00	1,02 (1,56 x 10⁻⁵³ - 6,71 x 10⁵²)	
<i>Toracofrenolaparotomía</i>		0,939	98,98 (4,52 x 10⁻⁵⁰ - 2,17 x 10⁵³)	

Tabla 88: Análisis de regresión univariante de Cox

<i>VARIABLES Y CATEGORÍAS</i>	<i>P global</i>	<i>P categoría</i>	<i>O. R. (I.C.: 95%).</i>	<i>C. INDEX</i>
<i>DOLOR LUMBAR AL DIGNÓSTICO/No</i> <i>Sí</i>	<i>0,6967</i>		<i>0,853 (0,379 - 1,920)</i>	<i>0,483</i>
<i>VARICOCELE AL DIGNÓSTICO/No</i> <i>Sí</i>	<i>0,7729</i>		<i>1,362 (0,184 - 10.056)</i>	<i>0,507</i>

14.3 MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE COX O DE RIESGOS PROPORCIONALES.

A continuación en la Tabla 89 se presentan los resultados del análisis multivariante o de riesgos proporcionales de Cox, que da lugar a nuestro modelo predictivo de progresión.

Hacer notar que este modelo ha sido definitivamente generado sobre un total de 257 pacientes, de los cuales teníamos información sobre todas las variables incluidas en dicho modelo.

En dicha tabla se presenta el grado de significación estadística del conjunto de la variable, así como de cada una de sus categorías, cuando existen más de dos. Se presenta también el “odds ratio” con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 89: Estudio analítico multivariante. Regresión de Cox.				
Modelo predictivo				
VARIABLES	P GLOBAL	p	O.R.	I.C. 95%
HÁBITO TABÁQUICO / NO				
SÍ	0,0108		2,84	1,27 - 6,32
TNM / T1a-b, T2				
T3a	0,0035	0,1162	2,30	0,81 - 6,47
T3b		0,0014	6,71	2,09 - 21,53
PATRÓN SARCOMATOIDE / NO				
SÍ	0,0112		7,74	1,59 - 37,52
HEMATURIA/NO				
SÍ	0,0108		2,75	1,26 - 5,99
TAMAÑO TUMORAL / ≤6,5cm.				
>6,5cm.	0,0268		2,39	1,10 - 5,16
EDAD / ≤55 años				
>55 años	0,0329		3,11	1,09 - 8,82

Por el análisis univariante ya sabemos qué variables son significativas en el estudio de riesgo de progresión tumoral. El estudio multivariante permite identificar qué variables,

de una forma conjunta permiten predecir de una manera más fiable el riesgo de progresión, originando un modelo predictivo de la probabilidad de no progresión, que por utilidad clínica, ha sido reflejado en un nomograma.

Como ya detallamos anteriormente, para la realización del análisis multivariante se ha empleado el programa estadístico “R”.

Para la construcción del modelo, y teniendo en cuenta que el número de progresiones no era muy alto, se tomó la decisión de construir el modelo mediante la inclusión por pasos de cada una de las variables. El criterio para la selección de variables candidatas a entrar en el modelo es que tuvieran un p-valor significativo ($p < 0,1$) en el análisis univariante, si bien, en posteriores refinamientos del modelo, se tuvo en cuenta aquellas variables cuyo nivel de significación era menor que 0,20.

Para la selección del mejor modelo, y con fin de que el mismo tuviera la mejor calibración posible, se tomo como referencia el índice AIC de Akaike, de manera que finalmente se seleccionó el modelo con mejor índice AIC, con la restricción añadida de que las variables que aparecían en dicho modelo final tuvieran una significación menor que 0,1 y que cumplieran la hipótesis de proporcionalidad de riesgos.

La capacidad de discriminación, o utilidad clínica de nuestro modelo se ha calculado mediante la obtención del índice de concordancia, que lo que hace es estimar la concordancia entre la supervivencia observada y la predicha por el modelo.

Un valor de dicho índice igual a 1, refleja la posibilidad de distinguir perfectamente aquellos pacientes que van a recaer de los que no, por el contrario un valor de 0.5 refleja una predicción no fiable, reflejaría un modelo asimilable al azar.

Dado que el porcentaje de pacientes que progresan es bajo comparado con el total, hemos procedido por dos vías a la hora de calcular el índice de concordancia.

Por una parte hemos corregido el índice de concordancia de Harrell^{260,261,262}, mediante la construcción y análisis de 200 modelos por remuestreo bootstrap, y por otro hemos utilizado un índice más robusto, como es el desarrollado por Gönen y Heller²⁶³, con los siguientes resultados:

Índice de concordancia Gönen - Heller	0.7264887
Índice de concordancia de Harrell corregido por bootstrap de 200 muestras	0.7489093299

La calibración del modelo se ha realizado mediante el cálculo del “porcentaje de ruido”, que es el complementario del “Shrinkage”, mediante el estimador heurístico de van Houwelingen y le Cessie²⁶⁴ $\hat{\gamma} = \frac{\chi^2 - p}{\chi^2}$, siendo χ^2 el total likelihood ratio del modelo y p el número de parámetros estimados. En nuestro caso hay un 18,8 % de probabilidades de que los resultados de nuestro estudio no sean generalizables, y sean atribuibles a los datos sobre los que se ha construido el modelo.

Shrinkage	0.8122821
------------------	------------------

También se ha realizado el test de proporcionalidad, para ver si el modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox) que hemos elaborado es válido ($p > 0,05$).

Tabla 90: Test de proporcionalidad	p
Hábito Tabáquico/SI	0.4130
T1-2,3b /T3a	0.7084
T1-2,3a /T3b	0.8691
Patrón sarcomatoide /SI	0.6238
Hematuria/SI	0.1706
Tamaño tumoral dicotómica/ ≥ 6.5 cm.	0.0891
Edad categórica / ≥ 55 años	0.3127
GLOBAL	0.3271

se muestra el estudio comparativo entre la función de supervivencia libre de progresión real, calculada mediante Kaplan – Meyer (línea roja), y la función de supervivencia calculada por nuestro modelo (línea verde), en los dos y cinco primero años:

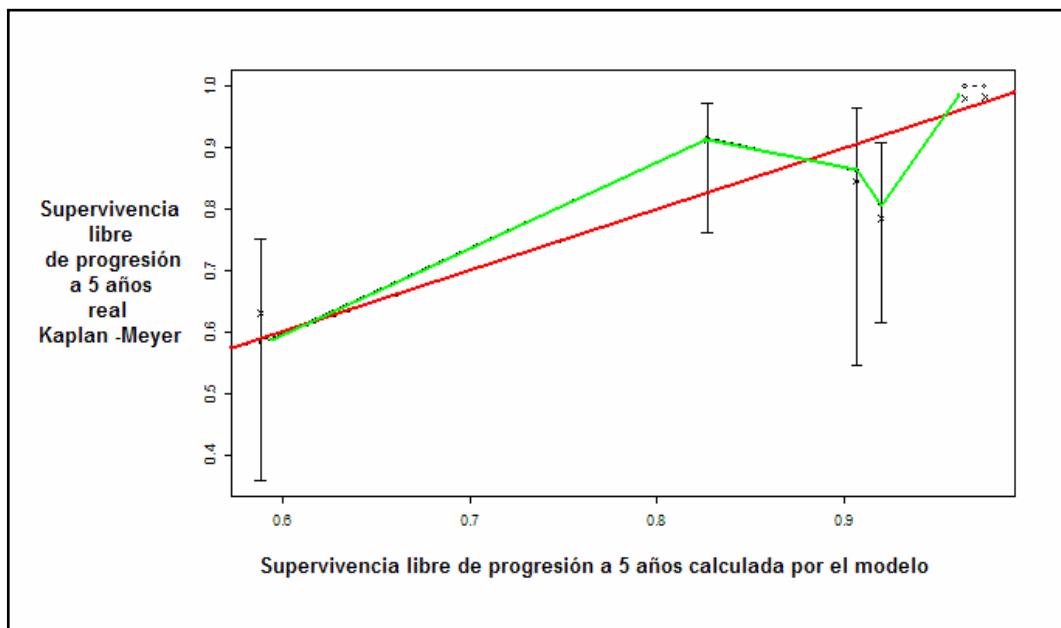
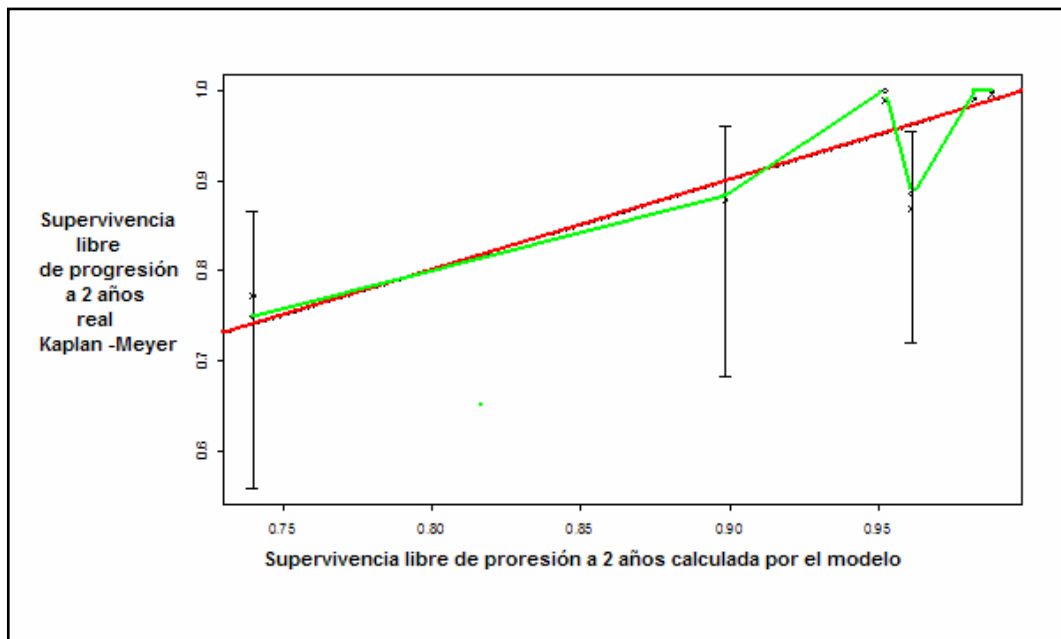


Gráfico 43: Supervivencia libre de progresión real, versus calculada por el modelo

14.4 NOMOGRAMA

A continuación, presentamos la representación gráfica de ese modelo en forma de nomograma, que nos permite conocer de una forma rápida y sencilla la probabilidad de supervivencia libre de progresión tras el tratamiento quirúrgico, a los 2, 5 y 10 años, así como la mediana de supervivencia sin progresión expresada en años.

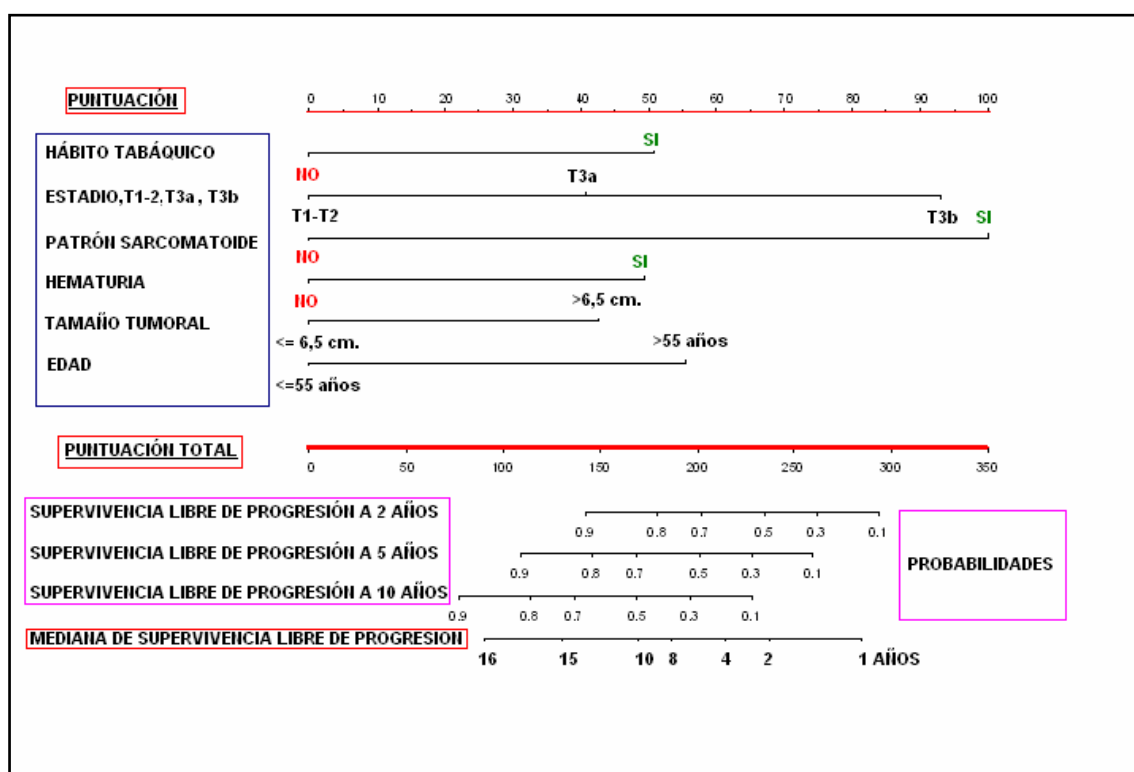


Gráfico 44: Nomograma.

El nomograma, dado que es la representación gráfica del modelo generado por el estudio multivariante de Cox, contempla como variables predictivas las de dicho modelo, es decir:

- Existencia o no de hábito tabáquico por parte del paciente en el momento del diagnóstico.
- Estadio tumoral en tres categorías: T1 y T2 (agrupados en una única categoría), T3a y T3b.
- Existencia en el estudio anatomopatológico de patrón celular sarcomatoide en la pieza de nefrectomía.
- Presencia o no de hematuria como manifestación clínica en el diagnóstico.

- Tamaño tumoral en forma de variable dicotómica: \leq de 6,5 cm. ó $>6,5$ cm.
- Edad en el momento de la cirugía, también en forma de variable dicotómica, \leq 55 años ó >55 años.

A continuación, mostramos un ejemplo de utilización del nomograma.

Imaginemos un paciente fumador, con una tumoración en estadio T3a, por afectación de grasa perirrenal, con un patrón de células claras, es decir, no sarcomatoide, que cursó de manera silente, es decir sin hematuria, con un tamaño tumoral de 7,2 cm., es decir $>6,5$ cm, y con 62 años en el momento del diagnóstico, es decir mayor de 55 años.

- **Paso 1:** Llevamos los datos al nomograma, de manera que trazamos una línea desde cada una de las categorías de nuestras variables, hasta cortar la escala graduada superior de puntuación.
- **Paso 2:** A continuación sumamos todas las puntuaciones de cada una de las variables.
- **Paso 3:** El valor de esta suma lo trasladamos a la escala graduada inferior, rotulada como “Puntuación Total”, y desde allí trazamos la línea que corte con las distintas escalas donde se reflejan, respectivamente, la probabilidad de supervivencia libre de progresión tumoral a 2 años, 5 años y 10 años, así como la mediana, en años, de supervivencia libre de progresión tras la cirugía.

A continuación podemos ver estos pasos de forma gráfica directamente sobre el nomograma:

Paso 1: Las líneas verdes se proyectan desde la categoría de cada una de las variables de nuestro modelo, hasta cortar la escala de puntuación, en el gráfico representado por las líneas verdes.

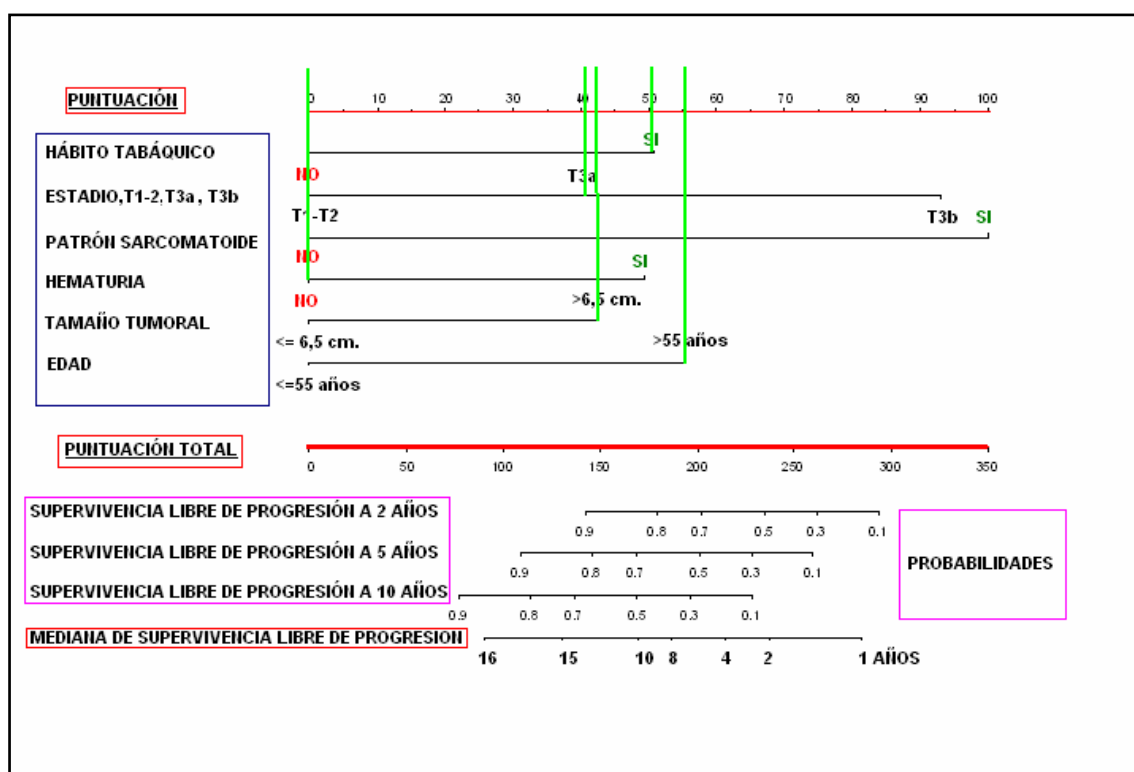


Gráfico 45: Paso 1 del manejo del nomograma.

Paso 2: Tras sumar los resultados de todos los valores obtenidos en la escala superior, nuestro paciente tiene como puntuación total:

$$51 + 41 + 0 + 0 + 43 + 55 = 190 \text{ puntos}$$

Paso 3: Una vez trasladado dicho valor a la escala inferior, y trazando una línea, que en el gráfico siguiente se representa en morado, obtenemos los valores de supervivencia libre de progresión tras el tratamiento quirúrgico.

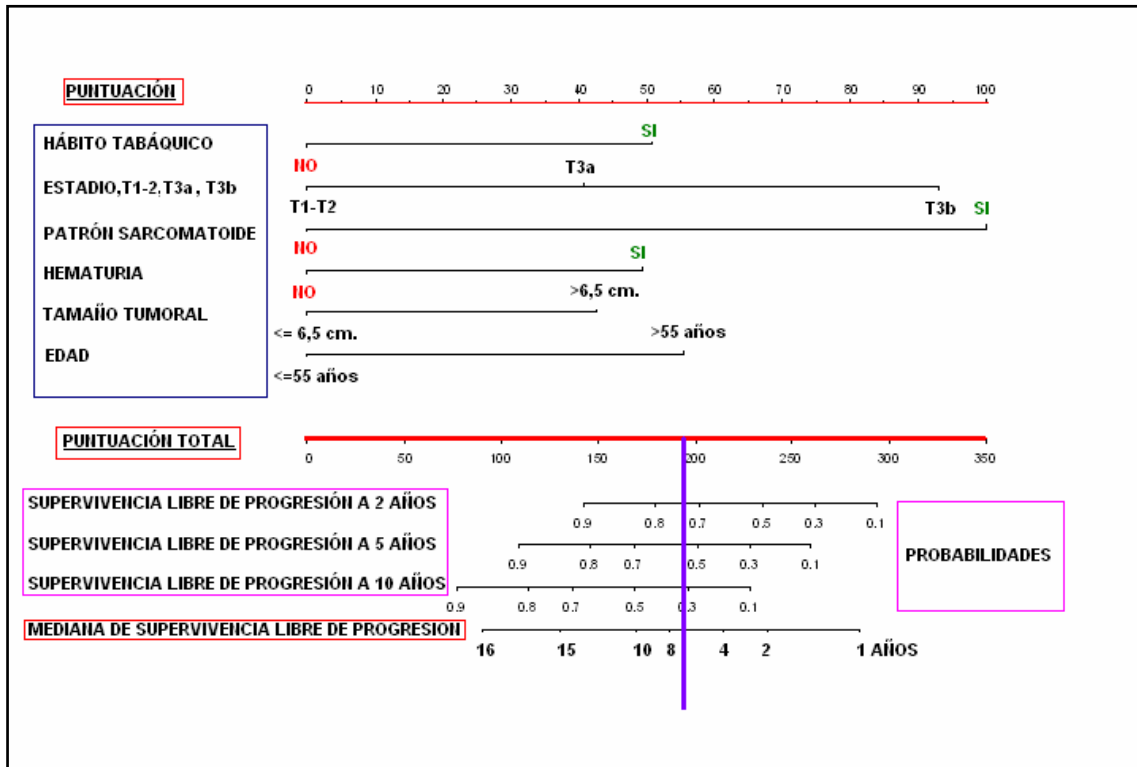


Gráfico 46: Paso 3 del manejo del nomograma.

Nuestro paciente presenta una probabilidad de supervivencia libre de progresión de:

- Un 74% a los dos años de la cirugía.
- Un 54% a los cinco años de la cirugía.
- Un 30% a los diez años de la cirugía.
- Y una mediana de supervivencia libre de progresión tumoral de unos seis años y medio. Es decir que existe una probabilidad del 50% de que a los seis años y medio de la cirugía no haya presentado recidiva tumoral.

14.5 PUNTOS DE CORTE

14.5.1 Supervivencia libre de progresión a 2 años

Para este análisis se han utilizado 195 casos con datos de seguimiento a 2 años.

Sólo 15 casos han presentado progresión a los 2 años de la cirugía (7,7%).

Las características de las predicciones arrojadas por nuestro modelo a 2 años para la totalidad de los 195 casos pronosticados se muestran en la Tabla 91 y en el diagrama de caja siguiente (Gráfico 47)

Los parámetros de validez interna correspondientes a esta predicción se presentan en la Tabla 92.

Tabla 91: Predicciones arrojadas por el modelo a 2 años.

	N	Percentil 10	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 90	Rango	Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov)
Total	195	0,871	0,908	0,959	0,982	0,984	0,11 – 0,99	P < 0,001
Progresión:								
- Si	15	0,117	0,449	0,871	0,959	0,963	0,11 – 0,96	P = 0,001
- No	180	0,887	0,951	0,960	0,982	0,986	0,40 – 0,99	P < 0,001

Gráfico 47: Diagrama de cajas. Predicciones del modelo a 2 años.

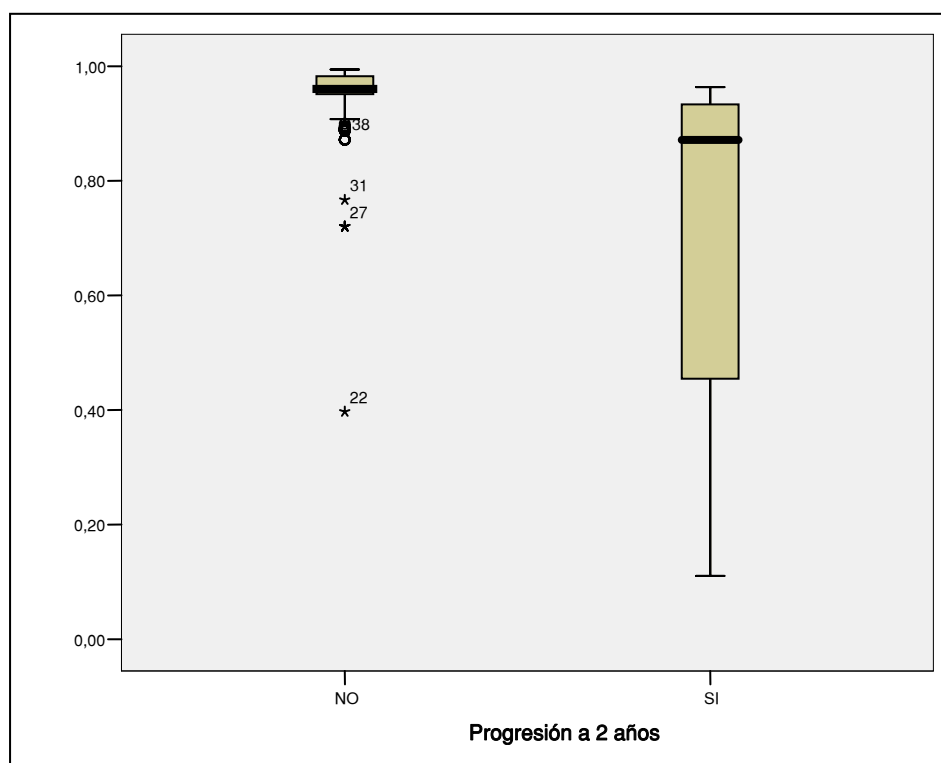


Tabla 92: SLP .PUNTOS DE CORTE A LOS 2 AÑOS

Puntos de corte	Sensibilidad (95% I.C.)	Especificidad (95% I.C.)	CPP	CPN	VPP	VPN
< 0,11	0,0 (0,0- 22,0)	100,0 (98,0-100,0)	--	1,00	--	92,3
≤ 0,11	13,3 (2,0- 40,5)	100,0 (98,0-100,0)	--	0,87	100,0	93,3
≤ 0,12	20,0 (4,6- 48,1)	100,0 (98,0-100,0)	--	0,80	100,0	93,7
≤ 0,4	20,0 (4,6- 48,1)	99,4 (96,9- 99,9)	36,00	0,80	75,0	93,7
≤ 0,45	26,7 (8,0- 55,1)	99,4 (96,9- 99,9)	48,00	0,74	80,0	94,2
≤ 0,46	33,3 (11,9- 61,6)	99,4 (96,9- 99,9)	60,00	0,67	83,3	94,7
≤ 0,72	33,3 (11,9- 61,6)	97,8 (94,4- 99,4)	15,00	0,68	55,6	94,6
≤ 0,77	40,0 (16,4- 67,7)	97,2 (93,6- 99,1)	14,40	0,62	54,5	95,1
≤ 0,87	53,3 (26,6- 78,7)	92,8 (88,0- 96,1)	7,38	0,50	38,1	96,0
≤ 0,89	60,0 (32,3- 83,6)	81,1 (74,6- 86,5)	3,18	0,49	20,9	96,1
≤ 0,9	66,7 (38,4- 88,1)	80,6 (74,0- 86,1)	3,43	0,41	22,2	96,7
≤ 0,91 *	73,3 (44,9- 92,0)	77,8 (71,0- 83,6)	3,30	0,34	21,6	97,2
≤ 0,92	73,3 (44,9- 92,0)	76,7 (69,8- 82,6)	3,14	0,35	20,8	97,2
≤ 0,95	73,3 (44,9- 92,0)	62,2 (54,7- 69,3)	1,94	0,43	13,9	96,6
≤ 0,96	100,0 (78,0-100,0)	45,0 (37,6- 52,6)	1,82	0,00	13,2	100,0
≤ 0,97	100,0 (78,0-100,0)	43,9 (36,5- 51,5)	1,78	0,00	12,9	100,0
≤ 0,98	100,0 (78,0-100,0)	10,0 (6,0- 15,3)	1,11	0,00	8,5	100,0
≤ 0,99	100,0 (78,0-100,0)	0,0 (0,0- 2,0)	1,00	--	7,7	--

I.C.: Intervalo de confianza / CPP: Coeficiente de probabilidad positivo / CPN Coeficiente de probabilidad negativo
VPP: Valor predictivo positivo / VPN: Valor predictivo negativo

14.5.2 Supervivencia libre de progresión a 5 años

Para este análisis se han utilizado 132 casos con datos de seguimiento a 5 años.

Sólo 22 casos han presentado progresión a los 5 años de la cirugía (16,7%).

Las características de las predicciones arrojadas por nuestro modelo a 5 años para la totalidad de los 132 casos pronosticados se muestran en la Tabla 93 y en el diagrama de caja siguiente (Gráfico 48).

Los parámetros de validez interna correspondientes a esta predicción se presentan en la Tabla 94.

Tabla 93: Predicciones arrojadas por el modelo a 5 años.

	N	Percentil 10	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 90	Rango	Análisis de normalidad (Kolmogorov v-Smirnov)
Total	132	0,760	0,814	0,919	0,965	0,969	0,01 – 0,99	P < 0,001
Progresión:								
- Si	22	0,013	0,495	0,797	0,919	0,924	0,01 – 0,93	P < 0,001
- No	110	0,793	0,905	0,926	0,965	0,973	0,52 – 0,99	P < 0,001

Gráfico 48: Diagrama de cajas. Predicciones del modelo a 5 años.

