



**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**EVALUACIÓN DE FACTORES HISTOPRONÓSTICOS  
RECIENTES EN CARCINOMA RENAL**

**TESIS DOCTORAL**

BEATRIZ SANTIAGO AGREDANO

CÓRDOBA, 2012

TITULO: *EVALUACIÓN DE FACTORES HISTOPRONÓSTICOS RECIENTES  
EN CARCINOMA RENAL.*

AUTOR: *BEATRIZ SANTIAGO AGREDANO*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---





**TÍTULO DE LA TESIS:**

“EVALUACIÓN DE FACTORES HISTOPRONÓSTICOS RECIENTES EN CARCINOMA RENAL”

**DOCTORANDO/A:** BEATRIZ SANTIAGO AGREDANO

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

La tesis que va a ser defendida por **D<sup>a</sup> Beatriz Santiago Agredano** bajo nuestra dirección, con el título “EVALUACIÓN DE FACTORES HISTOPRONÓSTICOS RECIENTES EN CARCINOMA RENAL”, ha sido elaborada con el rigor científico suficiente para llegar a la lectura de la misma. Durante los años en los que se ha trabajado sobre la misma, tanto en la fase de diseño, como en la de recogida de la muestra, procesamiento posterior de los datos, análisis de los mismos y obtención de conclusiones se han seguido en todo momento las pautas que se aconsejan para llevar a cabo un trabajo de investigación.

Durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral se han publicado los siguientes trabajos:

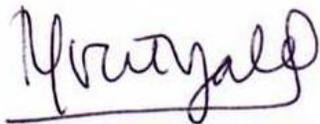
A. López-Beltrán, **B. Santiago**, R. Montironi, L. Cheng. *What the clinician should know about the pathology of renal cell carcinoma: a 2009 update*. Clin Transl Oncol (2009); 11:10-15

**Beatriz Santiago Agredano;** José Álvarez-Kindelán, Pilar Font-Ugalde, Ana Blanca-Pedregosa, Antonio López-Beltrán, María José Requena-Tapia. *Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales.* Actas Urol Esp (aceptado 2012)

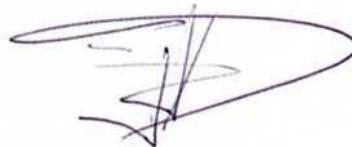
Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 11 de SEPTIEMBRE de 2012

Firma del/de los director/es



Fdo.:Dra. Dña. Pilar Font Ugalde



Fdo.: Dr. D. José Álvarez Kindelán

## AGRADECIMIENTOS

Agradecer al Profesor D. Antonio López Beltrán el inicio de este proyecto y su respaldo hasta que hemos llegado al final, por su dedicación y sus largos ratos en el despacho, que hoy dan como fruto esta tesis doctoral.

Un agradecimiento muy especial a mis directores de tesis, la Dra. Dña. Pilar Font Ugalde y el Dr. D. José Álvarez Kindelán.

Gracias Pilar por haber aceptado la codirección de esta tesis, porque sin tu ayuda nada hubiera resultado igual. Es demasiado fácil aprender y querer seguir creciendo cuando la enseñanza viene a borbotones de personas como tú, que disfrutan con su trabajo y que dedican mucho más de lo que se puede ver a simple vista para que otras podamos alcanzar una meta como esta. Cada llamada telefónica y cada correo electrónico se ven hoy reflejados en mucho de lo que con este trabajo hemos conseguido.

Y gracias Pepe, no sólo por haber sido codirector de esta tesis, sino porque además has sido compañero y amigo. Gracias por confiar y creer cuando incluso yo misma dudé de poder conseguir este propósito, por tu apoyo en tantos momentos de desesperación, y por el trabajo codo a codo y tu dedicación y constancia, por todo lo que hoy por fin se hace palpable y tangible en estas páginas. Esto es tan tuyo como mío.

Gracias a la Dra. Dña María José Requena Tapia, porque desde el inicio en mi formación como especialista sembró en mí la necesidad de realizar este proyecto, de querer avanzar y dar algo más de lo que simplemente es suficiente.

Y tengo que agradecer enormemente a una persona que casi sin darse cuenta ha sido mi apoyo fundamental en todo este camino. Gracias Ana, porque has estado siempre y en cada momento, porque has sido directora, estadística, informática y un montón de cosas más. Gracias por hacerme menos complicadas tantas cosas, por escucharme cuando nadie más podía oírme, y por haberte convertido en amiga a la par que este trabajo iba llegando a su fin. Ahora sí, ¡ya somos las dos doctoras!

Gracias Ruz, por soportarme en tantos momentos y aceptar sin preguntar. Por tu paciencia infinita tratando de hacerme aprender cosas que al principio parecían imposibles para una uróloga: ¡Es una suerte tener al informático en casa! Gracias por acompañarme también en esta ocasión, como en todas las demás.