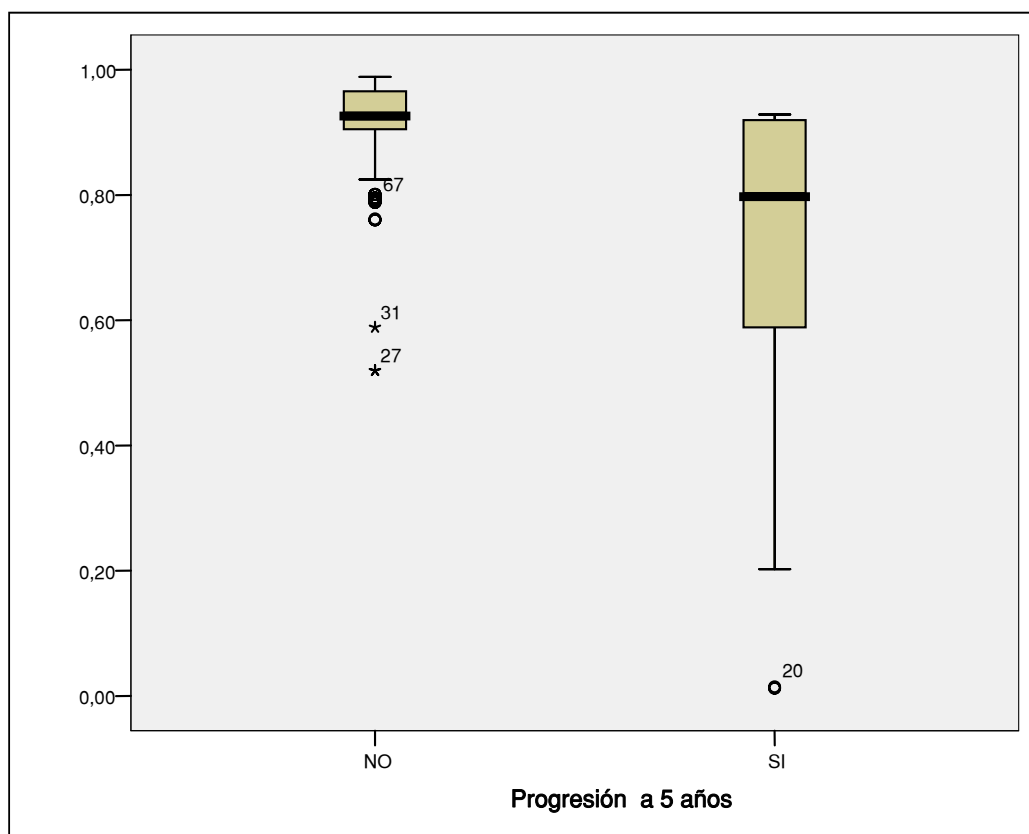


Tabla 94: SLP. PUNTOS DE CORTE A LOS 5 AÑOS

Puntos de corte	Sensibilidad (95% I.C.)	Especificidad (95% I.C.)	CPP	CPN	VPP	VPN
< 0,01	0,0 (0,0- 15,6)	100,0 (96,7-100,0)	--	1,00	--	83,3
≤ 0,01	13,6 (3,1- 34,9)	100,0 (96,7-100,0)	--	0,86	100,0	85,3
≤ 0,2	18,2 (5,3- 40,3)	100,0 (96,7-100,0)	--	0,82	100,0	85,9
≤ 0,21	22,7 (7,9- 45,4)	100,0 (96,7-100,0)	--	0,77	100,0	86,6
≤ 0,52	22,7 (7,9- 45,4)	98,2 (93,6- 99,7)	12,50	0,79	71,4	86,4
≤ 0,59	27,3 (10,8- 50,2)	97,3 (92,2- 99,4)	10,00	0,75	66,7	87,0
≤ 0,76	45,5 (24,4- 67,8)	94,5 (88,5- 98,0)	8,33	0,58	62,5	89,7
≤ 0,79	50,0 (28,2- 71,8)	86,4 (78,5- 92,2)	3,67	0,58	42,3	89,6
≤ 0,8	54,5 (32,2- 75,6)	81,8 (73,3- 88,5)	3,00	0,56	37,5	90,0
≤ 0,81	59,1 (36,4- 79,3)	81,8 (73,3- 88,5)	3,25	0,50	39,4	90,9
≤ 0,82	63,6 (40,7- 82,8)	79,1 (70,3- 86,3)	3,04	0,46	37,8	91,6
≤ 0,83	63,6 (40,7- 82,8)	78,2 (69,3- 85,5)	2,92	0,47	36,8	91,5
≤ 0,84	63,6 (40,7- 82,8)	76,4 (67,3- 83,9)	2,69	0,48	35,0	91,3
≤ 0,91 *	72,7 (49,8- 89,2)	64,5 (54,9- 73,4)	2,05	0,42	29,1	92,2
≤ 0,92	90,9 (70,8- 98,6)	50,9 (41,2- 60,6)	1,85	0,18	27,0	96,6
≤ 0,93	100,0 (84,4-100,0)	44,5 (35,1- 54,3)	1,80	0,00	26,5	100,0
≤ 0,94	100,0 (84,4-100,0)	42,7 (33,3- 52,5)	1,75	0,00	25,9	100,0
≤ 0,97	100,0 (84,4-100,0)	7,3 (3,2- 13,8)	1,08	0,00	17,7	100,0
≤ 0,99	100,0 (84,4-100,0)	0,0 (0,0- 3,3)	1,00	--	16,7	--

I.C.: Intervalo de confianza / CPP: Coeficiente de probabilidad positivo / CPN Coeficiente de probabilidad negativo
VPP: Valor predictivo positivo / VPN: Valor predictivo negativo

14.5.3 Supervivencia libre de progresión a 10 años

Para este análisis se han utilizado 58 casos con datos de seguimiento a 10 años.

27 casos han presentado progresión a los 10 años de la cirugía (46,6%).

Las características de las predicciones arrojadas por nuestro modelo a 10 años para la totalidad de los 58 casos pronosticados se muestran en la Tabla 95 y en el diagrama de caja siguiente (Gráfico 49).

Los parámetros de validez interna correspondientes a esta predicción se presentan en la Tabla 96.

Tabla 95: Predicciones arrojadas por el modelo a 10 años.

	N	Percentil 10	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 90	Rango	Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov)
Total	58	0,262	0,651	0,851	0,867	0,943	0,00 – 0,98	P < 0,001
Progresión:								
- Si	27	0,000	0,362	0,668	0,851	0,864	0,00 – 0,87	P < 0,001
- No	31	0,691	0,826	0,851	0,935	0,973	0,64 – 0,98	P = 0,002

Gráfico 49: Diagrama de cajas. Predicciones del modelo a 10 años.

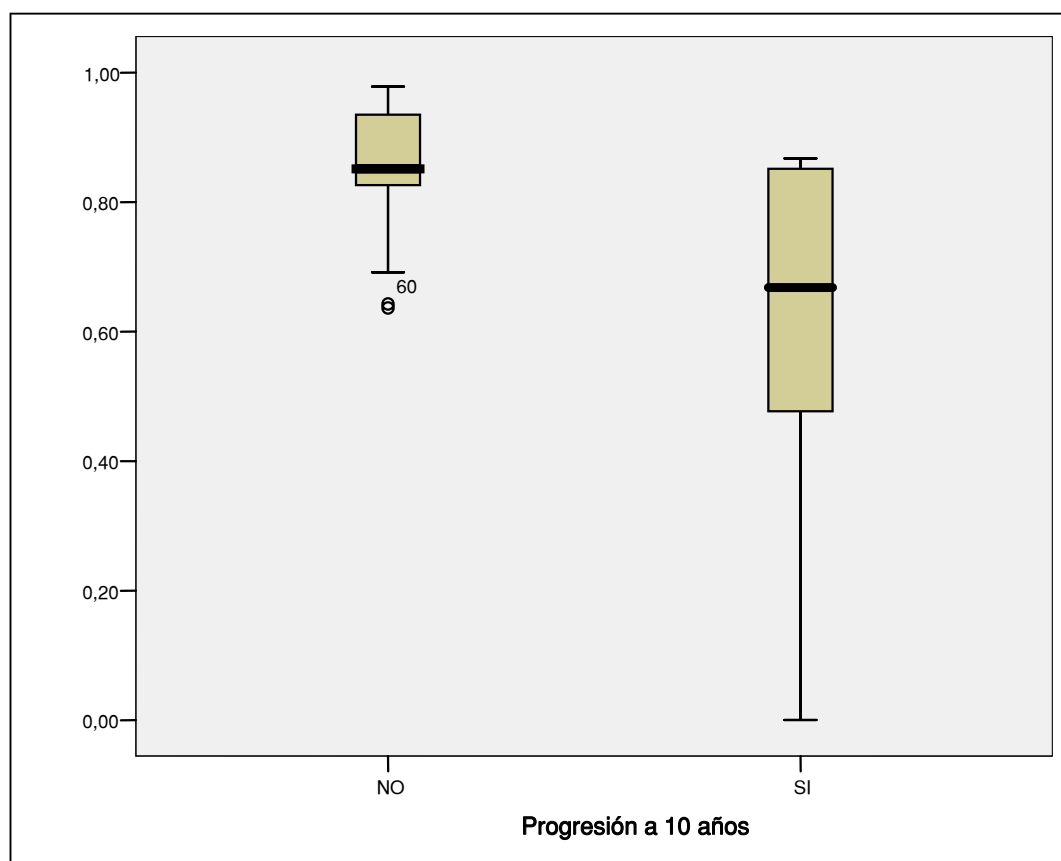


Tabla 96: SLP. PUNTOS DE CORTE A LOS 10 AÑOS

Puntos de corte	Sensibilidad (95% I.C.)	Especificidad (95% I.C.)	CPP	CPN	VPP	VPN
< 0	0,0 (0,0- 12,9)	100,0 (88,7-100,0)	--	1,00	--	53,4
≤ 0	11,1 (2,5- 29,2)	100,0 (88,7-100,0)	--	0,89	100,0	56,4
≤ 0,05	18,5 (6,4- 38,1)	100,0 (88,7-100,0)	--	0,81	100,0	58,5
≤ 0,29	22,2 (8,7- 42,3)	100,0 (88,7-100,0)	--	0,78	100,0	59,6
≤ 0,36	25,9 (11,2- 46,3)	100,0 (88,7-100,0)	--	0,74	100,0	60,8
≤ 0,59	40,7 (22,4- 61,2)	100,0 (88,7-100,0)	--	0,59	100,0	66,0
≤ 0,64	44,4 (25,5- 64,7)	93,5 (78,5- 99,0)	6,89	0,59	85,7	65,9
≤ 0,65	48,1 (28,7- 68,0)	93,5 (78,5- 99,0)	7,46	0,55	86,7	67,4
≤ 0,67	51,9 (32,0- 71,3)	93,5 (78,5- 99,0)	8,04	0,51	87,5	69,0
≤ 0,69	55,6 (35,3- 74,5)	87,1 (70,1- 96,3)	4,31	0,51	78,9	69,2
≤ 0,71	55,6 (35,3- 74,5)	83,9 (66,3- 94,5)	3,44	0,53	75,0	68,4
≤ 0,83 *	70,4 (49,8- 86,2)	71,0 (52,0- 85,7)	2,42	0,42	67,9	73,3
≤ 0,85	85,2 (66,3- 95,7)	48,4 (30,2- 66,9)	1,65	0,31	59,0	78,9
≤ 0,86	92,6 (75,7- 98,9)	41,9 (24,6- 60,9)	1,59	0,18	58,1	86,7
≤ 0,87	100,0 (87,1-100,0)	38,7 (21,9- 57,8)	1,63	0,00	58,7	100,0
≤ 0,89	100,0 (87,1-100,0)	35,5 (19,2- 54,6)	1,55	0,00	57,4	100,0
≤ 0,93	100,0 (87,1-100,0)	22,6 (9,6- 41,1)	1,29	0,00	52,9	100,0
≤ 0,94	100,0 (87,1-100,0)	16,1 (5,5- 33,7)	1,19	0,00	50,9	100,0
≤ 0,95	100,0 (87,1-100,0)	9,7 (2,2- 25,8)	1,11	0,00	49,1	100,0
≤ 0,98	100,0 (87,1-100,0)	0,0 (0,0- 11,3)	1,00	--	46,6	--

I.C.: Intervalo de confianza / CPP: Coeficiente de probabilidad positivo / CPN Coeficiente de probabilidad negativo
VPP: Valor predictivo positivo / VPN: Valor predictivo negativo

14.5.4 Nomograma final con escala de puntuación adaptada a los puntos de corte determinados

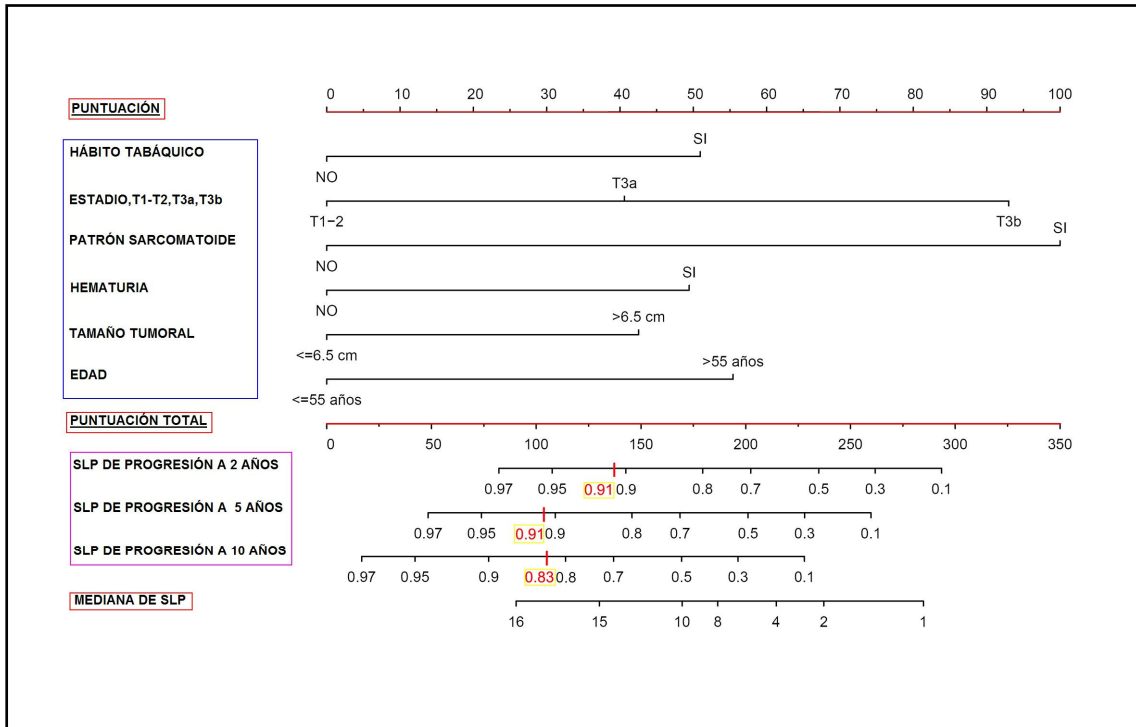
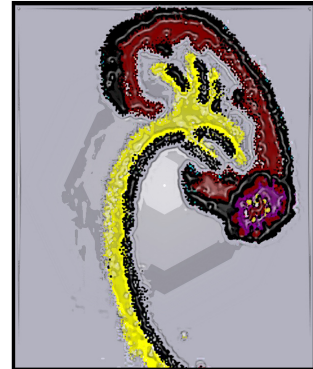


Gráfico 50: Nomograma final, con puntos de corte.

Sobre estas líneas, mostramos el nomograma final generado a partir de nuestro modelo predictivo de SLP tras tratamiento quirúrgico con intención curativa, con las escalas de predicción adaptadas a los puntos de corte calculados, los cuales quedan resaltados en rojo en el mismo.



DISCUSIÓN

15 ANÁLISIS DE LA SERIE

La serie de casos que, de una manera retrospectiva hemos utilizado para la elaboración de esta tesis, es la de pacientes intervenidos en el Servicio de Urología del Hospital “Miguel Servet” de Zaragoza, por sufrir un CCR en cualquiera de sus variantes anatomopatológicas, entre los años 1985 y 2004.

El hecho de tratarse de un estudio retrospectivo abarcando un periodo de casi 20 años ha planteado problemas importantes a la hora de la recogida de los datos necesarios para la elaboración del mismo.

Partiendo de la base de que se trata de una patología, que en cifras aproximadas, en un hospital con el área de asistencia aproximada de 531.000 personas, viene a suponer alrededor de unos 25 – 30 casos al año, hacen pensar que el número de casos que han sido utilizables es menor del que cabría esperar.

A este respecto, varios han sido los motivos que han determinado la pérdida de casos para el estudio:

- periodo de tiempo amplio, a lo largo del cual los sistemas de recogida, almacenamiento, e identificación de los datos de las historias clínicas han sufrido importantes modificaciones.
- inexistencia de un protocolo reglado de indexado de procesos quirúrgicos realizados que permita identificar de forma eficaz la totalidad de casos intervenidos. Así pues, ha sido necesario el cruzar datos de los libros de quirófano con datos de anatomía patológica, y “rescatar” las historias clínicas de los pacientes que aún seguían revisiones periódicas en la consulta, para obtener el máximo de información.
- imposibilidad de recuperación por parte de archivos de historias clínicas que han pasado a situación de “pasivas”, por problemas logísticos.
- pérdida de datos analíticos, anatomopatológicos o de seguimiento, por ausencia de recogida de los mismos en la historia clínica, o por extravío de los mismos.

- pérdida de seguimiento de pacientes por fallecimiento no comunicado, traslado de domicilio a otra comunidad, o por realizarse el seguimiento posquirúrgico en otro centro del cual habían sido derivados para su tratamiento.

Por todo esto, nuestro primer escollo en la realización del estudio fue la recogida de datos, que requirió demasiado esfuerzo y tiempo, teniendo en cuenta que se trata de un material de trabajo del que potencialmente disponemos a diario en el hospital.

Como es lógico pensar, la pérdida de pacientes ha ido siendo menor en los años más próximos a la fecha actual, como consecuencia de ser más recientes y de haber mejorado los sistemas de archivo y de identificación de procesos.

Así, como primer punto a destacar con vista a estudios futuros, sería el mejorar las bases de datos de los procesos quirúrgico – asistenciales, con el fin de evitar pérdidas innecesarias de casos, que pueden modificar los resultados, así como mejorar los protocolos de recogida de datos clínicos, analíticos y patológicos, para no sufrir la pérdida de datos de pacientes potencialmente utilizables en el estudio.

Otro motivo que nos ha llevado a prescindir de una serie de pacientes, viene impuesto por el diseño y el fin último de este estudio, que es identificar aquellas variables clínico – patológicas, que permitan identificar un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, ya sea a nivel local o en forma de metástasis a distancia, en aquellos casos en los que no exista evidencia de enfermedad avanzada antes de la cirugía o residual tras la misma.

Esto quiere decir, que aquellos pacientes en los cuales existía afectación ganglionar constatada previamente a la intervención (N1, N2, N3) o tras la linfadenectomía durante el acto quirúrgico, y que por lo tanto, serían subsidiarios en virtud de su situación general y edad, de tratamiento adyuvante con inmunoterapia, y aquellos pacientes en los que tras la cirugía radical persistiera en el lecho quirúrgico afectación ganglionar irsecable, y que serían subsidiarios de tratamiento inmunoterápico con fines terapéuticos, no han podido ser incluidos en el estudio, por el efecto terapéutico distorsionador que puede presentar la inmunoterapia en los primeros, y además por no presentar un teórico momento “libre de enfermedad” tras la intervención en los

segundos, no siendo por lo tanto posible realizar un seguimiento fidedigno de su progresión,

Por estos dos motivos nos hemos visto obligados a prescindir de todos los pacientes N (+), según la clasificación TNM y de todos los paciente que por uno u otro motivo habían recibido inmunoterapia además del tratamiento quirúrgico.

Por un motivo similar, todos los pacientes M (+), según la clasificación TNM, es decir, aquellos que presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, tampoco han podido ser contemplados en este estudio.

Así pues, de un total de 389 pacientes identificados, en los cuales se había realizado una nefrectomía radical o parcial por un CCR, 83 se han perdido para el estudio por imposibilidad para recuperar su historia clínica, y 32 por los motivos argumentados de selección, por lo cual, el número final de pacientes que constituye nuestra población a estudio ha sido de 274.

Por otra parte, y como se ha podido ver a lo largo de los resultados, no disponemos de todos los datos de cada una de las variables. En algunos casos es debido a extravío de pruebas analíticas- diagnósticas, falta de recogida o de realización de las mismas, o falta de constancia de detalles clínicos, quirúrgicos y anatomopatológicos.

Algunas de las variables, de las múltiples analizadas, han sido descartadas por carecer de datos suficientes, o por no aportar información consecuente con el estudio.

15.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

Las series generales de distribución del CCR hablan de una relación 3 – 2 hombres – mujeres (*Tabla 1*). En nuestra serie se mantiene muy similar siendo esta de 1,6 – 1, como puede apreciarse en la *Tabla 18*.

Ninguna de las bibliografías revisadas aporta ninguna situación específica que justifique diferencias importantes en cuanto a la incidencia tumoral entre los dos sexos. No obstante sí que es una constante en todas ellas que los varones sufran aproximadamente el doble de afectación que las mujeres.

En cuanto a la distribución por edades, está aceptada la existencia de un pico de afectación por esta neoplasia en la sexta década de la vida, con la aparición del 80% de los casos entre los 40 y los 70 años³. Respecto a este punto, decir que en nuestra serie la mayor incidencia, según los grupos de edad que hemos establecido previamente, se encuentra en mayores de 70 años, con un 30,3%, y en la sexta década de la vida con un 29,6%. El 82,8 % de los pacientes afectos por un CCR tienen más de 50 años, por lo que podemos afirmar que nuestra serie sigue una distribución muy similar a las de referencia.

En el tabaco se han identificado múltiples sustancias carcinogénicas que se han relacionado con una mayor incidencia de CCR en la población fumadora²⁶⁵, calculándose un riesgo relativo de un 2,3, existiendo una relación directa con la cantidad fumada e inversa con la edad de inicio²⁶⁶.

Así pues, diremos que la frecuencia de pacientes fumadores en nuestra serie es de un 36,8%, frente a un 57,6 % de pacientes que no presentaban este hábito y un 5,4% de los cuales no disponíamos de esta información. No obstante, más adelante se hablará de la influencia que dicho hábito presenta en la progresión de la enfermedad, que es el punto que nos interesa.

Puntualizar que si se realiza una división por sexos el porcentaje de varones fumadores sí que es ligeramente superior al de no fumadores (57 % frente aun 43%)

15.2 ENFERMEDADES ASOCIADAS

La mayor supervivencia y el envejecimiento de la población determina que, en muchas ocasiones, en el momento del diagnóstico de un proceso neoplásico, existan enfermedades asociadas en el paciente, que aumentan la morbilidad asociada, tanto anestésica, como quirúrgica, como en el postoperatorio inmediato. En algunas ocasiones, esa patología asociada puede incluso contraindicar el tratamiento quirúrgico, haciendo que nos decantemos por terapias “paliativas”, como se ha descrito en la introducción. Otras patologías, como la HTA, la obesidad o la IRC en diálisis se han relacionado incluso con mayor riesgo de sufrir un CCR.

El 56,6% de los pacientes de la serie presentaba morbilidad de cierta relevancia en el momento del diagnóstico y tratamiento. Citar únicamente aquí, ya que ha sido expuesto con más detalle en el apartado de resultados, que un 13,4% de estos pacientes presentaba algún tipo de cardiopatía, existiendo pacientes transplantados cardiacos y renales en la serie.

En otro de orden de cosas, pero relacionado con la existencia de comorbilidad en el paciente afecto de un CCR, hacemos una breve mención a la existencia de procesos neoplásicos sufridos por los pacientes previamente al desarrollo de su CCR, y a los sufridos de forma concomitante a su afección renal. Dichos datos pueden consultarse en la Tabla 25, Tabla 26, Tabla 27 y Tabla 28.

Como se ha explicado en la introducción, la mayor parte de los CCR son de aparición espontánea, siendo contadas las ocasiones en las que existe un patrón hereditario, así, todos los pacientes de nuestra serie corresponden a CCR esporádicos.

Del mismo modo no se ha identificado una predisposición especial de los pacientes afectados por una neoplasia renal a sufrir otro tipo de neoplasias, no obstante en nuestra serie, el 15 % de los pacientes han presentado una neoplasia previa y un 4,3% una neoplasia concomitante a la renal.

15.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A lo largo de la introducción, se ha expuesto cómo, gracias a los adelantos diagnósticos, fundamentalmente, en cuanto a las pruebas de imagen se refiere, los CCR son diagnosticados de forma más temprana, en muchas ocasiones en forma de hallazgo casual en un estudio ecográfico o de TAC, realizado por otro motivo.

Este diagnóstico incidental a priori, conlleva un mejor pronóstico, ya que por regla general, las neoplasias son diagnosticadas en un estadio bajo y con baja incidencia de diseminación a distancia.

La presencia al diagnóstico de síntomas locales, como son la masa palpable, el dolor lumbar o la hematuria, se relacionan a menudo con tamaños tumorales grandes, invasión de la vía urinaria o de estructuras vecinas, lo que en principio ensombrece el pronóstico.

Aunque no necesariamente, la presencia de un síndrome constitucional, favorecido por un síndrome paraneoplásico, es indicador de tumores de alto grado y estadio e incluso con diseminación a distancia.

De nuestra serie podemos extraer que:

- Más de la mitad de los pacientes (58,8%) acudieron por un hallazgo casual en una prueba de imagen, corroborando el aumento de los diagnósticos incidentales de este tipo de neoplasias (Tabla 21).
- Por otra parte, aproximadamente un 25% de los pacientes presentaron un único síntoma, siendo el más frecuente de ellos la hematuria, que apareció de forma aislada en un 11,3% de los mismos, lo que corrobora la importancia de descartar un proceso neoplásico urinario ante la aparición de hematuria (Tabla 21).
- El resto de pacientes que no fueron diagnosticados de manera incidental presentaron asociación de varios síntomas, siendo llamativa la asociación de la hematuria y el dolor lumbar (10,9%), probablemente justificada por la acción obstructiva ureteral provocada por coágulos, que originan dolor lumbar de tipo cólico (Tabla 21).
- Un 3,3% de los casos fueron diagnosticados por la presencia de un síndrome constitucional, en forma de anorexia, pérdida de peso, pérdida de apetito, astenia etc. (Tabla 21).

El Gráfico 2 y el Gráfico 3, corroboran cómo el diagnóstico incidental de los CCR, se asocia a neoplasias de menor tamaño, es decir, de un menor estadio patológico y con bajo grado de indiferenciación, por lo que a priori presentan un mejor pronóstico y mayores garantías de curación.

Así podemos ver como el 84,3% de las neoplasias que han sido diagnosticadas de forma incidental, tienen un tamaño inferior a 7 cm., agrupándose en el estadio T1, y el 81,3% de las mismas tiene un grado de diferenciación máximo de G2, según la gradación de Fuhrman.

15.4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

A lo largo de la introducción se ha explicado la manera en la que ha variado el diagnóstico por imagen de las masas renales. La radiología simple tiene claras limitaciones, y el estudio urográfico se ha visto claramente superado por el avance de la ECO y del TAC. No obstante, y dado que normalmente se realiza de forma previa o conjuntamente a la ecografía, un estudio radiológico simple, el 97,4% de los pacientes de la serie tienen realizada una radiografía simple de vías urinarias, siendo esta anodina en todos los casos menos en dos (Gráfico 4).

Por otra parte, el efecto radiante de la urografía, unido a la necesidad de utilización de contrastes intravenosos, y la poca sensibilidad y especificidad de la misma, queda patente en el 75,2% de nuestros pacientes en los que la prueba no se realizó (Gráfico 5).

La prueba de inicio diagnóstico en el CCR, es sin duda la ECO, presentando una sensibilidad de más del 80 % en tumoraciones menores de 4 cm., y casi del 100% cuando son mayores de este tamaño⁹². A ello hay que unir la gran disponibilidad de esta prueba diagnóstica, la rapidez de realización, la ausencia de radiación y de contraindicaciones absolutas para su realización, así como sus múltiples indicaciones no sólo en la esfera urológica, sino también en multitud de especialidades, lo que dispara las posibilidades del diagnóstico casual de una neoplasia renal.

El 85,1% de nuestros pacientes fueron diagnosticados, al menos de sospecha inicial, de su neoplasia a través de un estudio ecográfico, y sólo en tres casos la ecografía fue informada como normal existiendo neoplasia. Estos tres casos correspondían a tumores de pequeño tamaño (< 3,5 cm., siendo el menor < 2cm.) en los que como se ha mencionado anteriormente la sensibilidad de esta prueba desciende. En un 13,7 % de los casos los pacientes se diagnosticaron directamente con el TAC, no realizándose exploración ecográfica (Tabla 22).

El TAC hoy en día se erige como el método de diagnóstico, manejo y seguimiento de las neoplasias renales, con mayor rendimiento. A pesar de que su disponibilidad es menor que la de la ecografía, y de tratarse de una prueba radiante, permite no sólo identificar la lesión, sino estadificarla, y detectar la afectación extrarrenal y las

metástasis ganglionares o a distancia, y plantear las opciones terapéuticas y vías de abordaje de la forma más adecuada.

En nuestra serie ningún paciente presentó un estudio tomográfico normal, por lo que todas las neoplasias fueron definidas con esta prueba de imagen. Y como se ha comentado anteriormente, en 4 pacientes el diagnóstico con ecografía normal, fue realizado con el TAC.

Por otra parte, en 1 paciente (0,3%), se llevo a cabo el tratamiento quirúrgico habiéndose realizado el diagnóstico de confirmación con RNM.

Como análisis conjunto de estas dos pruebas diagnósticas principales, ECO y TAC, sólo añadir que el 77,6% de los incidentalomas de la serie fueron detectados en una ecografía, y que sólo en un 1,8% de los casos pasaron desapercibidos para la misma necesitando del TAC para su detección (Tabla 22).

En el 18% de los casos incidentales, el hallazgo fue casual en un estudio con tomografía sin realizarse ECO previa. Esto refuerza lo que venimos repitiendo: el desarrollo de las pruebas diagnósticas por imagen nos asegura un alto porcentaje de diagnósticos incidentales, con tamaños tumorales pequeños y buen grado de diferenciación, mejorando de esta manera el pronóstico.

La RNM, a pesar de no ser una prueba radiante, es más costosa, más larga en su realización y con menor disponibilidad, y no aporta grandes cosas en el diagnóstico del CCR. Puede ser adecuada su realización en pacientes con alergia a los contrastes yodados, o cuando se plantean dudas diagnósticas, sobre todo en lesiones quísticas. Otro punto en el que la RNM puede ser eficaz es la identificación de la invasión tumoral vascular o de estructuras vecinas, y de la afectación ganglionar. En nuestra serie sólo se utilizó esta prueba en un 6,9% y siempre para aclarar dudas diagnósticas o de estadificación

La realización rutinaria de arteriografías renales para el estudio de los CCR no está indicada hoy en día, no aportando ningún beneficio en relación al riesgo que conllevan, siendo algunas de sus aplicaciones:

- ✦ el mapeo vascular antes de plantear cirugía conservadora.
- ✦ embolización prequirúrgica para disminuir el tamaño tumoral.
- ✦ embolización como tratamiento paliativo

En los pacientes de nuestra serie no se ha realizado ninguna embolización prequirúrgica, y las cinco arteriografías que se han realizado han sido con fines diagnósticos, en dos casos por la duda de que existiera más de una lesión, y como planificación quirúrgica en tres casos, dos por tratarse de cirugía conservadora imperativa y otro por afectación renal bilateral.

Hoy en día el desarrollo del angio-TAC, que permite imágenes de sustracción del árbol vascular y reconstrucciones sagitales con un amplio grado de fiabilidad, están abocando el uso de la arteriografía-embolización únicamente a fines terapéuticos paliativos o de disminución de volumen tumoral previo a la cirugía.

Más en desuso si cabe, están las cavografías para descartar la afectación tumoral de la vena renal y la vena cava inferior, ya que las imágenes del ECO-doppler, TAC, angio-TAC y RNM, suelen ser bastante aclaratorias.

Otro punto a tratar en el capítulo del diagnóstico del CCR, es la biopsia de la masa renal. Como primera aclaración decir, que hoy en día, las pruebas diagnósticas por imagen son bastante definitivas en sus diagnósticos en la mayoría de los casos, lo que se confirma con los propios datos de nuestra serie, ya que de 274 neoplasias diagnosticadas y tratadas, sólo se realizaron 7 biopsias sobre la masa para confirmar el diagnóstico (2,5%) y 1 sobre una lesión mediastínica para descartar metástasis. Por este motivo, salvo lesiones de pequeño tamaño, o sobre todo lesiones quísticas complicadas (Bosniak III-IV⁸³, *Tabla 6*) no son muchas las indicaciones de biopsia.

En algunas ocasiones y con fines terapéuticos paliativos en pacientes con mal estado general de base, se podría plantear una biopsia de confirmación diagnóstica anatomopatológica previa a cualquier actuación.

Por otra parte hay que decir que existen dos tipos de biopsias, la punción aspiración con aguja fina (PAAF), que permite, con un mínimo traumatismo la obtención de material para el estudio citológico, presentando por lo tanto menor rendimiento, y la punción

biopsia, que obtiene fragmentos enteros de tejido, siendo su rendimiento mucho mayor. Ambas punciones pueden realizarse ecodirigidas o guiadas mediante TAC.

El rendimiento de ambas técnicas es directamente proporcional a la corrección en el procedimiento, ya que la mayor parte de los casos, los falsos negativos vienen motivados por que la punción no se ha realizado correctamente, puncionando más allá de la lesión, o en el caso de las lesiones quísticas o con amplio contenido necrótico, por obtención únicamente de material líquido o necrótico, no adecuado para el diagnóstico. Prueba de ello es que de las 7 biopsias sobre masas renales realizadas en nuestra serie, en dos no se confirmó el diagnóstico de una neoplasia que sí estaba presente.

Por este motivo es fundamental la realización de las biopsias por facultativos que estén familiarizados con el procedimiento, que por otra parte no presenta mayores dificultades que la habituación a las imágenes ecográficas y a la técnica de biopsia.

Otro tipo de biopsia de las masas renales, son las realizadas preoperatoriamente, que podríamos agrupar en dos grupos:

- confirmación del diagnóstico antes de completar la exéresis, cuando existan dudas con las pruebas de imagen, y sobre todo cuando deba realizarse cirugía conservadora imperativa.
- confirmación de lecho tumoral libre de afectación en las cirugías conservadoras.

En nuestra serie tenemos 2 biopsias del lecho tras cirugía conservadora y 7 biopsias de confirmación del diagnóstico. En las primeras el resultado fue negativo, y en las segundas se confirmó el diagnóstico en todas ellas.

Para finalizar el apartado de pruebas diagnósticas, una breve referencia al rastreo óseo. Todas las guías clínicas sobre CCR²⁶⁷ están de acuerdo que en el diagnóstico de extensión tumoral previo al tratamiento, no está indicada la realización rutinaria de gammagrafía ósea, salvo que el paciente presente de forma específica clínica algica referida a zonas óseas determinadas, o presente elevación significativa en la analítica

sanguínea de las fosfatasas alcalinas. Sin embargo, esto no ha estado siempre así de claro y hay que tener en cuenta que nuestra serie abarca un periodo amplio de tiempo, a lo largo del cual los conocimientos y hábitos médicos han ido cambiando.

Así las cosas, en nuestra serie se han realizado un total de 93 rastreos óseos (34,4%), de los cuales el 93,5% fueron negativos, y en los 6 casos en los que el rastreo fue positivo, fue informado como patología ósea no metastásica en 4 y hubo 2 falsos positivos descartados por la radiología simple.

15.5 PRUEBAS ANALÍTICAS

Dado que se ha hecho referencia en el apartado de la gammagrafía ósea, unas breves palabras sobre la **fosfatasa alcalina**.

Al leer los resultados, dentro del apartado de pruebas diagnósticas, se ha podido echar de menos esta determinación analítica. Como justificación a su ausencia debemos decir, que a lo largo de todo el periodo de tiempo que abarca nuestro estudio, el laboratorio ha cambiado hasta en cinco ocasiones los valores de referencia de este parámetro analítico. Dichos valores no son absolutos, no son equivalentes y no existe posibilidad de transformación de unos a otros, por lo que la única forma posible de comparación de los valores de la fosfatasa alcalina entre los pacientes, pasaba por la simplificación del dato en “fosfatasa alcalina normal” o “fosfatasa alcalina alterada”. Dicha simplificación conlleva que, una elevación de dos puntos sobre el valor de referencia tiene el mismo significado a la hora de la comparación, que la duplicación o triplicación del valor de referencia, es decir, en ambos casos la fosfatasa se clasifica como “alterada”. Por este motivo, y después del esfuerzo que ha supuesto recopilar todos los valores analíticos de la serie, nos hemos visto obligados a prescindir de este parámetro en todo el estudio, por el poco rendimiento que podíamos obtener de él.

En cuanto a la velocidad de sedimentación globular (**VSG**), como sabemos, se trata de uno de tantos reactantes de fase aguda, que aumentan sus niveles en sangre ante procesos inflamatorios, autoinmunes, enfermedades crónicas y procesos neoplásicos, sin presentar ningún tipo de sensibilidad ni especificidad. En la bibliografía revisada no

hemos hallado referencias definitivas en cuanto a la utilidad de este parámetro, aunque en algunos trabajos se abogaba como método predictivo de la progresión a distancia²⁴⁸,(Tabla 17).

Por otra parte, sólo en el 14% de los pacientes de nuestra serie fue realizada preoperatoriamente la determinación de este parámetro y en al menos el 75% de las mismas se mantenía en niveles normales (ver: VSG página 180, apartado “Resultados”)

El escaso número de determinaciones de este parámetro viene determinado por las condiciones de trabajo que se utilizan. El diagnóstico de un CCR se seguía de una prioridad de tratamiento, por lo que el paciente era sometido de forma inmediata a un estudio preoperatorio, que incluía una analítica general, un hemograma y un estudio de coagulación, no incluyéndose en estas determinaciones de forma reglada la VSG.

En otras ocasiones el paciente presentaba analítica realizada conjuntamente a la prueba de imagen que había llevado al diagnóstico, y que tampoco contenían este parámetro, no repitiéndose el mismo y no solicitando la VSG.

El sedimento urinario, es una determinación analítica que cumple una función más de “alarma”, que meramente diagnóstica. Son múltiples las patologías de la vía urinaria que pueden alterar dicho sedimento, y ninguna de las alteraciones que puede presentar el mismo, poseen sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico del CCR.

Si a esto unimos que no es una determinación rutinaria ni para el diagnóstico de sospecha, ni para el estudio preoperatorio, tenemos que en sólo en el 32,1% de nuestros pacientes se realizó un estudio del sedimento urinario previamente al tratamiento quirúrgico. No obstante, el sedimento fue normal sólo en el 0,7%.

La alteración predominante de este sedimento fue la hematuria, presente en el 84,8% de los sedimentos alterados, sola o asociada a leucocituiria, bacteriuria o presencia de cilindros (Tabla 24).

La creatinina plasmática es la determinación analítica más rápida y comúnmente utilizada para la estimación de la función renal. El diagnóstico de una neoplasia renal

lleva asociado, en virtud de la situación general del paciente y de su comorbilidad, un tratamiento de intención curativa o paliativa. Independientemente de la opción determinada, la función renal va a verse comprometida, ya que en el menor de los casos se va a perder un número importante de nefronas, y en el caso de cirugía radical una unidad renal entera. De todos es sabido, que una unidad renal en perfecto estado es capaz de asumir la función renal global sufriendo incluso una hipertrofia compensadora. No obstante, y como puede apreciarse en cualquiera de las series, los pacientes no son modelos ideales, presentando algunos de ellos situaciones que pueden comprometer seriamente la función renal tras la cirugía, hablamos de:

- ▶pacientes monorrenos anatómicos (en nuestra serie uno por agenesia renal y otro por nefrectomía previa de causa no tumoral).
- ▶monorrenos funcionales (en nuestra serie uno por riñón atrófico).
- ▶pacientes con afectación renal bilateral (cuatro en nuestra serie).
- ▶pacientes con la función renal ya mermada (en nuestra serie un paciente con nefrocalcinosis severa)

Y por otra parte, existen pacientes que en el momento de su diagnóstico son insuficientes renales (en nuestro caso cuatro, de ellos tres en diálisis), en los que la alteración de la función renal tras la cirugía no es tan trascendente.

Por estos motivos, es necesario previa a toda cirugía de exéresis renal la determinación de la creatinina plasmática como indicador de la función renal de base, y controles posteriores en el postoperatorio y en el seguimiento en consultas, para identificar alteraciones de la función renal que puedan ser subsidiarias de un seguimiento férreo, de tratamientos, o incluso de diálisis.

En nuestra serie el 76,5% de los pacientes fue intervenido quirúrgicamente con unos valores de creatinina $\leq 1,20$ mg/dL, y sólo un 7,9%, presentaba cifras por encima de 1,5 mg/dL, siendo la mediana de creatinina de 1,05 mg/dL. El valor máximo de 15 mg/dL corresponde a un paciente con IRCT que se encontraba en diálisis (ver: función renal previa a cirugía, página 179, apartado “Resultados”).

Tras la cirugía la función renal se mantuvo estable dentro de parámetros aceptables en la mayoría de los pacientes, sólo uno entró en diálisis tras la intervención, y 6 pacientes sufrieron diferentes grados de IRA, con mayor o menor recuperación posterior.

Siguiendo con los parámetros analíticos, una de las determinaciones fundamentales antes de abordar cualquier cirugía de envergadura, es el valor de **hemoglobina y hematocrito**.

Una cirugía radical es una intervención agresiva, potencialmente sangrante, y no exenta de complicaciones que llevan asociada una mayor pérdida sanguínea, como puede ser lesión esplénica, hepática, mal control del pedículo vascular renal, de los vasos suprarrenales etc., lo que puede manifestarse durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato.

Tampoco hemos de olvidar que en algunos pacientes, bien por presencia de sangrado tumoral persistente, o bien por la existencia de un síndrome paraneoplásico, los valores sanguíneos de hemoglobina y hematocrito pueden encontrarse mermados antes de la cirugía.

Ambas situaciones hacen necesario el conocimiento de los valores sanguíneos de estos parámetros antes de afrontar el tratamiento quirúrgico, siendo a veces necesaria la transfusión previa para enfrentarnos al tratamiento con mayores garantías.

Por otra parte, y como se ha descrito en la introducción, la presencia de una hemoglobina baja en el momento del diagnóstico del CCR, es considerada como un factor de mal pronóstico, estableciendo cifras de < 12 g/dL en el varón y de < 10 g/dL en la mujer²⁴⁸, (Tabla 17). Más adelante en esta discusión se tratará, en virtud de los resultados obtenidos, la influencia de esta variable como factor pronóstico.

Valga decir en este punto únicamente que el 75% de los pacientes de nuestra serie presentaban un valor de hematocrito $> 38\%$ y una hemoglobina $> 12,95$ g/dL, siendo los valores mínimos de 22,9% y 8,2 g/dL respectivamente (Tabla 23).

15.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Sobre este punto ya sabemos que, el único tratamiento realmente eficaz en el momento actual del CCR con fines curativos es la cirugía. Este tratamiento quirúrgico presenta distintas variedades que han sido descritas en la introducción.

Durante el periodo al que pertenece nuestra serie de CCR, sólo se planteaba la cirugía convencional en el tratamiento con fines curativos. La cirugía laparoscópica y otras técnicas mínimamente invasivas, como la crioterapia o radiofrecuencia, no se encontraban desarrolladas en nuestro medio, existiendo únicamente 2 nefrectomías laparoscópicas en la serie.

El tratamiento estándar consiste en la cirugía radical, realizándose nefrectomías conservadoras imperativas, cuando el paciente es monorreno, anatómico o funcional, presenta insuficiencia renal previa al tratamiento, o bien por tratarse de una afectación bilateral.

En caso de afectación bilateral, lo que se ha pretendido es los casos recogidos, es la cirugía conservadora en la unidad renal, que por tamaño tumoral lo permitiera, y cirugía radical en la contralateral. No obstante en un caso de la serie fue necesario el dejar al paciente anéfrico realizando cirugía radical bilateral.

Del mismo modo, y siguiendo las recomendaciones de las distintas series en cuanto a tamaño tumoral inferior a 4 cm.²⁶⁷, también se han practicado cirugías de conservación, en forma de tumorectomías o nefrectomías parciales, con carácter electivo (43 casos, 15,7% de la serie).

De estos 43 casos únicamente en 4 el tamaño tumoral era > 4cm. en las pruebas radiológicas, siendo el tamaño tumoral máximo de 4,6 cm. Sin embargo finalmente sólo en dos de ellos el tamaño de la pieza patológica superaba los 4 cm. (Tabla 34)

Las restricciones en cuanto el tamaño tumoral máximo aceptable para llevar a cabo cirugía conservadora electiva, descansan en el conocimiento del riesgo elevado de multifocalidad microscópica tumoral a medida que aumenta el tamaño tumoral^{171,172,173}.

Por el contrario, en 9 casos el tamaño estimado por las pruebas de imagen era > 4 cm., realizándose cirugía conservadora, siendo posteriormente el tamaño tumoral superior a 4 cm. en el estudio patológico (tamaño máximo 5,5 cm.) Por lo tanto, la serie se ajusta bastante bien a los criterios globalmente aceptados.

Durante el procedimiento de una cirugía conservadora es preciso el control del pedículo vascular para minimizar el sangrado del parénquima renal.

Algunos autores defienden el clampaje arterio – venoso en aras de un control más riguroso del sangrado, sin embargo, otros defienden el clampaje únicamente arterial, argumentando que el sangrado por retorno venoso es mínimo, puede ayudarnos a identificar los extremos vasculares favoreciendo a sí su sutura y el hecho de que el parénquima renal mantenga su drenaje vascular puede ejercer un factor protector sobre las nefronas.

En algunas ocasiones, en caso de tumores de pequeño tamaño y localización muy periférica, se puede realizar la enucleación del mismo sin clampaje vascular.

En nuestra serie hay un predominio del clampaje en bloque de todo el pedículo, constituyendo un 85,7% en las cirugías conservadoras electivas un 91% en las imperativas. Sólo en 4 casos se realizó la cirugía sin ningún tipo de clampaje (Tabla 30).

El abordaje quirúrgico para el tratamiento del CCR, presenta múltiples variedades. Existen una serie de criterios con cierta base oncológica para decantarnos por una u otra técnica, aunque no existen claras evidencias científicas que los soporten.

Por este motivo, el tamaño y la localización tumoral en el momento del diagnóstico, así como el “hábito” o “comodidad” del cirujano que realiza la técnica, van a ser los factores determinantes para decantarse por una u otra vía.

Así de una forma tradicional se ha abogado por un abordaje subcostal anterior tipo hemi-Chevrón, para la nefrectomía radical, basándose en un temprano control del pedículo renal, que teóricamente disminuiría el riesgo de extensión vascular tumoral durante las manipulaciones quirúrgicas.

No obstante, el acceso natural al riñón es la lumbotomía, lo que lleva a que esta vía sea frecuentemente utilizada, siendo además la de elección indiscutible en la cirugía conservadora.

En el Gráfico 11 se muestran las vías de abordaje utilizadas en nuestra serie, donde se puede observar como las diferencias entre la lumbotomía y la subcostal son mínimas, constituyendo un 45,78% y un 46,52% respectivamente. El abordaje subcostal bilateral es anecdótico en tres casos, uno por afectación tumoral bilateral y otros dos por tumoraciones de gran tamaño.

Uno de los motivos para decantarse por una u otra vía de acceso es lógicamente el tamaño tumoral, así vemos como a toracofrenolaparotomía, vía de abordaje amplia con acceso a la cavidad abdominal y torácica y con amplia morbilidad, ha sido utilizada únicamente en 16 de los 274 procedimientos, constituyendo el 32,2% de los abordajes para tumoraciones de >10 cm., y el 11% de las comprendidas entre 7 -10 cm. (Tabla 34)

La vía más utilizada en tumoraciones de gran tamaño es la subcostal anterior constituyendo el 61,2% de los abordajes en tumoraciones >10 cm., y el 72,7% en las comprendidas entre 7 y 10 cm. (Tabla 34)

En el caso de de tumoraciones de < de 7 cm., y especialmente en las menores de 4 cm., la vía más utilizada es la lumbotomía, lo que resulta normal, ya que en esos tamaños están incluidas las cirugías conservadoras que constituyen el 17,5% de los procedimientos, donde esta vía de abordaje es la estandarizada.

En cuanto a la unidad renal afectada no se aprecian diferencias a la hora de utilizar una vía de acceso u otra, siendo muy ligeramente superiores los accesos subcostales anteriores en el lado derecho, como puede verse en la Tabla 31.

Las masas situadas en la mitad inferior del riñón, y sobre todo las polares inferiores puras, permiten una técnica quirúrgica más sencilla en el caso de abordaje lumbar, al contrario que las de polo superior, en las que la prolongación subcostal de las mismas puede hacer complicado su control y manejo por esta vía. Esto queda reflejado en nuestra serie, donde en el caso de las neoplasias de polo inferior, el 56% de los accesos fueron por lumbotomía frente a un 38,4% de los subcostales anteriores, siendo la situación prácticamente a la inversa en las de polo superior como puede apreciarse en la Tabla 33.

Otro aspecto de la técnica quirúrgica es la conservación o no de la glándula suprarrenal. Como se ha explicado en la introducción, no hay estudios categóricos sobre la exéresis o conservación de la misma en la cirugía radical¹⁶². Hay que recordar, que el nombre tradicional de hipernefroma para referirse al CCR, y que sigue vigente en la actualidad, deriva de la creencia inicial de que estos tumores se originaban en restos de la glándula suprarrenal, y que de un forma clásica en los distintos tratados, se definía la cirugía radical renal, como la exéresis de la totalidad de la unidad renal, el ambiente graso incluido en la fascia de Gerota, la glándula suprarrenal y las cadenas ganglionares afines al hilio renal.

Hoy en día, existe únicamente la recomendación de la exéresis suprarrenal, en caso de estadio tumoral avanzado, tumor de polo superior, multifocalidad, trombo en la vena renal y evidencia de afectación radiológica de la glándula¹⁶², ya que en algunas ocasiones, y sobre todo en pacientes de edad avanzada, la exéresis de la misma, pueden poner de manifiesto una insuficiencia suprarrenal, por incapacidad de la glándula contralateral para mantener sus funciones endocrinas.

En la Tabla 36, donde no se han tenido en cuenta los casos de cirugía conservadora, donde la conservación suprarrenal va implícita, vemos que no existen muchas diferencias la hora de conservar la glándula con respecto al tamaño tumoral. Así, en los tumores <4 cm. se conserva aproximadamente en 2 de cada 3 cirugías, y sin embargo en el resto de grupos (4-7 cm., 7-10 cm. y >10 cm.) y de manera muy homogénea se conserva la suprarrenal en aproximadamente en 3 de cada 4 procedimientos realizados (75%).

En la Tabla 35, y teniendo la misma salvedad con respecto a la cirugía conservadora, podemos ver como la suprarrenalectomía se lleva a cabo en el 73,8 de las neoplasias de polo superior, frente al 44,4% de las de polo inferior (más adelante se comentan los datos de afectación).

La cirugía oncológica renal no está exenta, como el resto de las cirugías, de complicaciones. Parte de estas pueden estar derivadas de:

- ✦ las características tumorales, como son el tamaño, afectación de estructuras vasculares, infiltración de estructuras vecinas etc.
- ✦ las características del paciente, como son la obesidad, la edad avanzada, la comorbilidad asociada (cardiopatías, coagulopatías, etc.)
- ✦ las derivadas del personal quirúrgico, como son la mayor o menor costumbre – habilidad del cirujano, curvas de aprendizaje, formación de residentes.
- ✦ las derivadas del acto quirúrgico en sí. Así, la cirugía conservadora presenta más complicaciones en forma de sangrados postoperatorios y fistulas urinarias, en comparación con la cirugía radical; o un abordaje por toracofrenolaparotomía, lleva implícita la apertura de la cavidad torácica haciendo posible la aparición de complicaciones a este nivel.

Además, el tipo de complicaciones pueden ser:

- ✦ en relación con la cirugía, como son sangrados, hematomas, fistulas, insuficiencia renal, seromas de herida, dehiscencias de herida, reintervenciones etc.
- ✦ complicaciones de tipo general, como son neumonías, angor o infartos postoperatorios, insuficiencia cardiaca, etc.

En nuestra serie, sólo el 19,3% de los pacientes presentaron complicaciones postoperatorias reseñables, frente al 79,1% que no las sufrieron. En cuatro pacientes no disponemos del dato (Tabla 38).

En la Tabla 39, del capítulo de resultados, se pueden consultar el tipo de complicaciones acaecidas en los pacientes de nuestra serie, siendo destacables los 3 fallecimientos en el postoperatorio inmediato (fracasos multiorgánicos secundarios a shock hipovolémico por sangrado), lo que supone una mortalidad del 1,09%, los dos casos de nefrectomías radicales habiendo sido conservadoras de inicio, una por sangrado y otra por fistula urinaria persistente, una insuficiencia renal crónica que requirió diálisis y un tromboembolismo pulmonar.

Al hablar sobre los valores analíticos sanguíneos de hemoglobina y hematocrito ya se ha comentado el carácter potencialmente sangrante de la nefrectomía radical, y quizás aún más de la cirugía conservadora, por ese motivo hemos analizado también en nuestra serie la tasa de transfusión sanguínea postoperatoria²⁶⁸.

Así, de 275 procedimientos realizados, en el 21,9%, es decir, en una de cada cinco cirugías, fue preciso la transfusión, frente al 76,6% que no la requirieron (Tabla 37).

La mediana de unidades de sangre transfundida fue de 2 unidades, recibiendo el 75% de los pacientes transfundidos menos de 3 unidades. La máxima cantidad transfundida fue de 20 unidades, en un paciente que finalmente falleció.

Hay que tener en cuenta que hoy en día existe una mayor concienciación y estandarización de los criterios de transfusión sanguínea, haciendo que la tasa de transfusión sea cada vez menor.

Aunque estrictamente no se trate de complicaciones, ante la comorbilidad que puede asociarse, mencionar aquí que en el 5,4% de nuestros pacientes, se aprovechó en acto anestésico para llevar a cabo otras intervenciones quirúrgicas, destacando por su frecuencia las colecistectomías, de las cuales se llevaron a cabo ocho (Tabla 40).

15.7 RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Comentar, al inicio de este apartado, que lo ideal para cualquier servicio de urología, sería el disponer de un patólogo o de un grupo de patólogos que se encargaran de forma exclusiva del análisis y clasificación de las piezas quirúrgicas urológicas. Esto permitiría una mayor predisposición y afinidad al material en estudio y evitaría la variación interpersonal, que en aspectos como el grado de diferenciación tumoral, tienen mucha importancia.

En el amplio periodo que abarca este estudio, han sido varios los patólogos encargados del estudiar y clasificar las piezas de nefrectomía, por lo que, a pesar de aunar criterios, en algunas ocasiones ha habido errores de clasificación, que se han subsanado de la mejor manera posible y siempre en virtud de criterios consensuados.

Un aspecto fundamental, es mantener un diálogo actualizado con el patólogo, el establecer unos estándares sobre la información sobre la pieza tumoral, así como una continua colaboración conjunta, en aras de mejorar y actualizar la información que pueda obtenerse de los especímenes patológicos.

Dicho esto, y de acuerdo al desarrollo que se ha realizado en la introducción y los resultados, hablaremos en primer lugar del **tipo tumoral**.

Nuestro estudio está centrado en el CCR, pero ya hemos visto que pueden existir otras neoplasias, benignas y malignas, que afectan al parénquima renal, pero que por otra parte, son extremadamente infrecuentes. Dentro del CCR, existen diversas variantes anatomopatológicas, y a lo largo del tiempo su clasificación ha sufrido modificaciones.

La clasificación de consenso se alcanzó en 1997¹²¹, como se ha descrito en la introducción, y fue posteriormente refrendada por la UICC y por la AJCC, aceptando cinco tipos histológicos. En esta clasificación también se aboga porque el CCR, es realmente un grupo heterogéneo de tumores, en los que existe una estrecha relación entre los hallazgos morfológicos y los genéticos en la mayoría de ellos, que establece la diferenciación entre los distintos tipos.

No obstante en las series generales, existe una variedad que predomina por encima del resto, que es la variedad de células claras, tanto es así que en ocasiones se hace referencia a él como CCR “convencional”.

En nuestra serie podemos comprobar en el Gráfico 12, como el 87,6% de las neoplasias son de células claras, quizá cifras ligeramente superiores a las grandes series.

El segundo tipo en cuanto a frecuencia, es el papilar, que de forma global es considerado de mejor pronóstico y que constituye un 15% de los CCR en las series generales¹³². Sus características genéticas son tan específicas, que permiten su clasificación incluso en circunstancias en las que la tumoración no desarrolla el patrón arquitectural típico papilar. En nuestra serie sólo hemos hallado un 8,4% de esta variedad. Más adelante podremos ver si realmente presenta un comportamiento más favorable que la variedad de células claras.

El CCR cromóforo, descrito en 1985, presenta dos variantes, que en nuestra serie no se han podido estratificar, y viene a suponer entre un 6 y un 11% en las series revisadas¹⁴³. En nuestro estudio sólo hemos identificado un 2,6% de esta variedad.

El CCR de tubos colectores de Bellini, es la única variedad, conjuntamente al carcinoma medular, que deriva de las células de revestimiento de los conductos colectores de la médula renal. Son neoplasias de un comportamiento muy agresivo. En nuestra serie no hemos encontrado ninguna neoplasia de esta variedad, Siendo muy poco frecuente (<1%), en las grandes series¹⁴⁷.

Como última variedad, y constituyendo una especie de cajón de sastre, se encuentra el CCR no clasificado, que supone un 6% de los CCR en las series consultadas, el cual, ya sea por su patrón arquitectural o por sus características genéticas, no es clasificable dentro de las variedades anteriormente descritas. En este grupo se encuentra la variedad de diferenciación sarcomatoide, muy agresiva y asociada a pronóstico infausto. En nuestra serie un 1,5% de los CCR se engloban en esta variedad, si bien es cierto, que los criterios de selección que hemos seguido en virtud del enfoque del estudio, nos ha llevado a desestimar varios casos de esta variedad, por presentar enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, lo que corrobora el carácter agresivo y el mal pronóstico de esta tumoración.

Para finalizar este apartado decir que al igual que de forma global, todos los CCR son ligeramente más frecuentes en el varón que en la mujer, las distintas variedades anatomopatológicas también lo son (Tabla 41).

El grado histopatológico es un indicador de diferenciación tumoral, determinando una mayor o menor agresividad tumoral. Así los tumores más indiferenciados suelen presentar una actividad mitótica más intensa y desordenada con un crecimiento más rápido y más agresivo. En el CCR la escala de graduación más utilizada es la de Fuhrman²⁶⁹, que se basa fundamentalmente en el grado nuclear, es decir en las alteraciones a nivel del núcleo celular, estableciendo cuatro grados de menor a mayor indiferenciación.

La gradación de Fuhrman, como ya hemos visto es un procedimiento laborioso y sometido a gran variabilidad interobservador, lo que hace que sea muy importante que las piezas quirúrgicas sean examinadas siempre por la misma persona, o por un grupo de trabajo que tenga muy bien estandarizados los criterios.

En nuestra serie por otra parte, contamos con el handicap de que en 10,2% de los casos, no disponemos de información sobre el grado tumoral, lo que supone pérdida de información.

El grado 2, (G2), es el más frecuente en nuestra serie, constituyendo un 72,3% de todos los casos, mientras que el G1 sólo constituye el 6,9% (Tabla 42).

Aquí habría que puntualizar que el G1, presenta un patrón nuclear muy similar al patrón normal, y que el patólogo a la hora de informar el grado lo hace en virtud al grado predominante en la neoplasia estudiada, no existiendo criterios claros sobre la cantidad de material de un determinado grado que debe presentar una tumoración, para clasificarla en ese grado. Por este motivo, sería fácil pensar que el patólogo, siempre que en una pieza de nefrectomía aprecia un G2, lo informaría por delante de un G1, en muchas ocasiones indistinguible de un patrón normal. En algunos trabajos consultados intentan solventar este problema mediante la agrupación en un mismo estrato de los grados 1 y 2¹⁵⁸.

El G3, “mal diferenciado”, constituye el 10,6% de las neoplasias de nuestra serie, no teniendo ningún caso de G4. Esto último queda explicado de la misma manera que

hemos explicado la pérdida de variedades sarcomatoides. Hemos prescindido de neoplasias con patrón indiferenciado G4, que haciendo honor a su carácter indiferenciado y por ende, más agresivo, presentaban diseminación en el momento del diagnóstico, no siendo válidas por este motivo para nuestro estudio.

De forma general, como puede verse en la Tabla 42, los tumores más indiferenciados son más frecuentes en los hombres, no existiendo tanta diferencia en los bien diferenciados.

Como se ha comentado a lo largo de la introducción, el desarrollo y generalización de los medios diagnósticos, ha determinado que la mayor parte de los CCR se encuentran en el momento de su detección en estadios bajos, o lo que es lo mismo, órgano confinados.

A lo largo del capítulo de **estadificación tumoral**, se ha descrito la evolución del sistema TNM. A lo largo del periodo que abarca la recogida de datos nos hemos encontrado con que los sistemas de estadificación utilizados han sido distintos, por lo que nos hemos visto obligados a realizar una reconversión, por lo que todas las neoplasias han quedado finalmente estratificadas en virtud a la clasificación de 2002 (Tabla 13).

También han sido descritas en la introducción las características de sus distintos apartados, por lo que no vamos a insistir más sobre este particular, y por ello sabemos que un CCR deja de ser órgano confinado cuando se extiende más allá del parénquima renal. No obstante hay situaciones que aún siendo un T1 o incluso un T2, y por lo tanto limitado al riñón, el proceso neoplásico presenta invasión de la cápsula renal sin desbordar la misma, ¿Constituye esto un factor pronóstico? Intentaremos contestar esta pregunta más adelante.

Lógicamente, la invasión más allá del parénquima renal, con afectación de la glándula suprarrenal o de la vena renal y/o cava inferior o la de estructuras vecinas más allá de la fascia de Gerota, suponen un estadio más avanzado de esta enfermedad y potencialmente un peor pronóstico

Bajo estas líneas vamos a comentar los datos que sobre estadio tumoral disponemos en nuestra serie.

El 83,2% de las neoplasias de la serie son órgano - confinadas, siendo un 64,6% estadio T1, y un 18,6% un estadio T2, mientras que un 16,8% presentan extensión tumoral más allá de la fascia de Gerota, siendo un 13,1% estadio T3a y un 3,3% estadio T3b (Tabla 43, Gráfico 14, Gráfico 15).

No podemos entender nuestra serie como algo que sea comparable a las grandes series de CCR, ya que aunque sí que es cierto que mantenemos una distribución acorde a los adelantos diagnósticos, no hay que olvidar que nuestros criterios de selección, establecen que aquellos casos con afectación ganglionar o metastásica a distancia no pueden ser incluidos en la serie, y por ende, estos casos suelen corresponderse a estadios altos, por lo que el número de T3 y T4, sería sensiblemente mayor en el caso de habernos limitado a describir exclusivamente la serie de CCR como tal, sin ningún tipo de restricción.

Hacer únicamente una puntualización con respecto al único caso de estadio T4 incluido en nuestra serie. Se trataba de un caso en el que las pruebas ecográficas hablaban de una voluminosa colección líquida anfractuosa retroperitoneal, que desde riñón izquierdo se extendía hasta la pared lumbar, y donde el TAC, hablaba de una masa que desde riñón izquierdo infiltraba masa muscular, con importantes dudas de que todo fuera un absceso. Finalmente fue la punción drenaje la que aclaró el diagnóstico de CCR, y el patólogo lo clasificó como un CCR de células claras, de 7 cm. de tamaño, T4 G2. No disponemos de criterios para establecer si la clasificación inicial era la correcta, y que realmente la invasión de estructuras vecinas, entre ellas la musculatura retroperitoneal, fuera únicamente el proceso inflamatorio abscesificado acompañante a la tumoración. Como ha podido verse en los resultados, y como se comentará más adelante, las dudas de que esto fuera así son importantes, debido al comportamiento tan “benigno” de la neoplasia y la amplia supervivencia sin progresión del mismo.

Para finalizar, y como puede consultarse en la Tabla 43, la distribución por sexos de los estadios tumorales no presenta diferencias reseñables.

Como sabemos, la **afectación de la vena renal o de la vena cava inferior** por trombo tumoral, es un reconocido factor negativo en el pronóstico del CCR. Tanto es así, que su presencia determina un estadio patológico superior, con una mortalidad más elevada y una supervivencia más corta.

En nuestra serie sólo existían 9 casos (3,3%) de afectación de la vena renal, por ninguno de la vena cava inferior (Tabla 44).

La invasión de la cápsula renal es el inicio de la progresión tumoral más allá del parénquima renal. La ruptura de esta “barrera” es el primer paso para la invasión tumoral de estructuras adyacentes a la unidad renal, disminuyendo de forma importante las posibilidades de curación. No obstante, hay situaciones en las que el patólogo es capaz de identificar afectación microscópica de la cápsula renal por parte de la neoplasia, sin que realmente ésta quede sobrepasada por la misma, no existiendo por tanto evidencia de afectación tumoral más allá del parénquima renal. Hablamos por tanto de neoplasias que realmente quedan clasificadas en los estadios T1 y T2.

Por otra parte, tenemos los estadios T3a y T4, donde la afectación capsular, es, no solo microscópica, sino macroscópica, siendo el factor definitorio del propio estadio.

Más adelante, y en virtud de los resultados obtenidos, analizaremos la implicación pronóstica en concepto de progresión que puede tener esta afectación capsular microscópica.

En nuestra serie, y obviando los estadios T3 y T4, por lo anteriormente descrito, vemos, que existe un 10% de invasión microscópica en el estadio T1a, un 13,4% en el T1b, un 21,5% en el estadio T2 y de un 89% en el T3b (Tabla 45).

Así podemos ver que el grado de diferenciación tumoral condiciona esta invasión, así en la Tabla 46, se puede ver que conforme aumenta la indiferenciación del tumor, también aumenta la incidencia de la invasión microscópica de la cápsula renal. Hecho que por otra parte corrobora el comportamiento más agresivo e invasor de las neoplasias con menor grado de diferenciación.

Las vías naturales de diseminación del CCR, además de la directa por crecimiento tumoral, son la hematogena y la linfática, a través de la cual se manifiestan las metástasis a distancia de la neoplasia.

Con respecto a la **vía hematogena**, en el CCR podemos distinguir dos situaciones bien diferentes, una, la ya descrita y constituyente del estadio T3b y T3c, por crecimiento directo de la neoplasia en forma de trombo tumoral en el interior de la vena renal y/o

cava inferior, y que ya ha sido tratado, y otra distinta, que es la invasión vascular microscópica, que puede derivar en la formación de estos trombos tumorales o ser el origen de diseminación a distancia de células neoplásicas a los distintos órganos de la economía.

La invasión vascular microscópica, parece ser un importante factor de progresión y de desarrollo de metástasis a distancia²⁷⁰.

En las series estudiadas, los pacientes que presentaban invasión microvascular en el momento de la nefrectomía, y siendo la enfermedad órgano confinada, la supervivencia disminuía de un 89 a un 59%^{251,252}.

Teniendo en cuenta los hallazgos anatomopatológicos de los pacientes de este estudio, y los criterios anatomopatológicos seguidos en el tratamiento y descripción de las piezas quirúrgicas, podemos decir que sólo un 6,6% de los mismos presentaban invasión vascular microscópica en el momento del diagnóstico, siendo esta invasión mucho más frecuente en las tumoraciones de mayor tamaño, y en teoría, con mayor tiempo de evolución, y más frecuente también en las más indiferenciadas, por definición, más agresivas en su comportamiento (Tabla 47, Tabla 48).

Durante la introducción se ha realizado una descripción de las vías de diseminación del CCR, viendo las posibilidades de extensión a través del sistema linfático. Por lo tanto, la demostración de invasión microscópica de los linfáticos del parénquima renal, podría estar en relación con una, ya existente, o futura diseminación neoplásica a distancia.

La importancia pronóstica de este factor, al igual que otros, será analizada más adelante.

No obstante hemos comprobado que la invasión microscópica de la **vía linfática**, está presente únicamente en un 5,1% de los casos de la serie.

Como se puede ver, en las Tabla 49 y en la Tabla 50, a medida que aumenta el estadio tumoral y la indiferenciación, más frecuente es la invasión linfática microscópica. La excepción a esta tendencia viene determinada por el único caso de la serie incluido como estadio T4, y cuyas peculiaridades ya se han descrito anteriormente.

No está claro que la invasión de la **vía urinaria** pueda considerarse un factor de mal pronóstico en la evolución del CCR, aunque si que es cierto que representa una manifestación de diseminación directa por invasión de estructuras vecinas. Lo que si

está claro, es que esta invasión es potencialmente la responsable de la aparición de hematuria, microscópica, macroscópica o ambas, en la clínica del paciente.

En los pacientes estudiados, la pieza quirúrgica presentaba invasión microscópica de la vía urinaria únicamente en el 5,1% de los casos, lo que supone únicamente 14 pacientes. Sin embargo, 69 pacientes de la serie presentaron como síntoma inicial hematuria de forma aislada o asociada a otras manifestaciones clínicas, por lo que en el 85,5% de los casos de los pacientes con hematuria macroscópica, no se pudo demostrar la presencia de invasión de vía urinaria, y por el contrario, 4 pacientes presentaban invasión de la vía urinaria en el estudio anatomopatológico, sin haber referido hematuria como síntoma inicial (ver: Invasión microscópica de la vía urinaria, en el apartado “Resultados”).

La segunda situación podría entenderse fácilmente, tenemos una neoplasia que en su crecimiento expansivo a través del parénquima renal, alcanza la vía urinaria desbordándola y continuando su extensión, sin originar en el proceso un sangrado lo suficientemente evidente como para ser identificado por parte del paciente, bien por que la invasión es minúscula o simplemente porque no se ha producido esa situación hemorrágica tras la invasión. Por otra parte podría haber existido sangrado identificado por el paciente, que sin embargo no fue referido como algo importante en el momento de la consulta, por lo que no quedó registrado en su historia clínica. O bien el paciente fue atendido en nuestras consultas ante un hallazgo incidental en una prueba diagnóstica, indicándose el tratamiento quirúrgico y no reflejando en la historia clínica la sintomatología que presentaba el paciente en ese momento.

Un poco más complejo de entender es la situación inversa, es decir, pacientes sin invasión demostrada, que sí presentaban hematuria en el momento diagnóstico.

Como explicación podríamos argumentar, que en estos casos, la neoplasia en su crecimiento, podría no sobrepasar la vía urinaria, pero sí afectar a los sistemas colectores del parénquima renal, siendo esta la vía de manifestación de un sangrado originado en el proceso invasivo tumoral del parénquima renal.

Por otra parte, y sólo como un intento de justificar alguna de las situaciones a partir del conocimiento recopilado de la revisión de gran cantidad de historias clínicas, para este y otros estudios realizados previamente, decir que, dado que en la vía urinaria el síntoma “hematuria” carece de sensibilidad y mucho menos de especificidad, ya que son muchas las patologías urológicas que pueden manifestarse como este síntomas, podría ocurrir,

que alguno de nuestros pacientes se hubiera presentado hemorragias urinarias secundarias a procesos litiásicos o patologías prostáticas asociadas, y que fuera el posterior estudio radiológico – ecográfico el que nos llevara al diagnóstico de la masa renal, no siendo la hematuria originada por la tumoración en sí.

Como dato adicional, referirnos a que en la historia clínica en muchas ocasiones el urólogo recoge los síntomas referidos por el paciente, y la experiencia nos lleva a saber, que algunos pacientes interpretan como sangrado orinas colúricas o que simplemente son más oscuras de lo habitual, no existiendo en realidad una hematuria verdadera.

Si analizamos este dato desde un punto de vista microscópico, tenemos que de 88 pacientes de los cuales disponemos de estudio del sedimento urinario preoperatorio (32,1% del total), el 74% presentaban microhematuria en el citado sedimento (86% de los sedimentos), y de ellos sólo el 13,5% de los pacientes tenían invasión microscópica de la vía urinaria demostrada en la pieza quirúrgica, con lo que en el 85,1% de las microhematurias, no se demostró invasión de la vía urinaria (ver: Invasión microscópica de la vía urinaria, en el apartado “Resultados”).

Esto es un aspecto bastante más fácil de explicar. Por una parte en algunos pacientes aparecían otras alteraciones asociadas del sedimento urinario, como es la bacteriuria, presente casi en el 20% de los sedimentos alterados, por lo que la presencia de una bacteriuria asintomática o incluso una verdadera infección urinaria en el momento del diagnóstico, podrían ser los responsables de la presencia de hematíes en el sedimento.

Por otro lado, y como ya se ha comentado anteriormente, algunos de los pacientes presentaban patologías litiásicas o prostáticas asociadas, que podrían ser perfectamente responsables de la microhematuria.

En la situación inversa, es decir, existencia de invasión urinaria con sedimento normal, es justificable la situación, dado que la realización de un sedimento es una situación puntual, que puede no ser diagnóstica de un sangrado, simplemente porque en el momento de la recogida del mismo, éste no se está produciendo. Posiblemente, la recogida pautada de una serie de sedimentos, sería más sensible en la detección de la microhematuria. No obstante, en nuestra serie no ha acontecido esta situación en ningún caso, con la salvedad de que existen 4 pacientes con invasión de vía urinaria, de los que no disponemos de sedimento en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la **afectación de la glándula suprarrenal**, y a la vista de los resultados obtenidos:

- ✦ exéresis suprarrenal en el 60,2% de los casos.
- ✦ afectación únicamente en un caso*, lo que supone un 0,6% de todas las suprarrenalectomías y un 0,4% del total de pacientes intervenidos.
(*Mujer de 30 años con diagnóstico incidental de CCR de 16 cm. en polo superior de riñón izquierdo. Cirugía radical por toracofrenolaparotomía. Variedad de células claras, con focos necróticos, grado 3 de Fuhrman, con invasión de cápsula renal, vena renal, afectación vascular, linfática y de la vía urinaria microscópicas, y de la glándula suprarrenal. Estadio tumoral T3b N0 M0. Sin evidencias de progresión tras casi 11 años de seguimiento.)
- ✦ conservación electiva en un 21,9%, sin ninguna recidiva suprarrenal posterior a la cirugía.
- ✦ conservación imperativa en un 17,5%, por tratarse de cirugía conservadora renal, y sin ninguna recidiva suprarrenal posterior a la cirugía.

Cabe preguntarse si realmente debe realizarse de una forma protocolizada la exéresis de la glándula suprarrenal en todas las cirugías realizadas, o si por el contrario deben ser seleccionados meticulosamente los casos en los que se lleve a cabo su exéresis, evitando así morbilidades añadidas, fundamentalmente por sangrado, y evitando posibles disfunciones suprarrenales en el futuro, que pueden estar enmascaradas, sobre todo en pacientes ancianos.

La presencia de **focos necróticos** dentro de la pieza anatomopatológica no se relaciona, en principio, con un mejor o peor pronóstico de la enfermedad. Estos fenómenos suelen ser debidos a un crecimiento tumoral sin soporte angiogénico suficiente, que produce la necrosis del tejido tumoral en desarrollo, de ahí la importancia que se está concediendo al estudio de los factores favorecedores, y fármacos inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento quimioterápico de esta y otras neoplasias. En ocasiones la indiferenciación tumoral puede incluso comprometer la viabilidad celular induciendo necrosis. Por otra parte, como se ha descrito en la historia natural del CCR, existen, en esta neoplasia y en otras, casos documentados de regresiones espontáneas de metástasis, e incluso regresiones parciales o totales de la masa tumoral primaria, entre cuyos factores favorecedores podría encontrarse incluida la necrosis tumoral.

En nuestra serie, el 74,1% de los pacientes no presentaba focos necróticos en el estudio patológico de la pieza quirúrgica (Tabla 51).

Lo más interesante de este dato, es que no existe una correspondencia muy buena entre lo que con pruebas de imagen como la ECO y el TAC, se cataloga de necrosis, y la existencia real de la misma (Tabla 51).

Así, el 46% de los proceso neoplásicos, que fueron clasificados morfológicamente como necróticos en su inicio por los hallazgos diagnósticos en pruebas de imagen, no presentaban necrosis evidente en el estudio microscópico de la pieza, y por el contrario, en el 13,9% de las neoplasia catalogadas como sólidas, en el 24% de las quísticas, y el 47,4% de componente mixto, se descubrió la presencia de focos de necrosis (Tabla 51).

El primer supuesto puede interpretarse como una mala interpretación de zonas hemorrágicas, hipocaptantes o con componente quístico, de la lesión tumoral, como focos necróticos, sin serlo.

El segundo supuesto se explica por la existencia de focos necróticos de pequeño tamaño que no son evidenciables en las pruebas de imagen, tratándose de hallazgos en el estudio microscópico de la pieza.

A simple vista, en la Tabla 52 se puede apreciar cómo a medida que aumenta la indiferenciación tumoral también aumenta la incidencia de necrosis tumoral, lo que podría indicar que los tumores más anaplásicos presentan un crecimiento más rápido y aberrante que puede condicionar en ocasiones, un soporte angiogénico insuficiente.

15.8 TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL

El fin último de esta tesis es identificar el riesgo de progresión tumoral acontecida tras un tratamiento quirúrgico con intención curativa, e identificar qué factores pueden ayudarnos a predecir esa progresión.

Para ello es necesario contar con un tiempo de seguimiento lo suficientemente amplio como para poder identificar la variable “resultado”, que en nuestro caso es la progresión tumoral.

En nuestro caso decir en primer lugar, que existen, como es evidente en toda la actividad asistencial, pérdidas de seguimiento, que están motivadas por varios hechos:

- ✦cese de revisiones programadas por motivos dependientes del paciente, como pueden ser los fallecimientos no comunicados, alteración de su capacidad para el desplazamiento, renunciando a las mismas, cambios de residencia, (cambiando de de área asistencial), olvidos, dejadez etc.
- ✦tratarse de pacientes que han solicitado continuar sus revisiones en otros centros, una vez realizado el tratamiento, por cercanía o afinidad.
- ✦tratarse de pacientes que habían sido remitidos desde otros centros, y que pasan a seguimiento a sus centros de referencia una vez realizada la cirugía.
- ✦pérdidas de historias clínicas que nos permitan conocer la evolución que ha presentado el paciente en su seguimiento.

En nuestro caso el tiempo medio de **seguimiento** global de los pacientes, es decir, hasta la finalización del periodo de estudio o aparición de progresión, es de 5,18 años (D.E: 3,87), con una mediana de 4,65 años. Así mismo podemos decir que el 25% de la serie tiene un seguimiento superior a los 7,5 años. Siendo el tiempo máximo de seguimiento de casi 20 años (Tabla 53).

En los pacientes en los que no ha existido progresión tumoral la media de seguimiento es de 5,11 años (D.E: 3,81), con una mediana de 4,4 años, y existiendo un 25% de pacientes seguidos durante más de 7,5 años (Tabla 57).

En ambos casos, los tiempos mínimos de seguimiento vienen determinados por los fallecimientos en el postoperatorio inmediato y por los pacientes que han vuelto a sus hospitales de referencia para seguir los controles.

Creemos que el tiempo de seguimiento es adecuado, y que nos permite visualizar de el comportamiento de la enfermedad en los primeros años tras la cirugía en cuanto a datos de progresión.

De hecho el tiempo medio de progresión tras la cirugía es de 3,51 años (D.E: 3,92), con una mediana de 1,99, y con un 75% de las progresiones antes de los 5 años (Tabla 56). Lo que corrobora que, con los casi 5 años de mediana de seguimiento de nuestra serie, podemos conocer el comportamiento de la neoplasia una vez tratada.

Casi como anecdótico y llamativo, comentar un caso de progresión de la enfermedad 16,2 años después de la cirugía, con aparición de una neoplasia en el riñón contralateral*. (*Mujer de 43 años. Multialérgica. Diagnóstico incidental de lesión sólida de 3 cm. en polo inferior de riñón derecho. Cirugía radical con acceso subcostal anterior. CCR de células claras, G2, sin invasión microscópica vascular, ni linfática, ni de la vía urinaria. Tras 16 años se diagnostica de lesión en el riñón contralateral, de las mismas características anatomopatológicas).

En este punto cabría preguntarnos si realmente se trata de una verdadera progresión o de una enfermedad de novo, que 16 años después afecta a la otra unidad renal. Algo difícil de determinar, ya que ambas tumoraciones presentaban el mismo tipo celular y el mismo grado de diferenciación en el momento del diagnóstico.

En cuanto a los datos de **progresión** de nuestra serie, son comparables a los de series globales de CCR, en las que están incluidos pacientes potencialmente curables tras la cirugía, es decir en ausencia de extensión local o a distancia de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y sin evidencias de enfermedad residual tras el tratamiento quirúrgico^{271, 277}.

Así las cosas **únicamente el 12% (33 casos) de los pacientes han sufrido progresión de su enfermedad una vez realizada la cirugía**, y como hemos visto en el epígrafe anterior, **el 75% lo hizo antes de los 5 años** (Tabla 54, Gráfico 16).

De estas progresiones:

- ◆ en 2 (6%), aparecía recidiva a nivel local.
- ◆ en 2 (6%), aparecía afectación local y a distancia.
- ◆ en 5 (18%), existía afectación meta crónica del riñón contralateral.
- ◆ el grueso de las progresiones 24 casos (72,7%), fueron en forma de metástasis a distancia (Tabla 55).

A la luz de estos resultados, parece ser, que la cirugía, apoyada en una correcta técnica de exéresis, basada en criterios oncológicos, realiza un control adecuado a nivel local del proceso tumoral.

La aparición posterior de enfermedad diseminada a distancia, podría ser explicada como la existencia, ya en el momento del diagnóstico, de extensión tumoral a distancia en forma de micrometástasis, las cuales en un crecimiento y desarrollo ulterior al

tratamiento quirúrgico, se manifiestan en forma de lesiones, que o bien cursan silentes en su inicio y son descubiertas mediante las pruebas rutinarias de seguimiento en las consultas, o muy excepcionalmente, son las responsables de aparición de síntomas y manifestaciones clínicas, que llevan a su búsqueda e identificación.

La Tabla 54 en el apartado de resultados, recoge fielmente el tipo de progresión de cada uno de los 33 casos del estudio, así como el porcentaje con respecto al conjunto de progresiones y con respecto al global de la serie.

Podemos observar en este mismo apartado un aumento progresivo de la frecuencia de las progresiones tumorales en relación al tamaño tumoral, pasando de un 7,4% en las menores de 4 cm. a un 24% en las mayores de 10 cm., más adelante analizaremos si esto tiene una significación estadística, pero a este respecto podríamos justificar este dato basándonos en el teórico mayor tiempo de evolución de las grandes masas, durante el cual han tenido más tiempo para micrometastatizar en los diferentes órganos de la economía. Además el elevado tamaño implica un estadio superior asociándose a afectaciones capsulares y del tejido perirrenal, lo que se relaciona con un mayor índice de metástasis (Tabla 58).

De la misma manera, la progresión tumoral de los CCR estudiados, también se produce con mayor frecuencia en aquellos con un mayor grado de indiferenciación, pasando de un 5,3% en los G1, a un 17,3% en los G3, lo que ratifica el conocimiento aceptado y validado en la literatura, del carácter más agresivo e invasor de las neoplasias más indiferenciadas (Tabla 61).

Si tenemos en cuenta el tipo celular, podemos ver que no existe ninguna progresión en los 7 casos documentados de células cromóforas, afianzando así su carácter menos agresivo y de comportamiento más benigno, y por el contrario existe una progresión en el 50% de los tipos sarcomatoides, que confirma su comportamiento invasivo y su pronóstico infausto (Tabla 60).

Mencionar también, si tenemos en cuenta las características macroscópicas de las neoplasias, cómo aquellas tumoraciones catalogadas de inicio como necróticas

presentan una frecuencia superior de progresiones que en el resto, siendo las lesiones quísticas las que poseen menor incidencia (Tabla 59). El carácter indiferenciado, anaplásico y de rápido desarrollo, que teóricamente se asocia a las áreas necróticas, podría justificar esta mayor frecuencia de progresión.

16 INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la primera parte de esta discusión, nos hemos limitado a hacer una valoración de los resultados derivados de la recopilación de los datos de cada uno de los casos incluidos en nuestro estudio, viendo si el comportamiento conjunto de la misma se aproximaba y concordaba con los conocimientos generalmente aceptados y comentados en la introducción.

Así, hemos podido conocer la frecuencia de cada una de las variables que hemos tenido en cuenta en cada uno de los CCR, y su distribución en las distintas categorías, teniendo conocimiento de cómo se manifiesta clínicamente esta neoplasia, de qué manera afecta a los distintos grupos de género y edad, qué pruebas utilizamos para su diagnóstico, qué técnicas quirúrgicas hemos desarrollado para el tratamiento de las mismas, y finalmente hemos podido conocer a qué nos enfrentábamos. Hemos catalogado cada uno de los procesos en su estirpe tumoral, grado de diferenciación, tamaño y toda una serie de categorías anatomopatológicas, que nos permiten estratificar estas tumoraciones para intentar conocer su comportamiento ulterior.

Hemos podido conocer cuántas de ellas han progresado después de un tratamiento inicial con intención curativa y cuánto tiempo han tardado en hacerlo.

Resumiendo, hemos conseguido tener un conocimiento exhaustivo de lo que en realidad es nuestra herramienta de trabajo y al mismo tiempo el problema al que enfrentarnos.

Nuestro fin último es intentar conocer qué variables, de todas las que hemos recopilado y catalogado, pueden sugerir un mayor riesgo y tendencia del proceso neoplásico a “reaparecer” y progresar localmente y/o a distancia después de haber llevado a cabo una cirugía de exéresis, y no existiendo evidencias de enfermedad tras la misma.

Hemos visto cómo un 12% de los pacientes lo han hecho, y nuestra intención en la labor asistencial diaria, es podernos aproximar lo más posible a esos “candidatos”, y saber que lo son, antes de que la progresión de la enfermedad se manifieste, y de la misma manera poder diagnosticar esa progresión en sus fases más tempranas y ofertar tratamientos adyuvantes, actuales o futuros, en el seno de ensayos clínicos.

Como se ha comentado en la introducción, una tumoración como es esta, muy poco sensible a los agentes quimioterápicos, y con unas respuestas muy moderadas al

tratamiento inmunoterápico, presenta un pronóstico infausto con una disminución significativa de la supervivencia, una vez que se convierte en una enfermedad diseminada. No obstante, como también hemos comentado, se han abierto nuevas vías de tratamiento sistémico, en forma de inhibidores de la angiogénesis, como en sunitinib y el sorafenib, que en los primeros ensayos mostrando una mejoría importante en el control de la enfermedad diseminada, con aumentos de la supervivencia global, y que en la actualidad ya están autorizados para su uso clínico y están siendo utilizados en pacientes con CCR y enfermedad avanzada.

El conocimiento rápido y sencillo en la consulta diaria de cuáles son los factores demográficos, clínicos, terapéuticos o anatomopatológicos, relacionados con un mayor riesgo de progresión tumoral, podría permitir el plantear terapias adyuvantes a la cirugía con el fin de mejorar el periodo libre de enfermedad, la supervivencia global y disminuir la mortalidad cáncer específica por el CCR.

Con este fin, hemos realizado un análisis estadístico de las variables que hemos visto previamente en la descripción de la serie. Posteriormente, hemos intentado generar un modelo pronóstico que permita, a través de las variables con mayor significación, identificar a los sujetos con mayor riesgo de progresión.

16.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN – MEYER

El modelo estadístico de Kaplan – Meyer, permite comparar el comportamiento de las distintas categorías de una variable en relación a la variable resultado, que en nuestro caso es la progresión o la supervivencia libre de la misma, en función del tiempo, teniendo lógicamente en cuenta, todas aquellas situaciones, en que se produce la pérdida de seguimiento por cualquier motivo (estos datos son definidos por el sistema como datos censurados).

Este modelo estadístico, genera gráficamente unas curvas que resultan muy aclaratorias visualmente, pudiendo entender de forma rápida la tendencia a lo largo del tiempo de las distintas categorías de la variable a estudio, y perfilar inicialmente las diferencias entre cada una de las categorías.

Estas curvas de supervivencia son actualmente muy utilizadas en los estudios biomédicos (donde la variable resultado es en muchos casos la mortalidad, aunque en nuestro caso sea la progresión), por la información que transmiten.

No obstante, dichas curvas han de completarse con la determinación del p – valor de cada una de las categorías de la variable con respecto a las demás, para determinar la validez, implicación e importancia que tienen las imágenes que las curvas nos generan. Existen varios test estadísticos para determinar este grado de significación, y nosotros nos hemos decantado por el que más frecuentemente se utiliza en los estudios biomédicos, el “Log-Rank– test”, considerando diferencias significativas entre categorías a aquellas que cumplan una $p < 0,05$.

Ateniéndonos a la **función global de supervivencia libre de progresión** (Gráfico 16) generada por este análisis estadístico a la hora de estudiar nuestra serie, podemos ver en el gráfico obtenido, cómo la mayor parte de las progresiones tienen lugar durante los cinco primeros años, como así podíamos intuir en los datos descriptivos, donde el 75% de los pacientes progresaban este periodo de tiempo. Entre los cinco y siete años, la curva sufre una estabilización, no presentando ya modificaciones reseñables hasta el final de seguimiento.

Esto tiene una implicación muy importante en la labor asistencial. Si no analizáramos ninguna otra variable más, con los datos de los que disponemos hasta ahora, podríamos afirmar, que en todo paciente al que diagnosticamos de un CCR, sin signos de extensión

a distancia, y al cual realizamos una cirugía con intención curativa, sin evidencias de enfermedad residual tras la misma, deberíamos esperar, de forma genérica, un 12% de posibilidades de progresión ulterior, y también que esta progresión se produjera fundamentalmente en los primeros cinco años de seguimiento, por lo que si el paciente, no progresara en este periodo de tiempo, sería esperable que no lo hiciera, pudiendo considerarlo “curado” de su proceso neoplásico, y permitiendo realizar unos controles más laxos, en cuanto a frecuencia de revisiones y tipo de pruebas realizadas para su control, a partir de ese momento.

Dichos resultados son totalmente equiparables a los expresados en la literatura, así Kattan²⁷¹, que elaboró en 2001 el primer nomograma predictivo de progresión en CCR, partía de una serie de 612 pacientes donde observó un 11% de progresión tumoral, y dicha progresión, según su función global de supervivencia se producía fundamentalmente en los 5 primeros años, manteniéndose muy estable en los años posteriores. El hecho de que una serie que duplica a la nuestra, tenga unos resultados tan similares en términos de supervivencia global sin progresión, afianza nuestros resultados.

El análisis del resto de variables nos va a ayudar a poder predecir, qué pacientes tienen más probabilidad de estar en ese 12% de “candidatos” a la progresión, y van a requerir un seguimiento más férreo en aras del diagnóstico precoz de la misma y quizás de un tratamiento adyuvante al quirúrgico.

Si analizamos la variable **edad**, hemos de decir que hemos realizado una estratificación en grupos de edad, basándonos por un parte en los picos de incidencia que esta tumoración presenta en bibliografía, basándonos por otra parte en una estratificación que resulte adecuada en el manejo diario y que guarde algo de relación con el curso vital, pero lógicamente también hemos tenido en cuenta el punto de vista estadístico, con el fin de obtener la mayor información posible de esta variable.

Así, si observamos las curvas (Gráfico 17), la sensación que transmite es que en los primeros cinco años no existen diferencias importantes en cuanto a progresión entre los cuatro grupos de edad, salvo en el grupo de 60 a 70 años. Gráficamente también se puede determinar como en los pacientes mayores de 70 años, existe una estabilización importante a partir del segundo año de seguimiento, que podríamos achacar al

crecimiento generalmente más enlentecido de los procesos neoplásicos, en los pacientes de edad avanzada, o bien por tratarse de procesos con menos agresividad inicial.

Lo cierto que el estudio revela, que **sólo existen diferencias estadísticamente significativas del grupo de 50 a 60 años, con respecto al grupo de 60 a 70 años**, pudiendo establecer que es mayor el riesgo de progresión tumoral tras el tratamiento, en los pacientes diagnosticados en la séptima década de la vida que los diagnosticados en la sexta década (Gráfico 17, Tabla 62).

No obstante y en relación con el desarrollo posterior de nuestro modelo predictivo, hemos llevado a cabo un estudio de la variable edad, considerándola como dicotómica, con un punto de corte en los 55 años, y hemos podido comprobar, cómo existen diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia libre de progresión entre ambos grupos, ≤ 55 años y > 55 años, **existiendo una mayor progresión tumoral en el grupo de mayores de 55 años** (Gráfico 18, Tabla 63).

El **sexo** es una variable que genera cuando menos reticencias a la hora de plantear su análisis estadístico. No obstante, somos conocedores de que en medicina son muchos los ejemplos de enfermedades que presentan una mayor incidencia o un peor pronóstico, o una diferente edad o forma de presentación en virtud del sexo. Así en nuestra serie vemos cómo la incidencia según sexos era casi de dos varones por cada mujer afectada (Tabla 18).

No obstante en lo que concierne al CCR y sus posibilidades de progresión tras cirugía, las curvas no presentan diferencias llamativas y no existe significación estadística demostrable, hay menor número de mujeres afectadas, pero la progresión tumoral en este grupo también es menor, por lo que **no podemos demostrar diferencias en cuanto al comportamiento tumoral en virtud del sexo del paciente**. Únicamente mencionar, que algunos estudios han conseguido obtener un valor predictivo de progresión mediante a la asociación de las variables edad y sexo²⁹³.

Las múltiples sustancias carcinogénicas presentes en el tabaco, hacen que este hábito tóxico, se relacione de un forma más o menos directamente con distintas neoplasias. Su implicación en el CCR queda establecida, como ocurre en muchos de estos procesos, en un aumento del riesgo en la población fumadora frente a la no fumadora, de sufrir dicha neoplasia.

Respecto a su relación con la tendencia tumoral a presentar progresión en el tiempo, podemos ver cómo las curvas de supervivencia, presentan leves diferencias en su curso, por lo que a pesar de que el “Log- Rank Test” demuestra la **no existencia de significación estadística entre los fumadores y los no fumadores, el valor de “p” en este caso queda muy próximo a la misma (0,065)** (Gráfico 20, Tabla 65).

No obstante, el intentar implicar al tabaco, ya sea como agente etiológico, o en este caso como factor de riesgo en progresión, es complicado, ya que podría influir de forma significativa la cantidad de tabaco consumida, tipo de tabaco, tiempo de duración del hábito etc. Además en un 5,4% de los pacientes desconocemos la presencia o no de este hábito.

No obstante, y como veremos más adelante, esta variable va a presentar un papel importante en la génesis de nuestro modelo predictivo.

Desde el punto de vista del **diagnóstico** hemos analizado si el modo a través del cual hemos llegado a descubrir la presencia del proceso neoplásico, podría guardar algún tipo de relación con el comportamiento ulterior de la enfermedad neoplásica.

Mucho hemos insistido a lo largo de todo el relato sobre la importancia del diagnóstico precoz, favorecido por el desarrollo de las pruebas diagnósticas de imagen, de tumoraciones de menor tamaño y con menor incidencia de diseminación a distancia en ese momento. También se ha relatado las implicaciones asociadas a la enfermedad que puede tener el hecho de que una masa tumoral sea palpable al diagnóstico, o se asocie a síndrome paraneoplásico o constitucional, o debute con una hematuria.

Por este motivo, se han realizado las curvas de supervivencia correspondientes a las distintas manifestaciones clínicas presentadas por el tumor en el momento del diagnóstico.

A pesar de que el diagnóstico incidental parece asociarse a neoplasias de menor tamaño y tiempo de evolución, y parece que su silencio clínico debería asociarse a un comportamiento más “favorable”, que las tumoraciones que se manifiestan clínicamente, en forma de masa palpable por su voluminoso tamaño, o de dolor lumbar, o por la presencia de hematuria macroscópica, o de síndrome constitucional por manifestación de un síndrome paraneoplásico, síndrome febril, o varicocele izquierdo en relación con el compromiso de drenaje de la vena renal izquierda, realmente el

análisis estadístico mediante las curvas de supervivencia, **no manifiesta que existan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia y riesgo de progresión tumoral entre los pacientes que sufrieron un diagnóstico casual de su proceso (el 58,8% de la serie), y los que presentaron manifestaciones clínicas en relación a su proceso (41,2%), que nos llevaron al diagnóstico y posterior tratamiento (Gráfico 21, Tabla 66).**

No obstante dentro del grupo de pacientes que han presentado un diagnóstico sintomático, se han elaborado **curvas de supervivencia para cada uno de los síntomas**, para ver si, por separado, la manifestación de alguno de ellos podía tener una implicación pronóstica.

Así se han elaborado las curvas para las variables: presencia de hematuria, de dolor lumbar, masa lumbar palpable, síndrome constitucional, síndrome febril y presencia de varicocele, todas ellas con dos categorías, presencia del síntoma a estudio o no presencia del mismo (del Gráfico 22 al Gráfico 27 y de la Tabla 67 a la Tabla 72).

Ninguno de los síntomas estudiados presenta diferencias que impliquen un mayor riesgo de progresión tumoral tras cirugía, en aquellos pacientes que los manifestaron en relación con los que no presentaron este síntoma.

Sin embargo, en la elaboración posterior de nuestro modelo predictivo, y en asociación con el resto de variables del modelo, podremos ver, como la existencia de hematuria en el momento del diagnóstico va a jugar un papel importante a la hora de esperar una progresión tumoral.

Finalmente, dentro de lo que comprende el diagnóstico tumoral, y siguiendo las recomendaciones de la literatura de considerar el **nivel de hemoglobina en sangre** al diagnóstico como un factor pronóstico en el CCR, hemos querido ver si en nuestro estudio podíamos corroborar este dato, en términos de progresión tumoral.

Par ello hemos dividido a nuestros pacientes en cuatro grupos, según las recomendaciones de la literatura (Tabla 17): varones con hemoglobina por encima, y por debajo de 12gr/dL, y mujeres con valores de hemoglobina por encima y por debajo de 10gr/dL.

Las diferencias en los valores entre hombres y mujeres, residen en que de una forma constitucional, los valores de hemoglobina en sangre en las mujeres se mueven en rangos de normalidad inferiores al de los hombres.

Así las cosas, podemos ver en las curvas de supervivencia la clara diferencia marcada por la categoría “mujer con hemoglobina <10gr/dL”. **Así nuestro análisis no encuentra diferencias notables entre las dos categorías de varones, pero es tajante en cuanto a riesgo e incidencia de progresión en las mujeres con niveles “patológicos” de hemoglobina al diagnóstico, en relación a mujeres con niveles normales y en relación a hombres con niveles normales. Por lo que una mujer con niveles inferiores a 10g/dL de hemoglobina en el momento del diagnóstico presenta más riesgo de progresión tumoral tras el tratamiento que el resto de pacientes (Gráfico 28, Tabla 73).**

Podríamos pensar que esta situación anémica es un signo más de un deterioro general asociado a un síndrome paraneoplásico en una enfermedad avanzada (anemia de origen central), o bien la manifestación analítica de una pérdida hemática crónica, secundaria a una neoplasia agresiva y evolucionada que origina una hematuria crónica. En ambos casos estaríamos hablando de una enfermedad avanzada en la que cabría esperar un riesgo alto de recidiva.

Nos centramos ahora en **aspectos macroscópicos del tumor**, comentando en primer lugar la clara diferencia existente en la progresión de las neoplasias cuando estas son bilaterales, en comparación con la afectación de cualquiera de las dos unidades renales por separado (Gráfico 29, Tabla 74).

Sólo tenemos cuatro casos de afectación bilateral, de los cuales dos progresaron en los dos primeros años tras la cirugía, lo que supone un 50% de progresión. Es difícil el extrapolar datos partiendo de un número de casos reducidos, sin embargo, las curvas de supervivencia no ofrecen lugar a dudas, y la significación estadística es altísima.

Podemos obtener en este punto, que **la afectación bilateral sincrónica de ambas unidades renales por un CCR, va asociada a un riesgo significativamente mayor de progresión posquirúrgica que la afectación única, independientemente del lado afecto (Gráfico 29, Tabla 74).**

No obstante, en la literatura revisada en relación a la afectación tumoral renal sincrónica y bilateral no asociada al Von – Hippel –Lindau, son varios los artículos los que expresan no encontrar diferencias estadísticamente significativas ni en la supervivencia cáncer específica ni en la supervivencia libre de progresión^{272,273,274,275,276} asimilando los factores predictivos del comportamiento tumoral, a los de la afectación unilateral.

Podría ser que en nuestra serie, los casos de afectación bilateral lleven asociado otra serie de factores pronósticos que determinen su mal comportamiento, o que realmente el número bajo de casos no nos permita generalizar los resultados.

Como en un principio era lógico suponer, no existen diferencias de progresión cuando la unidad renal afectada es la derecha o la izquierda (Gráfico 29, Tabla 74).

Quizás, la mayor carga tumoral, la presencia de factores carcinogénicos, o la presencia de alteraciones genéticas con un peso importante, sean las condicionantes, en primer lugar, de la afectación bilateral y sincrónica, y en segundo lugar, de un comportamiento más agresivo del CCR, sin embargo no es objeto de esta tesis, ni disponeos de datos para poder arrojar más luz sobre el tema.

Con respecto a la **situación tumoral en el riñón**, hemos diferenciado las categorías correspondientes a polo superior, polo inferior, mesorrenal y gran masa (esta última categoría puede obviarse, ya que sólo viene definida por un caso, que corresponde al mismo que nos ha planteado problemas de estadificación, ya que quedó definido como T4, siendo posible que la invasión de estructuras vecinas fuera por un proceso flemonoso y abscesificado, y al que ya nos hemos referido anteriormente).

Podemos observar tanto por la similitud de las curvas de supervivencia, como por el Log – Rank test, que **no existen diferencias notables en la progresión de las masas renales en relación a su situación dentro de la unidad renal** (Gráfico 30, Tabla 75).

Parece por lo tanto, que las vías de diseminación linfática y hematogena, son igual de efectivas y aprovechables en el proceso de diseminación tumoral independientemente de que la neoplasia se desarrolle en un punto u otro del riñón.

Desde el punto de vista del tratamiento, hemos analizado si la **vía de abordaje quirúrgico**, podía tener alguna implicación pronóstica en la progresión tumoral (Gráfico 31, Tabla 76).

Como se ha explicado en la introducción, los abordajes quirúrgicos en la cirugía oncológica, pretenden seguir unos criterios oncológicos, valga la redundancia. Por otra parte, como se ha comentado en esta misma discusión, la elección de la vía de abordaje sin embargo, se ve influenciada por múltiples factores, como son el tamaño y situación tumoral, preferencias y comodidad del cirujano, tipo de cirugía, radical o conservadora etc. ¿podría ocurrir que determinados abordajes favorecieran las micrometástasis en el momento de la cirugía, promoviendo la posterior progresión?

Las curvas de supervivencia son tajantes a este respecto, salvo el abordaje por toracofrenolaparotomía, que presenta una curva de supervivencia con diferencias apreciables con respecto al resto, el resto presentan una morfología similar (Gráfico 31, Tabla 76).

Si estudiamos el grado de significación, **no existen diferencias notables entre ninguna de las vías de abordaje, siendo la toracofrenolaparotomía la que más cerca está de ser significativa si la comparamos con el acceso por lumbotomía.**

No obstante hay que tener en cuenta que las toracofrenolaparotomías constituyen menos del 6% de las vías de abordaje de la serie, lo que es muy poco en comparación con el resto de accesos, pero en el caso de existir más casos, el aumento en su implicación pronóstica podría estar en relación con las características tumorales que llevan asociada esta vía de abordaje, como son los tumores de grandes dimensiones y con mucho tiempo de desarrollo.

Ni qué decir tiene que, la falta de desarrollo de la técnica laparoscópica en el tiempo que comprende este estudio, haga innecesario referirnos a ella como elemento comparativo.

Nos centramos ahora en las variables dependientes del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. De una manera empírica, parece a simple vista, que estas características tumorales como son su morfología, tipo celular, grado de diferenciación etc., deben ser las que más peso específico tengan en cuanto la progresión tumoral, ya que están directamente relacionadas con el comportamiento tumoral. Dato, por otra parte, ampliamente recogido en la literatura consultada y que ha servido de base para este estudio. A continuación vamos a analizar una por una las curvas de supervivencia de cada una de estas variables.

En primer lugar hablaremos del **tamaño tumoral** (Gráfico 32, Tabla 77). Antes de iniciar el análisis de los datos, dividimos todos los tumores de la serie en categorías de tamaño para un mejor análisis. Estas categorías se han elegido siguiendo un poco el estilo de la “T”, del sistema TNM actual. Así, el primer grupo de tamaño, los menores de 4 cm., se correspondería con el estadio T1a, el segundo grupo, de 4 a 7 cm., con el estadio T1b, y el tercer grupo, mayores de 7 cm., con el estadio T2. El resto de categorías, de 7 a 10 cm., y mayores de 10 cm., han sido elegidas en virtud de la distribución de nuestra serie. No obstante nuestro estudio no pretendía inicialmente establecer la implicación de un determinado punto de corte de tamaño tumoral en relación con el resultado, sino saber si existen diferencias significativas en cuanto a progresión se refiere en relación con el tamaño tumoral, por lo que a la hora de establecer las categorías, hemos elegido las que consideramos más apropiadas y representativas de la serie.

Podemos ver no obstante, como las curvas de supervivencia de las distintas categorías no presentan diferencias llamativas entre las dos primeras categorías (<4 cm. y 4 -7cm.), siendo las curvas de las otras dos categorías (7-10 y >10), las que presentan una pendiente más pronunciada con respecto al las primeras.

En cuanto a el grado de significación, podemos decir que únicamente **son relevantes las diferencias en cuanto a riesgo de progresión entre el primer y último grupo, o lo que es lo mismo, entre los tumores más pequeños y los de mayor tamaño (p: 0,038).**

Esto está de acuerdo con el conocimiento establecido. Es normal pensar, que una neoplasia de mayor tamaño lleva asociado un mayor tiempo de evolución, y por lo tanto más posibilidades a lo largo de este tiempo para iniciar una progresión, inicialmente microscópica, y manifestada tras el tratamiento. La validez de esto es aún mayor, si tenemos en cuenta que hoy en día con los diagnósticos más tempranos, que conllevan menores tamaños tumorales, el número de neoplasias de grandes dimensiones no son frecuentes (los tumores de >10cm constituyen un 11% de la serie aproximadamente), y aún así vemos como tienen una implicación significativa al realizar el análisis estadístico.

Por otra parte, la no existencia de diferencias notables entre los dos primeros grupos, afianza la colocación del límite del estadio T1 en los 7cm, y generando dudas en cuanto a las diferencias con lo que correspondería al estadio T2 (>7cm), con el cual el único

factor discriminante es tamaño, y con el que no existen en nuestro modelo diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, esta variable la hemos contemplado, en virtud de los resultados obtenidos en la génesis del modelo predictivo, como se comentará más adelante, en forma dicotómica, **observando que el punto de corte que establece una mayor capacidad de discriminación, son los 6,5 cm., donde se aprecia una clara diferencia en las curvas de supervivencia, con significación estadística evidente (p: 0,009), (Gráfico 33, Tabla 78).**

Lo que realmente ahora, nos genera dudas, sobre si el punto de corte adecuado para la separación de los estadios tumorales es el correcto, como se comentará más adelante (páginas 327 -328).

Si nos centramos ahora explícitamente en el **estadio tumoral “T”**, según la clasificación TNM de 2002, y que además de diferencias de tamaño entre los dos primeros estadios como hemos visto en el epígrafe anterior, implica la afectación neoplásica más allá del parénquima renal, afectación de vena renal y/o cava inferior, de suprarrenal, etc. como ya se ha descrito anteriormente, tenemos, con la simple visualización de las curvas de supervivencia, una idea bastante clara que el estadio T3b (afectación de vena renal y/o cava infradiafragmática), tiene un comportamiento mucho más agresivo que el resto de los estadios en cuanto a progresión se refiere, a pesar de corresponder únicamente al 3,3% de la serie (Gráfico 34, Tabla 79) .

El estadio T3a (afectación de suprarrenal y/o grasa perirrenal), presenta una curva de supervivencia con un trazado más similar al estadio T3b que a los estadios inferiores, constituyendo el 13,1% de la serie (Gráfico 34, Tabla 79).

Quizás, y siendo esperable por los datos de la literatura un comportamiento más agresivo, nos ha llamado un poco la atención que las diferencias con los estadios más bajos, T1a y T1b, no sean estadísticamente significativos, aunque sea por muy poco ($p = 0,072$ y $0,086$ respectivamente).

Tal vez, si la representación del estadio T3 fuera más voluminosa en el estudio, esta diferencia sí que pudiera alcanzar una significación relevante.

No obstante, y con los datos actuales, podemos afirmar que **en nuestra serie no existen diferencias significativas en cuanto a riesgo de progresión entre las neoplasias**

confinadas al parénquima renal y las que en sus estadios iniciales desbordan la cápsula renal, y que la afectación de la vena renal y/o cava infradiafragmática (T3b), se asocia a una mayor progresión tumoral tras la cirugía en comparación al resto de los estadios.

No obstante y como se verá más adelante en la génesis del modelo, se han redistribuido los distintos estadios tumorales obteniendo un mayor rendimiento predictivo (páginas 328 -329).

No vamos a considerar como válido la falta de significación estadística del estadio T4, con el resto de estadios, ya que se trata como hemos explicado anteriormente de un caso atípico con dudosa validez en cuanto su clasificación anatomopatológica (página 287).

A lo largo de la introducción de esta tesis y su posterior desarrollo, ha sido expresada la supremacía en cuanto a frecuencia se refiere del CCR de células claras, constituyendo un 87,6% de todos los **tipos celulares** (Gráfico 12). Las otras variedades están ínfimamente representadas, no sólo en nuestra serie sino en la literatura general. Como características de la variedad papilar se nombra siempre su mejor pronóstico y menor agresividad que la variedad de células claras, y otro tanto ocurre con la variedad cromófoba. Los que cuentan con peor reputación oncológica son la variedad de tubos colectores Bellini, que no tiene representación en nuestra serie, y el anaplásico o indiferenciado que en nuestro estudio queda representado por la variedad sarcomatoide. Las curvas de supervivencia obtenidas del estudio de esta variable, revelan sobre todo en los primeros cinco años, que la evolución de las variedades papilar y células claras presentan una tendencia muy similar, aunque disponemos de mayor tiempo de seguimiento en las segundas. En la variedad cromófoba, a pesar de tratarse de pocos casos, no existe ninguna progresión durante todo el tiempo de seguimiento que tenemos, y la variedad sarcomatoide presenta un comportamiento nefasto, progresando el 50% de los casos de manera temprana (Gráfico 35, Tabla 80).

Podemos decir de acuerdo al grado de significación que **el patrón sarcomatoide se asocia a un mayor riesgo de progresión tumoral que el resto de las variedades celulares, que no existen diferencias en términos de progresión entre el resto de variedades tumorales y que no hemos hallado progresión en la variedad cromófoba durante todo el tiempo de seguimiento del que disponemos de estos pacientes.**

La literatura general recoge de forma casi unánime la mayor agresividad tumoral y mayor índice de enfermedad diseminada en aquellas tumoraciones con mayor grado de indiferenciación, cosa que de una forma intuitiva, se quería vislumbrar a lo largo de nuestra serie.

De forma general pudimos observar una frecuencia ligeramente superior de progresión de la enfermedad a medida que aumentaba el grado tumoral, pero el estudio de supervivencia realizado, **muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las categorías de esta variable, ya que se trata de una serie muy homogénea con respecto al grado de diferenciación** (Gráfico 36, Tabla 81).

Otro punto que hemos tenido en cuenta es la existencia de invasión de la glándula suprarrenal en el crecimiento neoplásico. En términos de estadificación, supone el paso al estadio T3a. Realmente en nuestra serie, la extirpación de la glándula suprarrenal se ha realizado en el 60% de las cirugías practicadas, y sólo se ha diagnosticado una afectación de la misma, y en todos los casos en los que se ha conservado y ha progresado el proceso neoplásico, en ningún caso se ha producido la afectación de la glándula suprarrenal. Con estos datos era lógico pensar que las curvas de supervivencia iban a ser prácticamente iguales y que de hecho **no existen diferencias estadísticamente significativas en términos de progresión, entre los casos con suprarrenales afectadas por el proceso tumoral, las no afectadas y las conservadas durante la cirugía, por este motivo no ha sido considerada en el estudio de regresión univariante ni en el multivariante de Cox que comentaremos más adelante.**

La **invasión microscópica de la cápsula renal**, es otra de las variables dependientes de la pieza quirúrgica que hemos tenido en cuenta.

Esta situación va ligada al inicio de la extensión tumoral más allá de los límites del riñón, y en algunos casos se asocia a un desbordamiento objetivo de la neoplasia fuera de los límites del parénquima, condicionando un estadio superior.

Aunque las curvas de supervivencia no son muy diferentes en su trazado, si observamos el grosor de las mismas en los primeros cinco años, podremos comprobar que la

situación no es tan parecida, existiendo una mayor frecuencia de progresiones de forma proporcional, en los casos en los que sí está presente la invasión microscópica de la cápsula.

Esto se refleja en la **existencia de un notable mayor riesgo de progresión tumoral tras el tratamiento inicial, de aquellas neoplasias con afectación de la cápsula renal en el momento de su exéresis (p: 0,018)**, (Gráfico 38, Tabla 83).

La **invasión tumoral microscópica de la vía urinaria**, realmente constituye otra forma en la que el tumor desborda los límites establecidos del parénquima renal. Sin embargo, ninguna clasificación anatomopatológica ni de estadificación, tiene en cuenta esta variable a la hora de asignar un peor pronóstico tumoral a los casos en los que esta situación se pone de manifiesto.

En nuestro estudio, sólo el 5,1% de los pacientes presentaban la citada invasión, y sin embargo, dentro de este grupo la incidencia de progresiones, siendo estas además de una manera temprana, hace que la curva de supervivencia originada por esta variable no necesite ser explicada (Gráfico 39, Tabla 84).

Según los datos de nuestro estudio, existe un mayor riesgo de progresión en aquellas neoplasias, en las que en el análisis posquirúrgico de la pieza, se identifica invasión, aunque sea microscópica, de la vía urinaria (p: 0,000).

¿Sobrepasar la barrera de la vía urinaria lleva implícito que el tumor ha sobrepasado ya otras barreras que han permitido su metastatización microscópica a distancia antes del tratamiento quirúrgico? ¿La invasión de la vía urinaria y de la cápsula renal podría ser lo mismo, con la salvedad de la distinta orientación espacial en el crecimiento tumoral? Realmente desconocemos cuales pueden ser los motivos de esta tendencia pero lo cierto es que en el test empleado queda claramente reflejada.

A lo largo de la exposición de todo este trabajo se han comentado como además del crecimiento directo de la neoplasia con invasión de estructuras vecinas, la diseminación por vía linfática y hematógena son las vías de las que el tumor se vale para metastatizar en los diferentes órganos de la economía.

Por este motivo es lógico pensar que la demostración en el estudio anatomopatológico, de la **invasión de estructuras vasculares o linfáticas** por células tumorales, debería

guardar relación con una mayor incidencia de enfermedades diseminadas al cabo del tiempo.

Por otra parte, es posible pensar, que la no demostración en los cortes anatomopatológicos estudiados, de las diferentes piezas quirúrgicas, de estas invasiones, no son garantía segura de que alguna célula tumoral haya podido pasar ya al torrente sanguíneo general o a las primeras estaciones de drenaje linfático.

De modo opuesto, la demostración de células neoplásicas en el interior de los capilares linfáticos o venosos, podría no estar relacionado con la teórica “suelta” celular al torrente circulatorio o linfático, en ese preciso momento, no habiendo dado tiempo a su progresión.

Otro factor a tener en cuenta, es el carácter inmuno - sensible que presenta este tipo de neoplasia, hecho en el que se fundamentan los tratamientos adyuvantes con inmunoterapia y los fenómenos evolutivos de este tipo de tumores, como las regresiones espontáneas totales o parciales de focos metastáticos o incluso de las neoplasias primarias renales, o como los periodos amplios de latencia tumoral con ausencia de crecimiento local o a distancia.

Quizás un paso moderado de células neoplásicas al torrente circulatorio o al sistema de drenaje linfático, y en determinados sujetos, pueda ser, “contrarrestado”, “controlado” y “anulado” por el sistema inmunológico, que impide que dichas células progresen, se diseminen y crezcan a distancia.

Para finalizar, sólo en un 6,6% de los casos se ha demostrado invasión vascular microscópica, y sólo en un 5,1% se ha descrito la invasión linfática microscópica.

Con todas estas salvedades, debemos decir que **las curvas de supervivencia de nuestra serie no muestran diferencias significativas en cuanto a términos de progresión posquirúrgica, entre las categorías de las variables de la invasión vascular microscópica (p: 0,072) e invasión linfática microscópica (p: 0,631),** (Gráfico 40, Gráfico 41, Tabla 85, Tabla 86).

La última variable anatomopatológica estudiada en términos de supervivencia libre de progresión, es la **presencia de necrosis tumoral** en el estudio de la pieza tumoral. Esta variable ha sido ya ampliamente comentada en términos de incidencia, diagnóstico,

falsos positivos y negativos, y su relación, al menos en principio, con una mayor indiferenciación tumoral, y no vamos a insistir mucho más en ello.

A la vista de nuestros datos, **no existen diferencias notables entre la presencia o no de necrosis tumoral en el análisis de la pieza quirúrgica, en cuanto a términos de progresión posterior se refiere (p:0,608), (Gráfico 42, Tabla 87).**

Como resumen, diremos que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto ha términos de supervivencia libre de progresión, según el estudio de Kaplan – Meyer y el Log- Rank Test, en las siguientes variables:

- ✦ **Edad por grupos, en la categoría de 50 – 60 años en relación a la categoría de 60 -70 años.**
- ✦ **Edad dicotómica con punto de corte en los 55 años.**
- ✦ **Afectación tumoral bilateral en relación con la afectación izquierda o derecha única.**
- ✦ **Tamaño tumoral en la categoría <4 cm. frente a la de > 10 cm.**
- ✦ **Tamaño tumoral como variable dicotómica con punto de corte en 6,5 cm.**
- ✦ **Estadio tumoral T1a, T1b y T2 con respecto al estadio T3b.**
- ✦ **Patrón celular sarcomatoide con respecto al resto de patrones celulares.**
- ✦ **Invasión de la cápsula renal.**
- ✦ **Invasión microscópica de la vía urinaria.**

16.2 REGRESIÓN UNIVARIANTE DE COX

El estudio con regresión univariante de Cox de nuestras variables, como ya se ha explicado previamente, cumple una función de rastreo, para identificar qué variables tienen una mayor capacidad predictiva de la progresión.

La regresión de Cox lo que hace es ver cómo evoluciona en el tiempo nuestra variable resultado, que es la supervivencia libre de progresión, en relación con cada una de las variables de que disponemos, pudiendo establecer un riesgo y su intervalo de confianza para cada una de las mismas.

En nuestro estudio ya se ha expresado en el apartado resultados, qué variables presentaban una significación estadística por lo que no vamos a insistir (Tabla 88).

Puntualizamos aquí, cómo, variables consideradas “clásicas” en la estadificación y pronóstico del CCR, y tenidas en cuenta en modelos predictivos elaborados previamente, no han mostrado significación estadística en nuestro modelo.

Así el tipo celular, es tenido en cuenta por Kattan²⁷¹, en su primer modelo de 2001, con la salvedad de que el no incluía dentro del mismo los casos con patrón sarcomatoide, por considerarlos escasos en número y por su comportamiento claramente más agresivo y diferenciado que el resto de tumoraciones. En nuestro caso, el estudio univariante descartaba por completo el tipo celular como variable predictiva (p: 0,11), aunque el estudio de esta variable nos mostraba que el patrón sarcomatoide sí que tenía un peso específico importante. El hecho de que nuestro número de casos sea limitado, lo que nos ha hecho intentar conservar el máximo de pacientes, y que el patrón sarcomatoide no deja de ser un tipo de CCR que podemos perfectamente tener en nuestras consultas, nos llevó a reconsiderar el tema, y conformar de nuevo la variable con vistas a la posterior génesis del modelo, obteniendo una significación estadística clara si comparábamos el tipo sarcomatoide con el conjunto de categorías de la variable “tipo celular”.

Del mismo modo, el grado tumoral es considerado por Kattan en su modelo inicial, y en otro elaborado posteriormente en 2005, donde se centra únicamente en la variedad de células claras²⁷⁷. Ya hemos hablado a lo largo de este trabajo de los problemas que presenta la gradación de Fuhrman, en cuanto a su gran subjetividad y las diferencias interobservador que se generan, así como la falta de acuerdos establecidos acerca de la asignación del grado en casos no claros, o los problemas de conservación de los nucleolos en las preparaciones que en ocasiones dificultan esta gradación. En nuestra serie no disponemos de la información del grado tumoral en un 10,2% de los pacientes, además, dicha variable no ha presentado, ni en las curvas de supervivencia de Kaplan – Meyer, ni en este estudio univariante, significación estadística, por lo que se ha descartado como variable predictiva en la elaboración del modelo.

Sin embargo hay más autores que proponen modelos predictivos donde la gradación de Furhman no sólo está presente, sino que juega un papel decisivo²⁷⁸.

Llama no obstante la atención como Kattan, al igual que nosotros, tiene un 10,56% de casos, en su nomograma para el CCR de células claras, en los que no dispone de la información sobre el grado tumoral, y sin embargo, esta variable presenta un peso específico muy importante en su modelo. ¿Será más certera la asignación de grados en otras series, guardando una correlación más férrea con la progresión tumoral?, ¿o más bien se relacionará con la distribución de los distintos grados en la serie?, ya que el porcentaje de grados II es inferior en la serie de Kattan, siendo claramente superior el porcentaje de grados I y III en su serie con respecto a la nuestra, contando además con un 3,57 % de grados IV, de los cuales nosotros carecemos²⁷⁷.

El tamaño tumoral es considerado por Kattan como una variable continua en su modelo. En nuestra serie hicimos una primera estratificación de la variable en cuatro categorías, “emulando” en parte al TNM, y de esta manera sólo resultaba significativa la categoría correspondiente a las tumoraciones mayores de 10 cm., no extendiendo una significación global de la variable en términos de predicción (Tabla 88).

No obstante, y como quedó explicado en la introducción, en el apartado de evolución del sistema TNM, el tamaño tumoral ha sido un motivo de controversia en

dicha evolución. Hemos visto cómo se han propuesto distintos puntos de corte para separar los estadios tumorales y hacerlos discriminatorios, y aún hoy en día sigue habiendo desacuerdos al respecto.

Así, hay estudios que proponen que a partir de los 3 cm. de diámetro tumoral, aumentan de forma importante los parámetros negativos en cuanto al pronóstico²⁷⁹, y que el estadio T2 debería ser subclasificado en dos categorías (pT2a y pT2b) en virtud del tamaño, con un punto de corte en 10 cm., ó en 11 cm., según los estudios, a partir del cual el riesgo de muerte por CCR aumenta considerablemente^{280,281}.

Otros estudios afirman que el tamaño tumoral no puede ser considerado como predictor del tipo tumoral, su grado y estadio²⁸², aunque los tumores mayores suelen asociarse con grados y estadios más altos y con más sintomatología, mientras que otros propugnan que el tamaño tumoral aumenta de forma significativa la predicción del comportamiento tumoral en términos de progresión y supervivencia cáncer específica, en aquellos modelos que incluyen la variable²⁸³.

Esta falta de consenso, en parte, y sólo en parte, podría estar favorecida por los sistemas de medida, ya que en algunas series utilizan las dimensiones establecidas por las pruebas de imagen (TAC y RNM), y en otras, las medidas que el patólogo otorga a la pieza quirúrgica, (que son más exactas y que en ocasiones presentan importantes discrepancias con las primeras), y en parte a que algunas series incluyen procesos que ya presenta afectación linfática o metastásica en el momento del diagnóstico, por lo que es difícil determinar qué parte del pronóstico está directamente relacionado con el tamaño tumoral.

Ante tanta discrepancia, y dado que nuestra variable no presentaba significación estadística tratada en cuatro categorías, decidimos tratarla como variable dicotómica y buscar si la regresión de Cox era capaz de mostrarnos un punto de corte de tamaño tumoral que estableciera una clara diferencia en cuanto a predicción de la progresión.

Dicho punto de corte ha quedado establecido en 6,5 cm. Revisando la literatura, y de forma íntimamente relacionada con el TNM, podemos ver que no somos los primeros en establecer un punto de corte distinto al establecido por la estadificación actual. Así, Ficarra^{284,285}, establece un punto de corte de 5,5 cm. en las tumoraciones órgano

- confinadas, es decir estados T1 y T2, como predictor de la supervivencia cáncer específica, por lo que la división entre estos dos estadios quedaría en 5,5 cm. en vez de los 7 cm. actuales para este autor.

Ya Wunderlich²⁸⁶ en 2004, abogaba por bajar el punto de corte entre los estadios T1 y T2 a 3,5 cm. para aumentar la capacidad discriminadora del sistema TNM.

Del mismo modo Kuczyk²⁸⁷ tras obtener en el estudio univariante el punto de corte de 4 cm. como válido en cuanto a capacidad predictiva, separando los estadios pT1a y pT1b actuales, estableció en el estudio multivariante los 5 cm. como punto de corte ideal, con un riesgo relativo de muerte cáncer específica 2,93 veces superior en los pacientes con tumoraciones superiores a 5 cm.

A tenor del conocimiento de todos estos datos, deberíamos preguntarnos si debería ser nuevamente revisado y reestructurado el TNM de 2002.

Siguiendo la línea abierta en cuanto al TNM, y recordando que sólo estamos utilizando la “T” de dicha clasificación, ya que ninguno de nuestros casos partía de entrada con afectación ganglionar ni con metástasis a distancia, comentaremos que el estudio univariante de esta variable sí que resultaba válido desde un punto de vista predictivo, existiendo, por ejemplo, un riesgo más de 7 veces superior de progresión en el estadio T3b que en el T1a. Sin embargo, y como veremos al hablar más profundamente del modelo, cuando esta variable la quisimos utilizar, al tratarse de una variable clásica, dentro del modelo predictivo, su rendimiento disminuía bastante, e incluso era rechazada por el modelo en conjunción con determinadas variables, entre ellas el tamaño tumoral.

Parece ser, que lo que esta variable aportaba en cuanto a predicción en relación a los primeros estadios, dependientes únicamente del tamaño tumoral, quedaba mejor definida precisamente por el estudio dicotómico del tamaño tumoral con el punto de corte en 6,5 cm.

No obstante no nos resignamos a perder la información que a partir del estadio T3a, que ya no depende del tamaño tumoral, podía aportarnos. Por este motivo llevamos a cabo una recodificación de la variable y vimos qué pasaría si enfrentáramos al estadio T1 y al T2 conjuntamente con el estado T3a y el estadio T3b

respectivamente. Obtuvimos, no sólo una significación estadística relevante, sino un mayor rendimiento del modelo, y pudimos conservar la variable dentro del mismo, Esta situación parece que viene a reafirmar el supuesto con el que hemos iniciado este razonamiento (Tabla 88).

Insistiendo en el apartado tamaño tumoral – clasificación TNM, añadir que son varios trabajos los que abogan por una revisión del sistema de estadificación, debido a las implicaciones pronósticas demostradas en estas investigaciones. Así, Siemer²⁸⁸ propone una revisión del estado T3a, estableciendo que dicho estadio constituye factor significativo de forma independiente en la supervivencia cáncer específica, pero con la salvedad de que dicho estadio debe quedar acotado únicamente a la afectación de la grasa perirrenal, mientras que la afectación directa de la glándula adrenal debería reclasificarse como estadio T4²⁸⁹.

En nuestro caso el estadio T3a supone 2,3 veces más riesgo de progresión tumoral (0,81 – 6,47) I.C.: 95% que el conjunto de estadios T1 y T2.

De las variables que el estudio univariante consideró significativas, ha habido algunas en las que no hemos considerado su utilización. Así, el tipo de cirugía y la localización tumoral al diagnóstico parece que llevaban su significación de pronóstico negativo asociada a las afectaciones bilaterales, aspecto, por otra parte, no confirmado en la literatura revisada, de manera que si retiráramos los casos de afectación bilateral, la significación estadística de estas dos variables no daba tanto rendimiento.

Por otro lado, la invasión de la vía urinaria, es un factor que no es tenido en cuenta por ningún sistema de clasificación, y en la literatura revisada, no sólo sobre modelos estadísticos de progresión, sino de identificación de factores pronósticos en el CCR, tampoco se hace referencia a ella como factor condicionante de progresión.

Nosotros pensamos que cuando una masa renal desborda el parénquima y crece proyectándose dentro de la vía urinaria, realmente este sobrepasando otra de las “barreras”, que teóricamente se oponen a su progresión. Así el TNM establece una categoría propia a la invasión de la cápsula renal (T3a), ó a la invasión de la vena renal (T3b), pero no tiene en cuenta la implicación que puede tener desbordar la separación de la vía urinaria.

Múltiples son los artículos que han ido sugiriendo y demostrando las implicaciones de la afectación microscópica linfática, o vascular, o la presencia de necrosis etc. pero en ningún caso se contempla si el crecimiento dentro de la vía urinaria de las masas renales lleva asociado un peor pronóstico, y no sólo una posible manifestación clínica en forma de hematuria, que nos puede ayudar al diagnóstico.

En nuestro caso, tanto las curvas de Kaplan – Meyer, como este estudio univariante, han demostrado que esta invasión de la vía urinaria tiene una implicación significativa en el pronóstico, en cuanto a progresión tumoral se refiere (Gráfico 39, Tabla 84, Tabla 88)

Par finalizar el comentario sobre el estudio univariante, hacer notar como el hábito tabáquico es una variable que en el estudio univariante se quedaba muy próxima de la significación estadística pero sin alcanzarla y no obstante junto al resto de las variables aumenta su rendimiento, existiendo un riesgo 2,84 veces superior (1,27 - 6,32) I.C.:95%, de progresión en los fumadores.

Tras estos comentarios sobre el estudio univariante, pasamos a comentar las características del modelo multivariante generado.

16.3 REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE COX. MODELO PREDICTIVO Y NOMOGRAMA

El fin último del estudio era generar un modelo predictivo de progresión para pacientes afectos de CCR intervenidos quirúrgicamente, sin signos de afectación ganglionar ni metástasis a distancia, previos al tratamiento, y sin signos de enfermedad residual tras el mismo.

El modelo ha sido generado gracias a la regresión multivariante de Cox, o de riesgos proporcionales, donde se calcula la capacidad de un conjunto de variables, de poder asignar a un determinado paciente el riesgo de, en nuestro caso, presentar una progresión de su enfermedad a lo largo del tiempo, y de poder diferenciar a ese paciente de otros pacientes, con riesgos diferentes, en virtud de los valores de las variables que presentan.

La regresión de Cox se fundamenta en que el riesgo asignado a cada variable se mantiene con la misma proporción a lo largo del tiempo, de ahí el nombre de modelo de riesgos proporcionales. Sin embargo, cuando alguna de las variables depende directamente del tiempo, situación que no ocurre con las nuestras, dicha suposición no se cumple, no siendo aplicable la regresión. Por ese motivo, la primera validación que se realiza del modelo, como se ha expresado en el apartado resultados, es un test de proporcionalidad que nos asegure esta condición (Tabla 90).

El modelo generado, además de cumplir unas características de validez, desde un punto de vista matemático, y por supuesto, estar constituido por variables que presenten significación estadística, o gran interés clínico (a pesar de tener una significación menor), debe cumplir una función práctica. De nada nos serviría elaborar un modelo, con el fin de generalizar su uso diario en la práctica asistencial, que estuviera constituido por variables difícilmente reproducibles, o que no se pudieran obtener de forma estandarizada y sencilla en la práctica habitual.

De hecho, son varios los autores que propugnan la utilización de marcadores tumorales de CCR, para predecir recidivas y supervivencias cáncer específicas²⁹⁰, habiéndose elaborado nomogramas basados únicamente en marcadores tumorales²⁹⁰.

Otros autores hablan de que la incorporación a los modelos de predicción del resultado de marcadores como la proteína p53, la vimentina, la gelsolina, la anhidrasa carbónica

metastásica, o la PTEN (phosphatase and tensin homolog), mejoran considerablemente la capacidad predictiva de los modelos que se construyen únicamente sobre variables clínicas y anatomopatológicas^{289, 291}.

Por otro lado, determinados autores como el propio Kattan, creador del primer modelo predictivo en progresión del CCR y su correspondiente nomograma, referencia mundial en el tema, advierten que hay que ser cautos a la hora de incorporar nuevos marcadores, ya que en ocasiones, lo único que hacen es sustituir a los ya existentes, no mejorando la capacidad de discriminación del modelo²⁹².

Sin embargo, en nuestro medio, en la mayor parte de los hospitales, no se realiza una determinación por sistema de la expresión de estos marcadores proteicos, por resultar de entrada caro y complicado, por lo que no tiene mucho sentido generar un modelo que luego no va ser reproducible.

Por otro lado, nuestro estudio es retrospectivo, por lo que en la mayoría de los casos, dichos marcadores proteicos, no sólo no habían sido determinados, sino que no lo podrían haber sido, ya que no estaban ni siquiera descritos.

Sin embargo esto no quiere decir que en un futuro, la incorporación de estos marcadores a la práctica asistencial diaria pueda hacer posible su generalización y su inclusión en modelos predictivos.

Como ha quedado recogido en el apartado de resultados, nuestro modelo ha quedado compuesto por variables que han demostrado presentar significación estadística de forma independiente en el estudio univariante, pero también por alguna que ha incrementado el rendimiento al ser incluida en el modelo.

La incorporación de variables se ha realizado por pasos, rechazando a aquellas que no mejoraban el modelo, o las que empeoraban con su presencia la capacidad predictiva del mismo.

Durante todo el proceso se han originado distintas combinaciones de variables, dando lugar a distintos modelos, que hemos ido descartando atendiendo a factores matemáticos de validación, pero también a factores clínicos que hicieran viable su utilización.

La importancia de poseer un modelo como herramienta predictiva queda explicado con el siguiente ejemplo: en una carrera de coches nosotros, atendiendo a la trayectoria profesional del piloto, podríamos apostar por la victoria.

Teniendo en cuenta esta única variable, podríamos acertar en nuestra predicción, sin embargo tendríamos muchas más posibilidades de establecer un pronóstico válido si conociéramos si los reglajes del motor son los correctos o no, si la presión de los neumáticos es o no la correcta, si el circuito se adapta a las características del coche o si por el contrario no lo hace, y así sucesivamente. Cuanta más información “significativa” tuviéramos a nuestra disposición, más certeros seríamos a la hora de establecer nuestro resultado.

Así, las curvas de supervivencia que hemos realizado y el estudio univariante para cada una de la variables, nos han identificado qué variables deben ser tenidas en cuenta para el pronóstico final, pero va a ser el modelo multivariante el que nos va a permitir conocer a los pacientes con mayor riesgo de progresión de su enfermedad.

Lo ideal sería contar con el mayor número de variables posibles, pero lógicamente la significación estadística y la correlación entre las variables son los que van a determinar finalmente cuántas y que variables pueden ser incluidas en el modelo.

A continuación vamos a realizar un comentario sobre las variables que han quedado definitivamente incluidas en el modelo, que volvemos a reproducir en la Tabla 97, bajo estas líneas.

En primer lugar el **hábito tabáquico**, que en un principio se quedaba muy cerca de la significación estadística en el estudio univariante, ha demostrado ser una variable importante en el modelo, habiéndose incrementado su significación predictiva en la asociación con el resto de variables del mismo.

De hecho se ha determinado un riesgo de progresión 2,84 veces superior (I.C. 95%: 1,27 -6,32), en los pacientes fumadores que en los pacientes no fumadores. Esta variable es muy fácil de recoger en la entrevista clínica rutinaria y ya ha sido empleada en la confección de nomogramas de CCR²⁹³, lo que reafirma su inclusión en nuestro modelo.

Tabla 97: Estudio analítico multivariante. Regresión de Cox.				
Modelo predictivo				
VARIABLES	P GLOBAL	p	O.R.	I.C. 95%
HÁBITO TABÁQUICO / NO SÍ	0,0108		2,84	1,27 - 6,32
TNM / T1a-b, T2				
T3a	0,0035	0,1162	2,30	0,81 - 6,47
T3b		0,0014	6,71	2,09 - 21,53
PATRÓN SARCOMATOIDE / NO SÍ	0,0112		7,74	1,59 - 37 ,52
HEMATURIA/NO SÍ	0,0108		2,75	1,26 - 5,99
TAMAÑO TUMORAL/≤6,5cm. >6,5cm.	0,0268		2,39	1,10 - 5,16
EDAD /≤55 años >55 años	0,0329		3,11	1,09 - 8,82

Siempre resulta difícil incluir al tabaco como agente causal o favorecedor en cualquier patología, sobre todo de cara a la opinión pública, pero son de sobra conocidas las implicaciones del mismo en múltiples procesos oncológicos, y los múltiples agentes carcinogénicos presentes en el tabaco, y por otra parte, una de las variables que estaba presente en la mayor parte de los modelos, como factor pronóstico, y no causal, era esta, lo que no deja duda de su implicación pronóstica.

El valor de “T” del TNM es la siguiente variable incluida en el modelo. En el apartado de regresión univariante hemos hablado en profundidad de ella.

Hoy por hoy, el urólogo general dispone como herramienta fundamental de clasificación de los CCR la clasificación del TNM, con la que se realiza una selección de que casos llevan asociado por regla general un mal pronóstico. Por este motivo creemos que era importante mantener a toda costa esta variable dentro del modelo. No obstante ya hemos explicado cómo hemos tenido que agruparla para aumentar su rendimiento, agrupando

los estadios T1 y T2 y compararlos con los estadios T3a ó T3b. Aunque no se ha comentado en el análisis univariante, el único caso T4 que teníamos en la serie, se ha desechado.

Estas modificaciones de las variables no pretenden de ninguna manera ajustar el modelo a nuestro gusto para conseguir algo “estético”, sino que se fundamentan en todo momento en la consecución de un mayor rendimiento del mismo.

De hecho el propio Kattan ²⁷¹ en su nomograma inicial, deja ya claro en la selección de pacientes que descarta para su estudio a todos aquellos con estadio T4, lo que tiene como justificación, que él, al igual que nosotros, buscaba en su modelo la predicción de recurrencia en pacientes teóricamente “limpios” de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico, cosa que difícilmente puede asegurarse en un estadio T4.

Y no sólo eso, sino que también descarta las neoplasias con un grado de Fuhrman 4, no especificando en su artículo la causa, se sobreentiende que por número reducido de casos, pero seguramente llevará implícito el comportamiento funesto de las neoplasias tan indiferenciadas.

A pesar de esas modificaciones, el propio Kattan se ve obligado en su discusión a explicar los resultados obtenidos en cuanto a la variable TNM, explicando que la ha incluido en su modelo a pesar de no ser estadísticamente significativa, ya que conseguía mejorar el rendimiento del mismo, al igual que nos ocurría a nosotros con el hábito tabáquico.

Además llama la atención cómo en su nomograma el estadio T3a tiene mejor pronóstico que el T1 (el cual no separa en sus dos categorías), cuando en algunas publicaciones dicho estadio se presenta como factor significativo en la predicción en los estudios univariantes y multivariantes²⁸⁸.

El mismo problema se encuentra en la elaboración del nomograma específico para la variedad de células claras, donde el estadio tumoral le supone un verdadero quebradero de cabeza, ya que dicha variable no presentaba suficiente significación estadística en el estudio univariante, pero sí que mejoraba el modelo cuando era incluida en el estudio multivariante. Contemplando su nomograma podemos ver como el estadio T3a tiene menor riesgo de recurrencia que el T1b, mientras que el estadio T2 y el T3b, son equiparables en cuanto al riesgo de recurrencia.

Por estos motivos creemos que la agrupación, por otra parte aceptable y lícita de la variable TNM que hemos realizado en nuestro estudio, nos permite utilizar dicha

variable como predictiva, saber que presenta una significación estadística importante tanto en el estudio univariante como en el multivariante, quedando reflejado en el modelo de una forma lógica, de manera que presentan mayor riesgo de progresión los estadios T3a y T3b que la asociación de T1 – T2 (órgano – confinación versus extensión extraparenquimatosa)

El siguiente punto de nuestro modelo es el **tamaño tumoral**, que también ha sido comentado en el estudio univariante.

La diferencia de nuestro modelo con el que estamos tomando de referencia, el de Kattan, es que utiliza la variable de forma continua, no estableciendo grupos de tamaño, ni puntos de corte, por lo que teóricamente cada tamaño tumoral discreto tiene su puntuación de riesgo.

Por otra parte, aunque en su primer nomograma no queda claro, en el que elabora para el CCR únicamente de células claras, utiliza la medición del TAC para asignar el tamaño tumoral.

Por nuestra parte, creemos que es más fiable la medida del espécimen quirúrgico, que está sometido a menos variaciones y artefactos que las medidas por pruebas de imagen. Además, a este respecto hay que tener en cuenta dos cosas: en primer lugar, salvo que se le especifique, el radiólogo, realiza la medición aproximada, no de forma exhaustiva, ya que para plantear un tratamiento quirúrgico la cosa no cambia mucho si el tumor mide 6 ó 7 cm., y en segundo lugar, en algunas ocasiones de la práctica diaria, el tratamiento quirúrgico no siempre se realiza de una manera “instantánea” al diagnóstico, y es habitual encontrarse discrepancias en el tamaño tumoral esperado, bien por crecimientos del mismo, o bien por regresiones debido a necrosis tumorales etc.

Nosotros, en un primer momento llevamos a cabo una estratificación de la variable en grupos de tamaño, siguiendo en un principio las directrices del TNM, (< 4cm., 4 -7 cm., 7 -10 cm. y >10 cm.), con ella no conseguíamos que la variable fuera significativa ni en el cálculo de las curvas de supervivencia de Kaplan – Meyer, ni el estudio univariante (Gráfico 32, Tabla 77, Tabla 88).

Por este motivo, y dado que la información que podía aportarnos el tamaño tumoral no quedaba reflejada en la agrupación del TNM que habíamos realizado, y la constancia en los artículos revisados de la tendencia a buscar un punto de corte de tamaño tumoral que

fuera significativo en la predicción de progresión, nos vimos en la obligación de reorganizar la variable.

Por este motivo decidimos convertirla en variable dicotómica y buscar el punto de corte que tuviera mayor capacidad discriminadora. Dicho punto de corte lo obtuvimos en los 6,5 cm. de diámetro máximo tumoral, que se encuentra por debajo del valor de 7 cm., que separa en la actualidad el estadio T1 y el T2, pero por encima de los 5 y 5,5 cm. que proponen algunos autores como hemos comentado ya en el análisis univariante^{284, 285}.

Con este enfoque de la variable conseguimos, no solo que la misma adquiriera la significación necesaria para ser incluida en el modelo, sino que también potenció la significación del TNM, y siguió poniendo de manifiesto la necesidad de una reconsideración del sistema actual de TNM.

El tipo tumoral es la siguiente variable incluida en el modelo. Cuando iniciamos su estudio en la estadística descriptiva, nos pareció difícil poder extraer conclusiones importantes, entre otras cosas porque el patrón de células claras constituía el 87,6% de los casos, mientras que el segundo en frecuencia era el papilar con el 8,7% de los casos, siendo el cromóforo y el sarcomatoide un 2,6 y un 1,5% de la serie respectivamente. Además, dentro del grupo cromóforo no se había producido ninguna progresión tumoral. Sin embargo al realizar las curvas de supervivencia, vimos como las tumoraciones que presentaban un patrón sarcomatoide, y debido a su clara mala evolución, presentaban una significación estadística claramente llamativa en relación al resto de los patrones.

No obstante al realizar el estudio univariante no conseguimos obtener el rendimiento que esperábamos de la variable.

Teníamos varias opciones, la primera de ellas era rechazar la variable y no utilizarla en la génesis del modelo, lo que supone admitir que el tipo de CCR no nos servía para predecir su comportamiento. Algo similar es lo que realizó Lane²⁹³ ayudado por Kattan en la elaboración de un nomograma para determinar qué tumoraciones de < 7 cm. podían ser asignadas a un grupo de bajo, intermedio o alto riesgo de agresividad, con un éxito reducido, por cierto.

La segunda opción es la utilizada por Kattan en su primer modelo de 2001²⁷¹, que es no considerar la categoría “sarcomatoide o indiferenciado” dentro de la variable por dos motivos: reducido número de casos y comportamiento especialmente agresivo y

diferenciado del resto de CCR, lo que le convierte en mal compañero de viaje para establecer predicciones.

La tercera opción es la utilizada por Kattan en su segundo modelo de 2005²⁷⁷, generar un modelo predictivo exclusivo para la variedad de células claras, ya que supone casi el 90% de los CCR, y va a constituir el grueso de los pacientes a los que vamos a tener que dar una predicción de recidiva. Esto implica que al paciente que entre en nuestra consulta postoperatoria con el diagnóstico de un CCR papilar o cromóforo, nos tendremos que limitar a decirle que si tuviera un CCR de células claras su probabilidad de estar curado es “X”, pero que en su caso será un poco más alta, y cuando entre un paciente afecto de una variedad sarcomatoide nos tendremos que limitar a decirle que tiene una neoplasia muy agresiva y que su pronóstico es infausto en la mayor parte de los casos.

Nosotros, nuevamente decidimos reorganizar la variable para poderle sacar el máximo rendimiento. Considerando que es un hecho probado que las variedades papilar y cromófora presentan un comportamiento más “benigno” que la variedad de células claras, pensamos que a la hora de establecer un pronóstico, el presentar una de estas variedades, cuando menos, no iba a modificar el resultado obtenido si el caso fuera de células claras, es decir el pronóstico no iba a ser peor.

Por otra parte, la variedad de células claras constituye casi el 90% de las neoplasias en todas las series revisadas, incluida la nuestra, por lo que no resulta descabellado dejar la predicción de progresión en manos del resto de las variables, ya que casi todas las neoplasias van a ser de células claras, y las que no lo sean, teóricamente van a tener un pronóstico mejor. Sin embargo, el presentar el factor “patrón sarcomatoide” tiene una repercusión muy importante en cuanto a frecuencia de recidiva y progresión tumoral. Por este motivo decidimos plantear la variable tipo tumoral, como dicotómica con dos categorías, presencia de patrón sarcomatoide o ausencia del mismo, con lo que obtuvimos una significación estadística de la variable y un buen funcionamiento dentro del modelo.

La presencia de hematuria como síntoma al diagnóstico de la enfermedad, es la siguiente variable incluida en el modelo.

Pattard²⁹⁴, estableció en un estudio multi- institucional que era posible establecer una graduación de la sintomatología de los pacientes afectados de CCR, con fines predictivos, separando a los pacientes en tres grupos: los que no presentan ningún tipo de síntomas (incidentalomas), los que presentan sintomatología local y los que presentan síntomas sistémicos o generales.

Kattan años antes, en su nomograma inicial, quizás de una forma intuitiva, ya realizó esa clasificación, incluyendo en su nomograma la variable síntomas como predictiva²⁷¹. Es lógico pensar que aquellos pacientes son síntomas generales en forma de anorexia, pérdida de peso, astenia, como cortejo se un síndrome paraneoplásico, sean pacientes con tumoraciones de tiempo de evolución, con un carácter agresivo y con posible extensión a distancia aunque no sea detectable, mientras que aquellos casos de hallazgo incidental, suelen corresponder a tumoraciones de pequeño tamaño, con poco tiempo de evolución y en adición, con menores probabilidades de encontrarse diseminadas. Lógicamente esto no siempre es así. De hecho en el nomograma de Kattan, los casos incidentales y los que presentan síntomas locales no presentan diferencias en términos de predicción²⁷¹.

Por otro lado, pensamos que no tiene la misma implicación la presencia de una hematuria macroscópica en el inicio de la enfermedad, que la existencia de una masa lumbar palpable. La hematuria va a ser hematuria siempre, pero una tumoración de 6 cm. en valva anterior del polo inferior del riñón derecho, en una mujer de 50 Kg., puede ser palpable, mientras que la misma tumoración en polo superior de un varón de 96 Kg. pasa totalmente desapercibida.

Del mismo modo, no es lo mismo un dolor lumbar motivado por la invasión tumoral del músculo psoas (estadio T4), que el motivado por la obstrucción de la vía urinaria por un coágulo secundario a nuestra hematuria.

Por este motivo decidimos analizar por separado los diagnósticos incidentales, los distintos síntomas locales, y el síndrome paraneoplásico (este último de forma global). En las curvas de supervivencia no obtuvimos significación de ninguna de las categorías, sin embargo el estudio univariante encontró implicación pronóstica en la presencia de hematuria y de masa lumbar palpable en el momento del diagnóstico.

Extrapolando estos resultados al modelo, vimos que la variable que recogía el apartado de sintomatología, que mejor se comportaba en presencia del resto de variables, era la presencia de hematuria en el momento del diagnóstico.

Lane²⁹³, en los dos nomogramas que junto a otros autores, entre ellos Kattan, elabora para determinar el comportamiento esperable de las masas renales de < 7 cm., modifica la variable, aproximándose a nuestra situación, considerando únicamente la presencia de síntomas locales en el momento del diagnóstico o no.

Prescindir de la sintomatología sistémica, y el hecho de que en nuestro estudio no haya tenido la representación esperada, puede estar motivado por la baja incidencia, ya que en principio trabajamos con casos potencialmente curables y sin signos de extensión a distancia, menos dados a presentar esta sintomatología.

Finalmente, la última variable considerada en nuestro modelo, es la **edad de los pacientes en el momento del tratamiento** de su proceso neoplásico.

Sabemos que el CCR tiene un pico de máxima incidencia en la sexta década de la vida, encontrándose más del 80 % de los casos en el intervalo entre los 40 y los 70 años, pero sin embargo puede manifestarse a cualquier edad, incluso en la infantil.

En un principio tratamos la variable dividiendo a los pacientes en cuatro categorías de edad: ≤ 50 años, entre 50 y 60 años, entre 60 y 70 años y >70 años, haciendo coincidir las categorías centrales con las décadas de mayor incidencia. Dicha clasificación era la que mejor distribuía inicialmente la muestra.

Tras la elaboración de las curvas de supervivencia comprobamos que sólo existían diferencias significativas al comparar la variable de $>$ de 60 -70 años en relación al grupo de 50 a 60 años.

Tras revisar las publicaciones sobre factores pronósticos en el CCR, así como los textos de referencia, nadie realiza una alusión directa a la edad como factor influyente en el comportamiento del CCR. Todos parecen “pasar un poco de puntillas” sobre el tema, de manera que en el material y métodos de las publicaciones, se hace referencia al rango de edad de los pacientes, incluso en algunos se tiene en cuenta subdivisiones por edades a la hora de mostrar la descripción de la serie, pero luego no la utilizan ni en el análisis con curvas de supervivencia ni en la regresión univariante ni la multivariante.

Debemos volver nuevamente a compararnos con los nomogramas iniciales, donde Kattan tampoco tiene en cuenta esta variable en sus dos primeros nomogramas (el general y el centrado únicamente en la variedad de células claras), mientras que sí que la utiliza en su colaboración con Lane²⁹³ en la elaboración de modelos para predecir el

comportamiento de masas renales de <7 cm. En ambos casos trata la variable de forma continua; en un primer nomograma estratificada por sexos, y en un segundo nomograma de forma aislada. Dichos nomogramas no resultaron ser muy válidos por el bajo índice de concordancia.

Nos tocaba nuevamente “improvisar” la forma de utilizar dicha variable, y ver si podría ser productiva.

Al igual que habíamos realizado con el tamaño tumoral se nos ocurrió buscar un punto de corte de edad, a partir del cual pudiera incrementarse el riesgo de progresión tumoral. Dicho punto de corte lo obtuvimos en 55 años, de manera que los pacientes mayores de esa edad en el momento del tratamiento, presentaban 3,11 más riesgo de progresar (I.C. 95%: 1,09 - 8,82) que los más jóvenes.

De esta manera consideramos la variable edad como dicotómica estableciendo ese punto de corte como factor de riesgo.

¿Qué explicación podemos encontrar a esto?

Realmente es complicado, ya que como se ha comentado, son pocas y poco definitorias las referencias que en la literatura podemos encontrar.

Son varios los autores que insisten en que la incidencia del CCR ha aumentado en las últimas décadas, pero que dicho aumento se ha producido por igual en todos los grupos de edad. En nuestra serie casi el 80 % de los pacientes están por encima de esa edad, sin embargo el modelo es de riesgos proporcionales, por lo que ese factor no debería influir. Podríamos pensar que en los pacientes de menor edad, y gracias al avance y generalización de las pruebas de imagen, se diagnostican tumores con menor tiempo de evolución, y por ende de mejor pronóstico, o que en los pacientes más ancianos los CCR, bien por tiempo de evolución, o por las características biológicas de la neoplasia, el comportamiento es más agresivo tendiendo más a la progresión.

Realmente con los datos de los que disponemos y el apoyo de la bibliografía no podemos aportar una explicación más contundente a nuestro resultado, que se encuentra un poco enfrentado a la tendencia general a pensar en un comportamiento más “benévolo y pausado” de las neoplasias en pacientes ancianos, de acuerdo a un ritmo metabólico enlentecido.

Antes de comentar brevemente los aspectos de la validación del modelo, decir para finalizar, que determinadas variables que en otros modelos son utilizadas con importante capacidad de predicción, no forman parte del nuestro.

Así, la invasión microscópica de la cápsula renal, que supone el principio del fin de la órgano-confinación tumoral, a pesar de presentar significación en el estudio univariante, no quedó definitivamente incluida en el modelo, probablemente por “solaparse” con la categoría T3a de la variable TNM. Esta variable no ha sido usada en los modelos de referencia.

La invasión linfática microscópica, pero sobre todo la vascular microscópica, que si está contemplada en otros modelos, ambas representativas del primer escalón de extensión tumoral, no han logrado en nuestro estudio significación estadística ni en las curvas de supervivencia, ni en el estudio univariante. Esto podría estar justificado por el reducido número de afectaciones aunque obstante no podemos tener certeza sobre el tema.

La presencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica, es otra de las variables que si que queda contemplada en el segundo nomograma de Kattan²⁷⁷.

En nuestro caso, y después de las peculiaridades descritas en los resultados, en cuanto a la concordancia macro – microscópica de la presencia de necrosis tumoral, no encontramos significación estadística en ninguno de los estudios realizados sobre la variable.

No obstante Kattan incluye esta variable en el modelo, aunque tampoco encuentra significación estadística en el estudio multivariante²⁷⁷.

Finalmente, la invasión de la vía urinaria, cuyo estudio univariante resultaba tan esperanzador, siendo una de las variables con mayor significación, no ha sido incluida en el modelo.

De hecho se generó un modelo incluyéndola, consiguiendo una mejoría de los índices de concordancia, sin embargo también se elevaba de forma significativa el porcentaje de “ruido” del modelo, de manera que daba la sensación que dicho modelo quedaba demasiado ajustado a nuestros resultados, siendo un poco más “a la carta”y más difícil de generalizar, por lo que decidimos prescindir de esta variable.

Como hemos comentado en el desarrollo de esta discusión, el modelo debe ser válido desde un punto de vista matemático y clínico.

Creemos firmemente, y así lo hemos desarrollado en este apartado, que la elección de las variables que componen nuestro modelo predictivo, son adecuadas, recogiendo aspectos de la clínica tumoral, de la estadificación, del estudio anatomopatológico, y factores demográficos y epidemiológicos, y que el tratamiento que les hemos dado ha sido en todo momento lícito, lógico y apoyado sobre razonamientos basados en los conocimientos más actualizados que sobre esta patología se tiene hoy en día

Este modelo, ha quedado plasmado de forma gráfica en la elaboración de un nomograma, que permite la utilización de una forma sencilla y generalizada del mismo en el ámbito asistencial habitual (Gráfico 44).

Dicho nomograma nos permite conocer para cada paciente afecto de un CCR, sin signos de extensión a distancia previos al tratamiento quirúrgico, y sin evidencias de enfermedad residual tras el mismo, el riesgo de progresión, ya sea en forma de recidiva a nivel local, ganglionar, metástasis distancia o afectación del riñón contralateral, a los 2, 5 y 10 años tras la cirugía.

Los nomogramas que nos preceden, sólo ofrecen la predicción a 5 años, aspecto que como el propio Kattan reconoce en su nomograma del 2001, es uno de los puntos débiles de su modelo²⁷¹.

Además podemos también conocer la mediana, en años, de supervivencia libre de progresión.

Desde un punto de vista matemático, se ha constatado la validez del modelo, para cada una de las variables que lo integran, mediante la realización de un test de proporcionalidad.

Una de las dificultades al llevar a cabo cualquier experimento o investigación, es la reproducibilidad y la generalización de los resultados obtenidos con el mismo, ya que todo resultado puede estar condicionado por el propio diseño del estudio por las características inherentes a los datos con los que se ha construido el modelo.

En nuestro caso existe un 17,8% de “ruido”, es decir, de que los datos obtenidos no sean generalizables, valor aceptable y en concordancia con los valores obtenidos por otros estudios de las mismas características.

No obstante lo fundamental del modelo es conocer que capacidad de discriminación del mismo, cuán fiable es en sus predicciones, es decir, si en base a los datos que un paciente presenta respecto a su enfermedad, el modelo le asigna una probabilidad determinada de supervivencia libre de progresión, necesitamos conocer qué probabilidad tenemos de que esa predicción sea cierta.

Este valor lo conocemos mediante el cálculo de los índices de concordancia entre los datos reales y los calculados por el modelo, **obteniendo un índice de Harrell corregido con bootstrap de 200 muestras de 0,7489, es decir casi un 75% de probabilidades de acertar con nuestro pronóstico, y si somos más severos con el modelo, el cálculo del índice de concordancia de Gönen – Heller, que se aplica a series donde el número de eventos es bajo, como podría considerarse la nuestra, obteniendo un valor de 0,726, es decir casi un 73%.**

En dichos índices, un valor igual a 1, refleja la posibilidad de distinguir perfectamente aquellos pacientes que van a recaer de los que no, por el contrario un valor de 0.5 refleja una predicción no fiable, reflejaría un modelo asimilable al azar.

Kattan en su primer nomograma presentaba un C.índice de 0,74 – 0,75 en dependencia de modo utilizado para su cálculo, y en el que realizó para la variedad únicamente de células claras, conseguía un índice de concordancia del 0,82.

Por el contrario los nomogramas desarrollados por Lane y Kattan para predecir el comportamiento de las masas renales de < 7 cm., presentaban un índice de concordancia de 0,645 y 0,557, reconociendo los propios autores sus limitaciones predictivas.

En el artículo de Kim²⁹¹, donde se realiza la comparación de distintos modelos predictivos, para concluir que el uso combinado de sistemas clínicos con marcadores tumorales proteínicos pueden aumentar la capacidad predictiva, los distintos modelos se mueven en un índices de concordancia entre el 0,65 en los más simples, y el 0,79 en los que asociaban marcadores a las variables clínicas, por lo que nuestro modelo se encuentra dentro de los rangos que se obtienen a nivel internacional.

No obstante, y para finalizar, decir que esta validación es una validación interna, es decir, utilizamos los mismos pacientes sobre los que hemos construido el modelo, y aún así, vemos como el modelo nunca alcanza un 100% de concordancia con los datos reales. ¿Qué pasaría si aplicáramos el modelo a pacientes que no conoce?

Estaríamos hablando entonces de una validación externa, es decir calcularíamos la realidad de que nuestro modelo acertara con su predicción, sobre un paciente al que no conoce.

Esta validación externa es la que realmente permite una generalización de un modelo y su extrapolación a todos los niveles, explotando al máximo el rendimiento y las posibilidades que un modelo predictivo nos puede dar (siguiente paso en nuestro propósito investigador de esta línea de trabajo).

De hecho puede ocurrir, como publica Hupertan²⁹⁵, que al aplicar un nomograma elaborado sobre otra serie de pacientes, en este caso la de Kattan, a la suya propia, se produzca una caída en el índice de correlación del nomograma, en este caso, por debajo de 0,635.

A esta situación, el propio Kattan²⁹⁶ contestó en la editorial de la misma revista, estableciendo que la variación de los índices de concordancia en las validaciones externas de un modelo puede estar motivada por distintos criterios en las recogidas de las variables, o incluso en relación por los diferentes pesos específicos que algunas variables pueden presentar en determinadas poblaciones. Para ello propone un mejor diseño de las bases de datos, conseguir bases de datos con mayor número de pacientes y ser más estrictos a la hora de asignar los distintos valores a las categorías, así como identificar nuevas variables (marcadores tumorales).

A esto añadió reflexiones sobre si realmente merece la pena realizar una validación externa del modelo, (o bien debemos utilizarlo tal cual como una herramienta más, utilizando una matización clínica o incluso combinado con otros modelos), salvo que sea para compararlo con otro modelo y quedarnos con el mejor, y sobre cuándo debemos considerar inválido a un modelo a tenor de la disminución del índice de concordancia en la validación externa.

16.4 PUNTOS DE CORTE

La utilidad clínica de un modelo predictivo es su aspecto más trascendental y habitualmente el menos evaluado.

Es obvio que el fin último de un modelo predictivo no es tanto darnos una idea aproximada de la probabilidad de que algo ocurra a un sujeto (en nuestro caso, que surja o no la progresión oncológica a un paciente operado por carcinoma de células renales), sino identificar a qué sujetos les va a ocurrir ese “algo”.

Pongamos un ejemplo práctico, si a un sujeto operado de un carcinoma de células renales le comunicamos que la probabilidad de que este libre de tumor al concluir el segundo año es de un 85% posiblemente le resulte un dato esperanzador, pero si el paciente fuera conocedor de que en realidad el 96% de los pacientes están libres de tumor al segundo año, ese “magnífico” dato pronóstico inicial posiblemente sería valorado de un modo mucho más inquietante al situarle por debajo de lo esperado.

De este modo cuando hablamos de probabilidades, súbitamente tendemos a hacer valoraciones en el rango de 0 a 100%, situando en el intuitivo 50% el punto de corte sobre el que discernir si algo es muy probable, poco probable o los consiguientes matices intermedios; pero en realidad en nuestro entorno, las probabilidades arrojadas por nuestros modelos predictivos han de interpretarse más bien como un índice, siendo preceptivo establecer por encima de qué dintel, ese índice coloca a un paciente en un riesgo concreto de que algo ocurra o viceversa. Este y no otro es el objeto de conocer la utilidad clínica de un modelo predictivo analizando sus parámetros de validez interna e idealmente conociendo su validez externa al ser aplicado a poblaciones no utilizadas para la génesis de dicho modelo.

El análisis de la utilidad clínica pasa por conocer los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de probabilidad, los cuales se construyen a partir de los verdaderos positivos y negativos así como falsos positivos y negativos establecidos a partir de los diferentes puntos de corte considerados (Tabla 92,Tabla 94,Tabla 96.) Ello hace que el aspecto a considerar sea establecer ¿qué

consideramos en nuestro modelo pronóstico como valor positivo y consecuentemente su contrario?, es decir, ¿qué nos interesa más, identificar en nuestro caso a aquéllos pacientes con alta probabilidad de progresar tras la cirugía, o bien a aquéllos con alta probabilidad de estar libres de enfermedad?, merece la pena una sucinta reflexión al respecto:

- ¿Qué ocurriría si fuéramos capaces de identificar a aquellos pacientes que van a progresar tras la cirugía?, pues que a buen seguro serían seguidos con un protocolo individualizado mucho más intenso tanto en el tiempo, intervalos más cortos entre visitas, como en las pruebas complementarias, TAC, PET, etc., e incluso es posible que recibieran la oferta de un potencial tratamiento adyuvante sistémico tras la cirugía. Sin embargo ningún modelo pronóstico es perfecto y a buen seguro habría un grupo de pacientes, idealmente lo más pequeño posible, que aún no siendo candidatos a progresión, el modelo sí los identificaría como tales, serían los “falsos positivos”.
- La posibilidad contraria consiste en primar la identificación de los pacientes que no van a progresar, aún a costa de que alguno de los que sí que progresarán fueran identificados como posiblemente libres de tumor y en tal caso no beneficiarse de seguimientos más estrictos ni eventualmente de tratamientos adyuvantes.

Éstas son en realidad las dos únicas posibilidades, en el primer caso identificaríamos como “positivos” los pacientes que el modelo catalogase como que van a progresar, y en el segundo serían “positivos” aquéllos que el modelo identificase sin progresión a un determinado tiempo.

En realidad en nuestro caso parece más interesante la primera posibilidad, identificar como “positivos” los pacientes a progresar, dado que:

- Los pacientes a progresar son los menos en realidad, pero por otro lado los más trascendentes pues son los que están en riesgo de morir por su enfermedad.
- Aunque erróneamente identificáramos como “progresadores” a un determinado grupo que no lo iban a ser, éstos tan sólo se verían perjudicados en un eventual

mayor número de visitas al hospital y en su caso de pruebas complementarias, pues en realidad la oportunidad de tratamientos adyuvantes hoy día no es la norma en esta enfermedad salvo en el seno de protocolos de investigación.

Por todo ello nuestra validación de la utilidad clínica del modelo y los datos presentados en el apartado de “Resultados” y discutidos a continuación se han construido sobre el supuesto de considerar como “positivo” el diagnóstico de “progresión”. Así serán:

- A) Verdaderos positivos: Aquellos pacientes que asignándoles el modelo a un intervalo de tiempo (2, 5 ó 10 años) una probabilidad de supervivencia libre de progresión inferior a un determinado punto de corte de probabilidad, realmente la evolución a ese tiempo ha demostrado su progresión.
- B) Falsos negativos: Aquellos pacientes a los que el modelo asignó una probabilidad de no progresión más alta que el punto de corte, y por consiguiente catalogados como “no progresadores”, pero que la evolución sí mostró en ellos progresión al tiempo considerado.
- C) Verdaderos negativos: Los pacientes con una probabilidad de no progresión más alta que el punto de corte y que realmente no progresaron en el intervalo de tiempo.
- D) Falsos positivos: Los pacientes que el modelo les asignó una probabilidad inferior al punto de corte y por ello consecuentemente catalogados como “progresadores”, pero que en realidad no progresaron.

16.4.1 SLP a 2 años

De los 195 pacientes que o bien progresaron a lo largo de los 2 primeros años tras la cirugía (15 casos) o bien no lo hicieron pero tenemos de todos ellos un seguimiento superior a 2 años (180 casos), obtenemos la tasa de progresión en nuestra serie que es del 7,69%.

En la Tabla 91y Gráfico 47 apreciamos cómo los pacientes que no progresaron tenían en el 75% de los casos unas probabilidades atribuidas por el modelo de SLP superiores al 95,1%, mientras que el 75% de los pacientes que sí progresaron tenían según el modelo probabilidades de SLP inferiores al 95,9%.

Este análisis ya nos da una idea de en torno a qué valor puede estar el punto de corte óptimo con el que diferenciar a los pacientes de alto riesgo de progresión frente a los de bajo riesgo, es decir en torno al 95%; pero si en concreto reparamos en los datos de la Tabla 92 vemos que en realidad **para un punto de corte del 95% la sensibilidad es del 73,3%, es decir que si considerásemos como “progresadores” todos los pacientes a los que el modelo asigna una $SLP \leq 95\%$, identificaríamos al 73,3% (11 casos) de los que sí van a progresar en 2 años (15 casos en realidad), pero con una especificidad del 62,2 % o lo que es lo mismo identificando como “no progresadores” a 112 casos de los 180 que en realidad no van a progresar en esos 2 años.** Por ello, y tal y como refleja la tabla, **si bajamos el punto de corte a $< 91\%$ la sensibilidad se mantiene idéntica al 73,3% pero la especificidad sube al 77,8%, identificando como “no progresadores” a 140 casos de los 180 reales.** E igualmente a ese punto de corte se elevarían los valores predictivos y coeficiente de probabilidad positiva.

El valor predictivo positivo es tan sólo de un 21,6%, es decir que la probabilidad de que un sujeto catalogado como “a progresar” realmente progrese es de tan sólo un 21,6%. Sin duda este dato no es muy esperanzador pero está artefactado por la alta prevalencia de pacientes que no progresan a 2 años, un 92,31%. De este modo, si recordamos la fórmula del valor predictivo positivo y la aplicamos a este punto de corte encontraremos la explicación a este dato:

$$VPP = VP / (VP + FP) = 11 / (11 + 40) = 0,216 \rightarrow 21,6\%.$$

Si no fuera tan alta la prevalencia de pacientes que no van a progresar (un 92,31%: 180 pacientes de los 195 considerados), los falsos positivos identificados por este punto de corte del “91%” aún siendo pocos en términos relativos (un 22,2% al ser la especificidad del 77,8%), no serían tanto en números totales (40 casos, el 22,2% de los 180 que no progresan) y por ello frente a los 11 verdaderos positivos no supondrían tal aumento del denominador en la ecuación y condicionarían ese “bajo” valor predictivo positivo.

Algo similar en sentido inverso ocurre con el valor predictivo negativo, siendo consecuencia nuevamente de la prevalencia de la enfermedad. Por todo ello las

consideraciones de los valores predictivos positivo y negativo deben siempre interpretarse con cautela al estar muy condicionadas por la prevalencia de la enfermedad.

No ocurre esto con los coeficientes de probabilidad dado que ellos se construyen exclusivamente a partir de los valores de sensibilidad y especificidad y por ello la prevalencia de la enfermedad no puede sesgar en modo alguno su interpretación.

Veamos lo que ocurre para nuestro punto de corte del “91%”:

- El coeficiente de probabilidad positivo se cifra en un 3,3 lo cual traducido a términos prácticos significa que es 3,3 veces más probable que el modelo considere como “a progresar” a un paciente que realmente lo va a hacer, que a uno que no lo hará, para el punto de corte del 91%.
- El coeficiente de probabilidad negativa es de un 0,34 indicando que es 0,34 veces menos probable etiquetar como “a no progresar” a un paciente que progresará que a uno que no lo hará.

Dicho todo lo anterior, si deseáramos identificar a la totalidad de los pacientes que van a progresar, es decir si pretendiéramos una sensibilidad del 100% ello supondría escoger un punto de corte del “< 96%” que conllevaría una especificidad del 45% con lo que más de la mitad de los pacientes que en realidad no van a progresar se identificarían erróneamente como “a progresar”, con similares malos resultados en lo referente a sus coeficientes de probabilidad y valores predictivos.

Por todo ello nos inclinamos a etiquetar como:

Pacientes con “alto riesgo” de progresar a 2 años, a todos aquellos que el modelo les asigna una supervivencia libre de progresión a 2 años igual o inferior al 91%, y consecuentemente pacientes con “bajo riesgo” de progresar los que posean una supervivencia libre de progresión superior al 91% a ese intervalo de tiempo.

16.4.2 SLP a 5 años

De los 132 pacientes que o bien progresaron a lo largo de los 5 primeros años tras la cirugía (22 casos) o bien no lo hicieron pero tenemos de todos ellos un seguimiento superior a 5 años (110 casos), obtenemos la tasa de progresión en nuestra serie que es del 16,7%.

En la Tabla 93 y Gráfico 48 apreciamos cómo los pacientes que no progresaron tenían en el 75% de los casos unas probabilidades atribuidas por el modelo de supervivencia libre de progresión, superiores al 90,5%, mientras que el 75% de los pacientes que sí progresaron tenían según el modelo probabilidades de SLP inferiores al 91,9%.

En este caso nuevamente parece situarse nuestro óptimo punto de corte en torno al 90% y al analizar Tabla 94 vemos que **escogiendo también en este caso un punto de corte del “ $\leq 91\%$ ” es decir etiquetando como pacientes de “alto riesgo” de progresión a 5 años a aquéllos que el modelo asigna una supervivencia libre de progresión a 5 años menor o igual al 91% somos capaces de identificar al 72,7% (16 casos) del total de los que van a progresar (22 casos), ello a costa de una especificidad del 64,5%, es decir de identificar correctamente como de “bajo riesgo” de progresión a 71 casos de los 110 que realmente no progresarán.**

Todo ello con un coeficiente de probabilidad positivo del 2,05 para este punto de corte que lo hace especialmente interesante y para cuya interpretación más detallada remitimos al epígrafe anterior “SLP a 2 años” de este mismo apartado de la discusión donde hemos abordado con detenimiento la lectura práctica de este coeficiente.

Si deseáramos una sensibilidad mayor de un 90,9% o incluso del 100%, deberíamos recurrir a otros puntos de corte más altos como se aprecia en la Tabla 94, pero ello en detrimento de la especificidad y coeficientes de probabilidad.

Por todo ello nos inclinamos a etiquetar como:

Pacientes con “alto riesgo” de progresar a 5 años, a todos aquellos que el modelo les asigna una supervivencia libre de progresión a 5 años igual o inferior al 91%, y consecuentemente pacientes con “bajo riesgo” de progresar los que posean una supervivencia libre de progresión superior al 91% a ese intervalo de tiempo.

16.4.3 SLP a 10 años

En esta ocasión disponemos de 58 pacientes para nuestro análisis que o bien progresaron a lo largo de los 10 primeros años (27 casos) o bien no lo hicieron pero tenemos de ellos un seguimiento superior a 10 años (31 casos), con ello la tasa de progresión de nuestra serie a 10 años es del 46,6%, dato este que llama la atención y que a buen seguro no está condicionado por un excepcional alto número de progresión a 10

años (tan sólo 5 casos más de los que lo hicieron en los 5 primeros años) sino por un bajo número de pacientes con seguimiento igual o superior a 10 años.

En la Tabla 95 y Gráfico 49 apreciamos cómo los pacientes que no progresaron, tenían en el 75% de los casos unas probabilidades atribuidas por el modelo de supervivencia libre de progresión superiores al 82,6%, mientras que el 75% de los pacientes que sí progresaron tenían según el modelo probabilidades de SLP inferiores al 86,7%.

En esta ocasión nuestro óptimo punto de corte parece situarse en torno al 80-85% y al analizar la Tabla 96, vemos que **escogiendo en este caso un punto de corte del “≤ 83%” es decir etiquetando como pacientes de “alto riesgo” de progresión a 10 años a aquéllos que el modelo asigna una supervivencia libre de progresión a 10 años menor o igual al 83% somos capaces de identificar al 70,4% (19 casos) del total de los que van a progresar (27 casos), ello ligado a una especificidad del 71%, es decir de identificar correctamente como de “bajo riesgo” de progresión a 22 casos de los 31 que realmente no progresarán.**

Todo ello con un coeficiente de probabilidad positivo del 2,42 para este punto de corte que lo hace especialmente interesante y para cuya interpretación más detallada nuevamente remitimos al epígrafe anterior “SLP a 2 años” de este mismo apartado de la discusión donde hemos abordado con detenimiento la lectura práctica de este coeficiente.

Si deseáramos una mayor sensibilidad de un 85,2%, 92,6% o incluso del 100%, deberíamos recurrir a otros puntos de corte más altos como se aprecia en la Tabla 96, pero ello en detrimento de la especificidad y coeficientes de probabilidad.

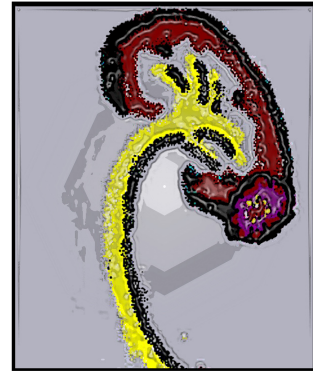
Por todo ello nos inclinamos a etiquetar como:

Pacientes con “alto riesgo” de progresar a 10 años, a todos aquellos que el modelo les asigna una supervivencia libre de progresión a 10 años igual o inferior al 83%, y consecuentemente pacientes con “bajo riesgo” de progresar los que posean una supervivencia libre de progresión superior al 83% a ese intervalo de tiempo.

Con todo ello podemos establecer que a falta de una validación externa de nuestro modelo que confirme los altos índices de validez interna obtenidos, es modelo

pronóstico es aplicable con suficientes garantías en la práctica clínica diaria especialmente tras haber establecido los oportunos puntos de corte anteriormente detallados.

Puede sorprender que los puntos de corte recomendados se sitúen tan próximos al extremo del 100%, pero ello no es sino consecuencia de lo bien calibrado del modelo, es decir de la buena concordancia entre las probabilidades predichas por el modelo y la verdadera incidencia de progresión en la realidad, que es francamente baja incluso a los 10 años, salvando el sesgo que sobre nuestra tasa de progresión supone el escaso número de pacientes con seguimiento igual o superior a 10 años, lo que sin duda eleva erróneamente dicha tasa.



CONCLUSIONES

● **PRIMERA:** Es posible generar un modelo predictivo de progresión, a partir de variables clínico – patológicas, en el carcinoma de células renales, en pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa.

● **SEGUNDA:** Existe un alto índice de curación en el carcinoma de células renales, tratado quirúrgicamente, y sin evidencias de enfermedad residual tras el mismo, siendo los 5 años tras el tratamiento con intención curativa el período crítico.

● **TERCERA:** En el momento del diagnóstico:

- la edad superior a 55 años.
- el hábito tabáquico.
- el valor de hemoglobina preoperatoria <10 g/dL en mujeres.
- la presencia de hematuria macroscópica.
- la afectación renal bilateral.

Suponen un mayor riesgo de progresión tumoral tras el tratamiento quirúrgico de intención curativa, en el carcinoma de células renales.

● **CUARTA** Tras la cirugía con intención curativa:

- un tamaño tumoral mayor de 6,5 cm.
- el estadio tumoral T3 (afectación tumoral más allá de la fascia de Gerota), y en especial el T3b (trombo tumoral en vena renal o cava infradiafragmática).
- el patrón celular sarcomatoide.
- la invasión microscópica tumoral de la vía urinaria.
- la invasión microscópica de la cápsula renal.
- la invasión vascular microscópica.

Suponen un mayor riesgo de progresión tumoral en el carcinoma de células renales.

- **QUINTA:** El modelo originado a partir de las variables identificadas como predictivas de progresión tumoral tras el tratamiento de intención curativa en el carcinoma de células renales, y el nomograma que de él se deriva, son clínicamente útiles, identificando como pacientes de “alto riesgo” de progresión a 2, 5 y 10 años, a aquellos con probabilidad de supervivencia libre de progresión igual o inferior al 91%, 91% y 83%, respectivamente.



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics. CA Cancer J Clin.* 1999;49:8-31.
- 2 Algaba F, Moreno A, Trias I. En: *Uropatología tumoral. Capítulo II, Tumores renales. Editorial Pulso* 1996; 21-101.
- 3 McLaughlin JK, Lipworth L. *Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol.* 2000;27:115-123.
- 4 Freedman AL, Vates TS, Stewart T, Padiyar N, Perlmutter AD, Smith CA. *Renal cell carcinoma in children: The Detroit experience. J Urol.* 1996;155(5):1708-1710.
- 5 Asanuma H, Nakai H, Takeda M, Shishido S, Tajima E, Kawamura T, et al. *Renal cell carcinoma in children: Experience at a single institution in Japan. J Urol.* 1999;162(4):1402-1405.
- 6 Renshaw AA, Zhang H, Corless CL, Fletcher JA, Pins MR. *Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Clinicopathologic and genetic features. Am J Surg Pathol.* 1997;21(10):1203-1209.
- 7 Robles JE, Rosell D, Zudaire JJ, Berián JM. *Epidemiología de los tumores del parénquima renal. Rev Med Univ Navarra.* 1999;43(2):68-76.
- 8 Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. *Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA.* 1999; 281:1628-1631.
- 9 Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer Statistics CA Cancer J Clin.* 1997;47:5-27.
- 10 Katz DL, Zheng T, Holford TR, Flannery J. *Time Trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of the Connecticut tumor Registry data 1935-89. Int J Cancer.* 1994;58(1):57-63.
- 11 Hellstens S, Berge T, Wehlin L. *Unrecognized renal cell carcinoma. Clinical and diagnostic aspects. Scand J Urol Nephrol.* 1981;15(3):269-272.
- 12 McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS. *Renal Cancer, in Schoffendeld D, Fraumeni JF Jr(eds). Cancer Epidemiology and prevention (ed2) New York, NY, Oxford University Press:1996;1142-1155.*

-
- 13 Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet*. 1998;352:1691-1696.
- 14 McLaughlin JK, Lindblad P, Møller H, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, Adami HO. International renal-cell cancer study I. Tobacco use. *Int J Cancer*. 1995;60(2):194-198
- 15 Kirkman H, Bacon RL. Renal adenomas and carcinomas in diethylstilbestrol-treated male golden hamsters. *Anat Rec*. 1949;103:475-478.
- 16 Bannayan G, Lamm D. Renal cell adenocarcinoma. *Pathol Annual*. 1980;15:271-208.
- 17 Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782-1786.
- 18 Baynham SA, Katner HP, Cleveland KB. Increased prevalence of renal cell carcinoma in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 1997;3:161-165.
- 19 Møller H, Møller H, Osen J. Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 1992;3:309-312.
- 20 Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, Yeoh HH, Low JE. Increased risk of renal cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993;4(6):555-558.
- 21 Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case control study. *Cancer Causes Control*. 1993;4(2):101-110.
- 22 Lindblad P, McLaughlin JK, Møller H, Adami HO. Risk of Kidney cancer among patients using analgesics and diuretics: population-based cohort study. *Int J Cancer*. 1993;55(1):5-9.
- 23 McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Møller H, Schlehofer B, Niwa S. International renal-cell cancer study II. Analgesics. *Int J Cancer*. 1995;60(3):345-349.
- 24 Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, Brown RS. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med*. 1979;301(11):592-595.
-

- 25 Kovacs G, Brusa P, De Riese W. Tissue-specific expression of a constitutional 3;6 translocation: development of multiple bilateral renal cell carcinomas. *Int J Cancer*. 1989;43:422-427.
- 26 Pathak S, Strong LC, Ferrell RE, Trindade A. Familial renal cell carcinoma with 3:11 chromosome translocation limited to tumor cells. *Science* 1982;217:939-941.
- 27 Zbar B, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Lerman M, Linehan WM. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994;151(3):561-566.
- 28 Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399:271-275.
- 29 Maher ER, Kaelin WG Jr. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine* 1997;76:381-391.
- 30 Neumann HP, Zbar B. Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int*. 1997;51:16-26
- 31 Melmon K, Rosen S. Lindau's disease. *Am J Med*. 1964;36:595-617.
- 32 Ruiz Cerdá JL, Jiménez JF. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la recidiva y enfermedad metastásica del adenocarcinoma renal. En: *Diagnóstico y tratamiento de la recidiva en los tumores urológico*. Ed. Grupo Aula Médica. Madrid, 1996, p 1-22.
- 33 Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in Von-Hipple-lindau syndrome. *Hum Mol Genet*. 2001;10:763-767.
- 34 Latif J, Tory K, Gnarr J. Identification of the Von-Hipple-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260:1317-1320.
- 35 Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol*. 1991;57(4):342-348.
- 36 Chandhoke PS, Torrence RJ, Clayman RV, Rothstein M. Acquired cystic disease of the kidney: management dilemma. *J Urol*. 1992;147(4):969-974.
- 37 Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease. Occurrence, prevalence and renal cancer. *Medicine Baltimore*. 1990;69:217-226.

-
- 38 Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS. Body mass index and risk of renal cell carcinoma. *Epidemiology*. 1999;10:188-191.
- 39 Wolf a, GridLey G, Niwa S. *Internacional renal cell cancer study: VII. Role of diet*. 1996;65:67-73.
- 40 Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Lampel A, Steinbach F, Cramer BM, Thuroff JW. Tumor in the horseshoe kidney :clinical implications and review of embryogenesis. *J Urol*. 1992,147(4):1098-1102.
- 41 Briones JR, Regalado R, Sánchez F. Incidencia de patología tumoral en los riñones en herradura. *Eur Urol*. 1999;6(4):306-310.
- 42 Dorkin TJ, Robson CN, Neal DE. The molecular pathology of urological malignances. *J Pathol* 1997;183(4):380-387.
- 43 Herranz F, Jara J, Lledo E. Estudio clínico de los adenocarcinomas renales diagnosticados de forma incidental. *Arch Esp Urol*. 1995,48:(10):991-999.
- 44 Levine e, Huntrakoon M, Wetzel LH. Small renal neoplasm: clinical pathologie, and imging findinos. *Am J Radiol*. 1989;153:69 -73.
- 45 Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. 1989 Mar;170(3 Pt 1):699-703.
- 46 Jayson M, Sanders h. Increased incidente of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51:203-207.
- 47 Waters W, richiem J. Aggressive surgical approach to renal carcinoma: review of 130 cases. *J Uro.l* 1979;122:306-309.
- 48 Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Uro.l* 1989;7:158-171.
- 49 Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996;14:216-222.
- 50 Robson CJ. The natural history of renal cell carcinoma. *Prog Clin Biol Res*. 1982;1000:447-452.
-

51 Oliver C, Carballido J, Alvare-Mon M. Síndromes paraneoplásicos en oncología urológica. En *Tratado de Urología*, Ed. J.R. Proas Editores. Barcelona, 1993:1077-1091.

52 Miyao N, Oda T, Shigyou M, Takeda K, Masumori N, Takahashi A, et al Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1997;31(3):292-296.

53 Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropaty. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1-11

54 Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology*. 1961;40:694-697.

55 Andrews PE, Novicki DE. Síndromes urológicos paraneoplásicos. *AUA update series*, lección 1997;32:69-72.

56 Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Yanase M. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1992;148:1778-1782.

57 Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol*. 198;7(3):158-162.

58 Brain L, Croft PB, Wilkinson ML. Motor neurone disease as a manifestation of neoplasm. *Brain*. 1965;88:479-500.

59 Buchanam DS, Malamud N. Motor neuron disease with renal cell carcinma and posoperative neurologic remision. *Neurology*. 1973;23:891-894.

60 Evans BK, Fagan C, Arnold T, Dropcho EJ, Oh SJ. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinmimprovement after nephrectomy. *Neurology*. 1990;40(6):960-962.

61 Mrerinsky O. Interferon related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 1990;26(5):596-600.

62 Newman NJ, Bell IR, McKee AC. Paraneoplastic limbic encephalopathitis: neuropsychiatric presentation. *Biol Psychiatry*. 1990;27(5):529-542.

63 Goldberg RS, Pilcher DB, Yates JW: The aggressive surgical management of hypercalcemia due to ectopic parathormone production. *Cancer*. 1980;45:2652-2654.

64 Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, Posillico JT, Ikeda K, Weir EC, et al. Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(2):597–601.

65 Walther MM, Patel B, Choyke PL, Lubensky IA, Vocke CD, Harris C, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol.* 1997;158:733–739.

66 Sufrin G. The challenges of renal adenocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 1982;62:1101-1118.

67 Gross AJ, Wolff M, Fandrey J, Miersch WD, Dieckmann KP, Jelkmann W. Prevalence of paraneoplastic erythropoietin production by renal cell carcinoma. *Clin Invest.* 1994;72(5):337–340.

68 Robertson PW, Klidjian A, Harding LK, Walters G, Lee MR, Robb-Smith AH. Hypertension due to a renin-secreting renal tumour. *Am J Med.* 1967;43:963–976.

69 Sufrin G, Golio A, Murphy GP. Serologic Markers, paraneoplastic syndroms, and ectopic hormona production in renal adenocarcinoma. In: *Tumors of kidney*, de Kernion JB and Pavone MP. Williams and Wilkins: 1986. p. 51-62.

70 Sufrin G. The challenges of renal adenocarcinoma. *Sug clin North Am.* 1982;62(6):1101-1118.

71 Anglada Curado FJ, Regueiro López JC, Requena Tapia MJ. Carcinoma renal. Clínica e historia natural. En: Requena MJ, López Beltrán A, Anglada FJ. *Neoplasias renales. Diagnóstico y tratamiento.* Córdoba: Servicio de Urología. 25 aniversario Hospital Universitario Reina Sofía; 2001.p.149-164.

72 Golbano Ablanque J, Chicharro almarza GJ, Otero Tejero I, Serrano Pascual A. Epidemiología, etiología, clínica e historia natural del carcinoma de células renales. En: Resel Estévez L, Moreno Sierra J. *Tratado de Oncología Urológica.* Madrid: Sanidad y Ediciones, S.L.; 2003.p.311-322.

73 McNichols D, Segura J, DeWeer JH. Renal cell carcinoma long term survival and late recurrente. *J Urol.* 1981;126(1):17-23.

74 Golimbu M, Joshi P, Sperber A. Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *Urology*. 1986;27:291-301.

75 Kakehi Y, Kanamaru H, Yoshida O, Ohkubo H, Nakanishi S, Gottesman MM, et al. Measurement of multidrug resistance Messenger RNA in urogenital cancers; elevated expression in renal cell carcinoma is associated with intrinsic drug resistance. *J Urol*. 1988;139:862-865.

76 Solsona E, Iborra JI, Ricos JV. Historia natural del carcinoma renal diseminado: Presentación de 45 casos. Valoración estadística. *Actas Urol Esp*. 1985;9(5):397-402.

77 Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer*. 1981;48:1487-1491.

78 Saitoh H, Hida M, Nakamura K, Shimbo T, Shiramizu T, Satoh T. Metastatic process and a potential indication of treatment for metastatic lesions of renal adenocarcinoma. *J Urol*. 1982;128(5):916-918.

79 Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K, Satoh T. Distant metastasis of renal cell adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol*. 1982;127(6):1092-1095.

80 Everson YC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996. p.11-87.

81 Takats LJ, Csapó Z. Death from renal carcinoma 37 years after its original recognition. *Cancer*. 1966;19:1172-1176.

82 Hart IR, Saini A. Biology of tumour metastasis. *Lancet*. 199;339:1453-1457.

83 Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*. 1997; 157:1852-1853.

84 Bosniak MA. Difficulties in classifying cystic lesions of the kidney. *Urol radiol*. 1991;13(2):91-93.

85 Bosniak MA: cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak Classification System. *Acad radio*. 1996;3(11):981-984. Israel GM, Bosniak MA: an update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005;66(3): 484 – 488.

86 Bosniak MA. *diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. AJR am J Roentgenol.* 1997; 169(3):819-821.

87 Bosniak MA. *The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol.* 1997; 157(5):1852- 1853.

88 Israel GM, Bosniak MA. *Follow- up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF).* 2003;181(3):627-633.

89 Israel GM, Bosniak MA. *MR imaging of cystic renal masses. Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2004;12(3):403-412.

90 Israel GM, Bosniak MA. *An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology.* 2005;66(3): 484 – 488.

91 Charboneau JW, Hattery RR, Ernst EC 3rd, James EM, Williamson B Jr, Hartman GW. *Spectrum of sonographic findings in 125 renal masses other than benign simple cyst. AJR.* 1983;140(1):87-94.

92 Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J, et al. *Detection of renal masses sensitivities and specificities of excretory urography, linear tomography, US and CT. Radiology.* 1988; 169(2):363-365.

93 Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, Mukai M, Hiramatsu K, Murai M, et al. *Small solid renal lesions: usefulness of power Doppler US. Radiology.* 1998;209(2):543-550.

94 Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, See WA, Schweiger GD. *Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. AJR.* 1997;168(1):267-271.

95 Álvarez de Benito M, Escribano Fernández J, Raya Povedano JL. *Diagnóstico por la imagen de los tumores renales. En: Requena MJ, López Beltrán A, Anglada FJ. Neoplasias renales. Diagnóstico y tratamiento. Córdoba: Servicio de Urología. 25 aniversario Hospital Universitario Reina Sofía; 2001.p.149-164.*

96 Oto A, Herts B, Emer EM. *Inferior cava tumor thrombus in renal carcinoma: skating by MR imaging and impact on surgical treatment. AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(6):1619-1624.

97 Rodríguez E, Soler R, Requejo I, González Pombo S. Carcinoma renal: características y valoración de extensión mediante resonancia magnética. *Radiología*. 200;42(2):93-98.

98 Zurera Tenderro L. Angiografía de los tumores renales. En: Requena MJ, López Beltrán A, Anglada FJ. *Neoplasias renales. Diagnóstico y tratamiento*. Córdoba: Servicio de Urología. 25 aniversario Hospital Universitario Reina Sofía; 2001.p.149-164.

99 Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM Classification of Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 1999;162: 1277–1281.

100 Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol*. 199;.68:11–18.

101 Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997;80(5): 992–993.

102 Fleming ID, Cooper JS, Henson DE: *AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. p. 231–232.

103 Harmer M. *TNM Classification of Malignant Tumors, 3rd ed*. Geneva, International Union Against Cancer, 1978.

104 Hermanek P, and Sobin LH. *TNM Classification of Malignant Tumours, 4th ed*. Berlin, Springer-Verlag, 1987.

105 Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol*. 1958;79: 196–201.

106 Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969;101: 297–301.

107 Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, de Kernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000;163(4):1090–1095.

108 Bassil B, Dosoretz DE, and Prout GR Jr. Validation of the tumor nodes, and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol*. 1985;134: 450–454.

109 Hermanek P, and Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes, and metastases classification of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1990;144: 238–242.

110 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(3): 186–189.

111 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: 1389–1392.

112 Matthew t. Gettman and michael Blute. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology.* 2002;60: 209–217.

113 Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch 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(3): 604–614.

114 Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int.* 2000;86(3): 199–202.

115 Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer.* 2001;91(2): 354–361.

116 Hafez KS, Novick AC, and Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;157:2067–2070.

117 Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, et al. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson stage renal cell carcinoma. *Cancer.* 1999;85(3): 689–695.

118 Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, et al. 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 Jul;166(1):54-58.

119 Belldegrün A, Tsui KH, deKernion JB, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *Clin Oncol.* 1999;17(9): 2868–2875.

120 Oberling C, Riviére M, Haguénan F. Ultrastructure of clear cell epitheliomas of the kidney (hypernephroma or Grawitz tumor) and its implications for histogenesis of the tumors. *Bull Cancer Assoc Franc.* 1959;46:356-358.

121 Kovacs G, Akhtar N, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heilderberg classification of renal cell tumors. *J Pathol.* 1997;183:131-133.

122 Storkel S, Eble JN, AdLakha K, Amin m, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997;80:987-989.

123 Mostofi FK, Davis CJ. Histological typing of kidney tumours. *International Classification of Tumours.* 2nd ed. World Health Organization. Geneva. 1998.

124 Kovacs G. Molecular differential pathology of renal tumours. *Histopathology.* 1993;22:1-8.

125 Kovacs G, Erlandson R, Boldog F, Ingvarsson S Muller-Brechlin R, Klein G, et al. Consistent chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1989;49:651-659.

126 Kovacs G, Szucs s, de Riese W, Baungartel H. Specific chromosome aberations in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 1987; 40:171-180.

127 Goodman MD, Goodman, BK, Libin MB. Cytogenetic characterization of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. *Cancer.* 1990;65:1150-1154.

128 Ogawa o, Kakehi Y, Ogawa O, Koshiba M, Sugiyama t, Yoshida O. Allelic loss at chromosome 3p characterizes clear cell phenotype of renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1991;51:949-953.

- 129 Reuter VE, Gaudin PB. Adult renal tumors. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. 3rd Edition. Ed: Stenberg SS. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 1999.p.1785-1824.
- 130 Flemming S, Symes CE. Cytokeratin antigens in the kidney and its tumors. *Histopathology*. 1987;11:157-170.
- 131 Fleming S, O'Donnell M. Surgical pathology of renal epithelial neoplasms: recent advances and current status. *Histopathology*. 2000;36:195-202.
- 132 Mancilla-Jiménez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer*. 1976;38:2469-2480.
- 133 Fleming S. The impact of genetics on the classification of renal carcinoma. *Histopathology*. 1993;22:89-92.
- 134 Kovacs G. Molecular differential pathology of renal tumours. *Histopathology*. 1993;22:1-8.
- 135 Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosom Cancer*. 1991;3:249-255.
- 136 Dalcin P, Gaeta J, Huben R Li FP, Prout GR, Sandberg AA. Renal cortical tumors: cytogenic characterization. *Am J Clin Pathol*. 1989;13:427-434.
- 137 Kovacs G, Wilkens L, Papp T, de Riese W. Differentiation between papillary and non papillary renal cell carcinomas by DNA analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:527-530.
- 138 Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma. Histology and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:842-849.
- 139 Lager DJ, Huston BJ, Timmerman TG, Bonsib SM. Papillary renal tumors. Morphologic, cytochemical and genotypic features. *Cancer*. 1995; 76:669-673.
- 140 Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997;10:537-544.

141 Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patients survival in 66 cases. *Hum Pathol.* 2001;32:590-595.

142 Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch.* 1995;48:207-217.

143 Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werners S. Chromofobe cell renal carcinoma and its variants. A report on 32 cases. *J Pathol.* 1988;155:277-287.

144 Bugert P, Gaul C, Weber K, Herbers J, Akhtar M, Ljungberg B, et al. Specific genetic changes of diagnosis importance in chromophobe cell renal carcinomas. *Lab Invest.* 1997;76:203-208.

145 Thoenes W, Baum HP, Storkel S, Muller M. Cytoplasmatic microvesicles in chromofobe cell renal carcinoma demonstrated freeze fracture. *Virchows Arch B cell Pathol.* 1987;54:127-130.

146 Kennedy SM, Merino MJ, Lineham WN, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum Pathol.* 1990;21:449-456.

147 Fleming S, Lewi HJE. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology* 1986;10:1131-1141.

148 Reuter VE, Presti JC Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Seminars Oncol* 2000;27:124-137.

149 Fuzesi L, Cober M, Mittmayer C. Collecting duct carcinoma of the kidney: cytogenetic characterization. *Histopathology.* 1992;21:155-160.

150 Avery RA, Harris JE, Davis CJ Jr, Borgaonkar DS, Byrd JC, Weiss RB. Renal medullary carcinoma: clinical and therapeutics aspects of a newly described tumor: *Cancer.* 1996;78:128-132.

151 Eble JN, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasia: Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cyst renal carcinoma and cystic hamartoma of renal pelvis. *Sem Diagn pathol* 1998;15:2-20.

152 Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer.* 1988; 61:1639-1651.

153 Cheville JC, Blute ML, Zincke H. pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathologic features associated with cancer-specific survival. *J Urol.* 2001; 166: 453–456.

154 Fuhrman SA, Lasky LC, Simas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6:655-663.

155 Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Sem Diagn Pathol.* 1998;15:68-76.

156 Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading Union International Contre le Cncer (UICC) end the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997;80:977-980.

157 Lanigan D, Conroy R, Barry-Walhs C, Loftus B, Royston D, Leader M. A comparative anlysis of grading system in renal adenocarcinoma. *Hitopathology.* 1994; 24:473-476.

158 Medeiros LJ, Jones EC, Aizawwa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, et al. Grading of renal cell carcinoma. Workgroup n°2. Union International contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer(AJCC). *Cancer.* 1997;80:990-991.

159 Reuter VE, Gaudin PB. Adult renal tumors. In: *Diagnostic Surgical Pathology. 3rd Edition.* Ed:Stenberg SS. Lippincott Williams & Wikins. Philadelphia 1999. p.1785-1824.

160 Sringley JR, Eble JN. Colecting duct carcinoma of the kidney. *Sem Diagn Pathol.* 1998; 15:54-67.

161 Mac Lennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low grade mucinous tubulocystic renal cell carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology.* 1997;50:679-684.

162 Tsui KH, Svarts C, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrum A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000;163(2): 437-441.

163 Marshall FF, Powell KC. Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: anatomical and therapeutic considerations. *J Urol.* 1982;128:677-681.

164 Solsona E, Monrós J. Linfadenectomía en el cáncer de riñón, en: Solsona E y colaboradores. *Estado actual de las linfadenectomías: su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Tema monográfico. LVI Congreso Nacional de Urología. ENE 1991.p.57-67.*

165 Giuliani L, Martorana G, Giberti C, Pescatore D, Magnani G. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1983; 130(4):664-668.

166 Hermanek P, Schott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal carcinoma. *J Urol.* 1990;144:238-241.

167 Cherrie RJ, Goldman DG, Lindner A, de Kernion JB. Prognostic implication of vena cava extensión of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1982;128(5):910-912.

168 Sanchez de la Muela P, Zudaire JJ, Robles JE, Rosell D, Aguera L, De Castro F. Renal cell carcinoma: vena cava invasion and prognostic factors. *Eur Urol.* 1991; 19(4):284-290.

169 Novick AC, Coscove Dm. Surgical approach for removal of renal carcinoma extending into the cava and the right atrium. *J Urol.* 1980;123:947-950.

170 González Martín M, Chantada V, Gómez FA. Cáncer de riñón con trombosis tumoral de vena cava inferior y aurícula derecha. *Arch Esp Urol.* 1988;41:291-296.

171 Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications. Techniques and outcomes. *J Urol.* 2001;166:6-18.

172 Nissenkorn I, Bernheim J. Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1995;153:620-622.

173 Rosenthal CL, Kraft R, Zingg EJ. Organ-preserving surgery in renal cell carcinoma: Tumor enucleation versus partial kidney resection. *Eur Urol.* 1984;10:222-228.

174 Stephens R, Graham SD Jr. Enucleation of tumor versus partial nephrectomy as conservative treatment of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1990;65:2663-2667.

175 Ornstein DK, Lubensky IA, Venzon D, Zbar B, Linehan WM, Walther MM. Prevalence of microscopic tumor in normal appearing renal parenchyma of patients with hereditary papillary renal cell cancer. *J Urol.* 2000;163(2):431-433.

176 Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 year follow up. *J Urol.* 2000;163:442-445.

177 Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol.* 1999;162:1930-1933.

178 Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of clear cell carcinoma. *J Urol.* 1950;64:200-203.

179 Novick AC, Stroom SB. Cirugía del riñón. En: *Campbell Urología. Sexta edición.* Ed Panamericana. Buenos Aires,1994.p.2384-2466.

180 Novick AC. Resección parcial en el carcinoma renal. En: *Hohenfellner R, Castiñeiras J, Gillitzer R, Fichtner J. Innovaciones en cirugía urológica.* Ed Caronte. Barcelona 2000.p.137-146.

181 Marshall FF, Taxy JB, Fishman EK, Chang R. The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1986;135(2):231-234.

182 Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G. Laparoscopic Partial Nephrectomy : The European Experience. *Urol Clin North Am.* 2000;27(4):7221-7236.

183 Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy : initial case report. *J Urol.* 1991;146(2) :278-282.

184 Rioja Sanz C, Mínguez Pemán JM, Blas Marín M, Rioja Sanz LA: Nefrectomía laparoscópica: caso report. *Act. Urol. Esp.*1992;16:544-548.

185 Gill IS, Kavoussi LR, Clayman RV, Ehrlich R, Evans R, Fuchs G, et al. Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients: A multi-institutional review. *J Urol.* 1995;154:479-483.

186 Gill IS, Novick AC, Meraney AM, Chen RN, Hobart MG, Sung GT, Hale J, Schweizer DK, Remer EM. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology*. 2000;56(5):748-753.

187 Bishoff JT, Chen RB, Lee BR, Chan DY, Huso D, Rodriguez R, et al. Laparoscopic renal cryoablation: acute and long term clinical, radiographic and pathological effects in animal model and application in a clinical trial: *J Endourol*. 1999;13(4):233-239.

188 Adams JB, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR. High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. *J Endourol*. 1996;10(1):71-75.

189 Koehrmann KU, Michel MS, Frühauf J. High-intensity focused ultrasound for non-invasive tissue ablation in the kidney, prostate and uterus. *J Urol* 2000;163(suppl):156, abstract 698.

190 Polascik TJ, Hamper U, Lee BR, Dai Y, Hilton J, Magee CA, et al. Ablation of renal tumors in a rabbit model with interstitial saline-augmented radiofrequency energy: preliminary report of a new technology. *Urology*. 1999, 53(3):465-472.

191 Walter MC, Shawker TH, Libutti SK, Lubensky I, Choyke PL, Venzon D, et al. A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. *J Urol*. 2000;163:1424-1427.

192 Brausi M, Castagnetti G, Gavioli M, Peracchia G, de Luca G, Olmi R. Radio Frequency (RF) Ablation of Renal Tumours Does Not Produce Complete Tumour Destruction: Results of a Phase II Study. *European Urology Supplements*. 3 (2004) 14-17.

193 Chan DY, Koniaris L, Magee C, Ferrell M, Solomon S, Lee BR, et al. Feasibility of ablating normal renal parenchyma by interstitial photon energy: study in a canine model. *J Endourol*. 2000;14(2):11-16.

194 Shingleton WB and Sewell P. Renal tumor cryoablation utilizing interventional magnetic resonance imaging (IMRI). *J Urol*. 2000;163(suppl):155-abstract 689.

195 Wallace S, Charnsangavej C, Carrasco CH, Swanson DA. Embolization of malignant renal tumors. *En Clinical Urography*, Pollack HM: WB Saunders Company 1990;3003-3017.

196 Almgard LE, Fernstron HM, Haverling M. Treatment of renal carcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Radiol.* 1973; 45:474-479.

197 Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:6-12.

198 Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC, Wells IP, Choa RG. The current status of embolization renal cell carcinoma. A survey of local and national practice. *Clin Radiol.* 1992;46:176-178.

199 Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasv Interv Radiol.* 1993;4(6):727-731.

200 Cina G, Lacquaniti S, Destito A, di Stasi C. Preoperative percutaneous embolization in a case of spontaneous rupture of renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1998;81:175-176.

201 Kalman D, Varenhorst E. The role of arterial embolization in renal cell carcinoma. *Scand Urol Nephrol.* 1999;33:162-170.

202 Ray CE. Renal embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2001;18(1):37-45.

203 Wallace S, Chuang VP, Swanson D, Bracken B, Hersh E, Ayala A et al. Embolization of renal carcinoma. *Radiology.* 1981;138:563-570.

204 Stoesslein F, Schwenke A, Muenster W. Percutaneous transluminal embolization for improved prognosis of renal cell carcinoma. Dependence on tumor stages. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1988;11:91-96.

205 Gallego Beuter JJ, Hernández Lezana A, Martín Santos FJ. Nuestra experiencia con la técnica de embolización en 71 pacientes con tumor renal. *N Arch Fac Med.* 1983; 41:115-120.

206 Park JH, Kim SH, Han JK, Cheng JW, Han MC. Transcatheter arterial embolization of unresectable renal cell carcinoma with a mixture of ethanol and iodized oil. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1994;17(6):323-327.

207 Lamer J, Justich E, Schreyer H, Pettek R. Complications of renal tumor embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1985;8:31-35.

208 P. Whelan / *EAU Update Series 1 (2003)* 237–246.

209 Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol*. 1989;63:128 - 131.

210 Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F. Canadian Urologic Oncology Group Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1265 -1271.

211 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic satisfaction of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Oncol*. 1999;17(8):2530 -2540.

212 Kirkman H, Bacon RL. Estrogen-induced tumors of the kidney. I. Incidence of renal tumors in intact and gonadectomized male golden hamsters treated with diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst*. 1952 Dec;13(3):745-755.

213 Kirkman H, Bacon RL. Estrogen-induced tumors of the kidney. II. Effect of dose, administration, type of estrogen, and age on the induction of renal tumors in intact male golden hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1952 Dec;13(3):757-771.

214 Bloom HJ. Proceedings: Hormone induced and spontaneous regression of metastatic renal cancer. *Cancer*. 1973;32(5):1066 -1071.

215 Steineck G, Strander H, Carbin BE, Borgstrom E, Wallin L, Achtnich U, et al. Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxy progesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomised trial. *Acta Oncol* 1990;29(2):155-162.

216 Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A. Interferon-alpha and vinblastine versus medroxy progesterone in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 1995;45:758 -762.

217 Yu DS, Chang SY, Ma CP. The expression of Mdr-1-related170 and its correlation with anthracycline resistance in renal carcinoma cell lines and multidrug resistant sublines. *Br J Urol*. 1998;82(4):544–547.

-
- 218 Hrushesky WJ, Murphy GP. *Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. J Surg Oncol.* 1977;9:277-288.
- 219 Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. *Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol.* 1995 Feb;22(1):42-60.
- 220 Motzer RJ, Russo P. *Systemic therapy for renal cell carcinoma review. J Urol.* 2000;163:408-417.
- 221 Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. *Prospective randomised trial of Interferon alpha-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol.* 1999; 17(9):2859-2867.
- 222 Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, Gutterman JU. *Renal cell carcinoma: anti tumour effects of leukocyte interferon. Cancer Res.* 1983;43(2):940-947.
- 223 de Kernion JB, Lidnel A. *Treatment of advanced renal cell carcinoma. In: Kuss R, Murphy G, Khoury S, Karr J, editors. Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumours. New York: Alan R. Liss; 1982. p. 614-620.*
- 224 Wirth MP. *Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Clin North Am.* 1993;20:283-295.
- 225 Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexeus FH, et al. *Vinblastine fails to improve response of renal cell cancer to interferon-alpha high response rate in patients with pulmonary metastases. J Clin Oncol.* 1991;9(5):832-836 .
- 226 Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Interferonalpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet.* 1999; 353(9146):14-17.
- 227 Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RG. *Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. Science.* 1976;193:1007-1008.
-

228 Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphocyte activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985;313:1485-1492.

229 Law MT, Motzer RJ, Mazumdar M, Sell KW, Walther PJ, O'Connell M, et al. Phase III randomised trial of interleukin-2 with or without lymphokine activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 1995;76:824-832.

230 Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338(18):1272-1278.

231 Stadler WM, Kuzel T, Dumas M, Vogelzang NJ: Multi centre phase II trial of interleukin-2, interferon-alpha, and 13-cis retinoic acid patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1820-1825.

232 Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon-alpha 2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2972- 2980.

233 Hofmockel G, Langer W, Theiss M, Gruss A, Frohmuller HG. Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regime of interleukin-2, interferon-alpha, and 5-fluorouracil. *J Urol.* 1996;156(1):18-21.

234 Negrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard JY, Escudier B, Rossi JF, et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha with or without fluorouracil. *J Clin Oncol.* 2000 15;18 (24):4009-4015.

235 Couillard DR, de Vere White RW. Surgery of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1993;20 (2):263-275.

236 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-alpha-based immunotherapy compared with interferon-alpha alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:966–970.

237 Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol*. 1991;9:271–296.

238 Holtl L, Zelle-Reisser C, Gander H, Papesh C, Ramoner R, Bartsch G, et al. Thurnler M. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumour lysate-pulsed autologous dendritic cells. *Clin Cancer Res*. 2002;8(11):3369–3376.

239 Motzer R, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):1928-1935.

240 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-124.

241 Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-2524.

242 Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24.

243 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-134.

244 Lara PN Jr, Quinn DI, Margolin K, Meyers FJ, Longmate J, Frankel P, et al. SU5416 plus interferon alpha in advanced renal cell carcinoma: a phase II California Cancer Consortium Study with biological and imaging correlates of angiogenesis inhibition. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct 15;9(13):4772-4781.

- 245 Jacqmin D, Van Poppel H, Kirkali Z, Mickisch G. Renal cancer. *Eur Urol.* 2001;39:361–369.
- 246 Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* 2002;163:426–430.
- 247 Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, Beldegrun A. Incidental renal tumors. *Urology.* 2000;56:190–196.
- 248 H. Lang, D. Jacqmin Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma. *EAU Update Series 1 (2003)* 215–219.
- 249 Jacqmin D, Saussine C, Roca D, Roy c, Bollack C. Multiple tumors in the same kidney: incidence and therapeutic implications. *Eur Urol.* 1992; 21:32–34.
- 250 Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;158:45–49.
- 251 Lang H, Lindner V, Saussine C, Havel D, Faure F, Jacqmin D. Microscopic venous invasion: A prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2000;35:600–605.
- 252 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):331-335.
- 253 Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD, Weiss LM, Medeiros LJ. Appraisal of intratumoral microvessel density MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997;80:1768–1775.
- 254 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.
- 255 Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JLI. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: Comparison for

tumor grade, mitotic index and silver staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol.* 1993;170:471–477.

256 Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard JY, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, Guille F, Ramee MP, Lobel B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology.* 2000;55:501–505.

257 Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, Mungan U, Demirel D, Tuzel E, et al. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2002;90:20–25.

258 Uchida T, Gao JP, Wang C, Jiang SX, Muramoto M, Satoh T, et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology.* 2002;59:615–620.

259 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;86:2320–2326.

260 Harrell FE, Califa RM, Prior DB, Rosatti RA. Evaluating the yield of medical test. *JAMA* 1982;247:2543-2546.

261 Harrell FE, Califa RM, Prior DB, Rosatti RA. Regression modeling strategies for improved prognostic prediction. *Stat. Med* 1984;3:143-152.

262 Harrell FE, Jr Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387.

263 Gönen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika.* 2005;92:965-970.

264 van Houwelingen JC and le Cessie S. Predictive value of statistical models, *Statistics in Medicine.* 1990 ;8:1303-132.

265 Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet.* 1998;352:1691-1696.

266 McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, Adami HO. *Internacional renal-cell cancer study I. Tobacco use. Int J Cancer.* 1995;60(2):194-198.

267 Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. *Gidelines on renal cell cancer. Eur Urol.* 2001;40(3):252-255.

268 Borque A, García de Jalón A, Pascual D, Rioja J, Rioja LA. *Alternativas a la transfusión en cirugía urológica. En: Métodos de ahorro de sangre homóloga: una visión práctica. Primera edición. García – Erce JA, editor; 2002. p.175- 183.*

269 Fuhrman SA, Lasky LC, Simas C. *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol.* 1982; 6:655-663.

270 Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. *Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. J Urol.* 1997;158:45–49.

271 Kattan M, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. *A postoperative prognosis nomogram for renal cell carcinoma. J Urol.* 2001;166:63- 67

272 Blute ML, Amling CL, Bryant SC, Zincke H. *Management and extended outcome of patients with synchronous bilateral solid renal neoplasms in the absence of Von – Hippel – Lindau disease. Mayo clin Proc.* 2000 ;75(10):1020-1026.

273 Blute ML, Itano NB, Chville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. *The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. J Urol.* 2003 ;169(4):1276 -1281.

274 Pahernik S, Cudovic D, Roos F, Melchior SW, Thüroff JW. *Bilateral synchronous sporadic renal cell carcinoma; surgical management, oncological and functional outcomes. BJU Int.* 2007 ;100(1):26-29.

275 Klatte T, Wunderlich H, Patard JJ, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. *Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. BJU Int.* 2007l;100(1):21-25.

276 Hintzy MC, Hupertan V, Larousserie F, Chretien Y, Thiounn N, Dugour B, et al. *Tumeur rénale bilatéral non héréditaire : attitude pratique et place de la chirurgie conservatrice. Prog Urol.* 2006 ;16(2):134-138.

277 Sorbellini M, Kattan MW, Zinder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, McKiernan, Russo P. *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol.* 2005; 173. 48 -51.

278 Dall'Oglio MF, Ribeiro – Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, et al. *Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. J Urol.* 2007 ;178(2) : 425 – 428.

279 Pahernik S, Ziegler S, Roos f, Melchor SW, Thüroff JW. *Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. J Urol.* 2007;178: 414 - 417.

280 Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H. *pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? J Urol.* 2005;173(2): 380 – 384.

281 Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Kleid MD, Guille F, Lobel B, et al. *Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma : an international multicenter experience. J Urol.* 2007 ;178(1) :35 – 40.

282 Tabibi A, Parvin M, Abdi H, Bashtar R, Zamani N, Abadpour B. *Correlation between size of renal cell carcinoma and its grade, stage, and histological subtype. Urol J.* 2007 ;4(1):10-13.

283 Karakiewicz PI, Lewinshtein Dj, Chun FK, Briganti A, Guille F, Perrotte P, et al. *Tumor Size improves the accuracy of TNM predictions inpatients with renal cancer.Eur Urol.* 2006; 50(3):521 – 528.

284 Ficarra V, Prayer – Galetti T, Novara G, Bratti E, Zanolla L, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F. Tumor – size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma. *Urology* 2004 ;63(2):235-239; discussion 239-240.

285 Ficarra V, Guillé F, Schips L, de la Taille A, Prayer Galetti T, Tostain J et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104(10):2116 -2123.

286 Wunderlich H, Dreihaupt M, Schlichter A, Kosmehl H, Reichelt O, Schubert J. New cut – off point between T1 and T2 renal cell carcinoma – necessary for a better discriminatory power of the TNM classification. *Urol. Int.* 2004;72(2):123 -128.

287 Kuczyk M, Wegener G, Merserburger AS, Anastasiadis A, Machtens S, Zumbrägel A, et al. Stenzl A. Impact of tumor size on the long – term survival of patients with early stage renal cell cancer. *World J Urol.* 2005;23(1):50 -54.

288 Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol.* 2005;173(1):33 -37.

289 Galen F, Wood H, Wood CG. Staging refinements in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2006; 16:317 -320

290 Rini BI. Current status and future directions of molecular markers in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2006;16:332 -336.

291 Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MHT, Yu H, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Can Res* 2004;10: 5464 -5471.

292 Lane BR, Kattan MW. Predicting outcomes in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2005;15:289 – 297.

293 Lane BR, Babineau D, Kattan MW, Novick AC, Gill IS, Zhou M, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm. or less amenable to partial nephrectomy. *J Urol.* 2007; 178: 429 -434.

294 Pattard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodríguez A, De La Taille A, et al. Multi – institutonal validationn of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;172(3): 858 -862.

295 Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, Mejean A. Low predictive accuracy of the Kattan posoperative nomogramm for renal cell carcinoma recurrence in a populationn of french patients. *Cancer* 2006;107(11):2604 – 2608.

296 Kattan MW. Validating a prognostic model. *Cancer* 2006;107(11): 2523 -2524