Y por último quiero dar las gracias a mi familia, mis padres y mis hermanas, por ser los cimientos que nunca se tambalean y que una vez más hacen posible que cierre una nueva etapa. Habéis estado ahí en cada uno de mis pasos, en los que di en falso para tirar fuerte y levantarme, y en otros firmes como este, y que me hacen ser consciente de que esto también es gracias a vosotros.

A todos los que me ayudaron a conseguirlo, GRACIAS.

***A mi abuela Lola***



# ÍNDICE

---



---

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>1-2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5-65</b>
1. EPIDEMIOLOGÍA .....	5-7
2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....	8-12
2.1. Factores demográficos .....	8-9
2.2. Factores medioambientales y estilo de vida .....	9-11
2.3. Otros factores de riesgo .....	11-12
3. CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES RENALES .....	13-21
3.1. Clasificación .....	13-14
3.2. Carcinoma renal de células claras .....	15-16
3.3. Carcinoma renal papilar .....	17-18
3.4. Carcinoma renal cromóforo .....	19-20
3.5. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini .....	20-21
3.6. Oncocitoma renal .....	21
3.7. Otros tumores renales .....	21
4. ESTADIFICACIÓN TUMORAL Y GRADO .....	22-30
4.1. Estadificación tumoral .....	22-26
4.2. Gradación tumoral .....	26-30

5. FACTORES PRONÓSTICOS .....	30-52
5.1. Factores anatómicos .....	30-38
5.1.1. Tamaño tumoral .....	31-32
5.1.2. Invasión venosa macroscópica .....	32-34
5.1.3. Invasión de la glándula suprarrenal .....	34-35
5.1.4. Metástasis ganglionar regional .....	36-37
5.1.5. Afectación metastásica a distancia .....	37-38
5.2. Factores histológicos .....	38-50
5.2.1. Invasión microvascular y capilar microscópica .....	39-40
5.2.2. Necrosis tumoral .....	40-42
5.2.3. Diferenciación sarcomatoide .....	43-45
5.2.4. Invasión del sistema colector .....	45
5.2.5. Invasión de la grasa del seno renal .....	45-48
5.2.6. Invasión de la cápsula renal .....	49-50
5.3. Factores clínicos .....	51-52
5.3.1. Forma de presentación .....	51
5.3.2. Estado funcional del paciente .....	51
5.3.3. Trombocitosis .....	51
5.3.4. Otros factores clínicos .....	52
5.4. Factores moleculares .....	52

---

6. BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL CARCINOMA RENAL.....	52-65
6.1. Carcinoma renal de células claras.....	53-58
6.2. Carcinoma renal papilar.....	59-61
6.3. Carcinoma renal cromóforo.....	61-62
6.4. Carcinoma de células renales sarcomatoide.....	62-64
6.5. Carcinoma de los conductos colectores.....	64-65
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>67-68</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>69-78</b>
1. CASOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	69
1.1. Período de estudio.....	69
2.2. Población de estudio.....	69
2. CIRUGÍA DEL TUMOR RENAL.....	69-70
3. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA INICIAL.....	71-73
3.1. Sintomatología.....	71
3.2. Exámenes radiológicos.....	71-72
3.3. Estadificación TNM (2010).....	72-73
4. REVISIÓN DEL MATERIAL HISTOPATOLÓGICO.....	73
5. CONFECCIÓN DEL PROTOCOLO GENERAL.....	73-76
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76-78

<b>IV. RESULTADOS</b> .....	<b>79-123</b>
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES .....	79-90
1.1 Datos globales de las variables demográficas y clínicas .....	79-83
1.1.1. Distribución por edad .....	79-80
1.1.2. Distribución por sexo .....	80
1.1.3. Distribución según el lado y el tipo de cirugía .....	80
1.1.4. Distribución según la progresión tumoral .....	81
1.1.5. Distribución según la mortalidad .....	82
1.2. Datos globales de las variables anatómicas .....	84-88
1.2.1. Distribución según el tamaño tumoral .....	85-86
1.2.2. Invasión macroscópica de la vena renal .....	86
1.2.3. Distribución según TNM 2010 .....	86-88
1.3. Datos globales de las variables histológicas .....	88-90
1.3.1. Distribución según el grado tumoral de Fuhrman .....	88
1.3.2. Distribución según el tipo histológico .....	89-90
2. ANÁLISIS BIVARIANTE .....	91-94
2.1. Relación entre las diferentes variables clínico-patológicas y la progresión tumoral .....	91-92
2.2. Relación entre las diferentes variables clínico-patológicas y la mortalidad por cáncer renal .....	93-94

---

3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS KAPLAN-MEIER.....	95-119
3.1. Supervivencia libre de progresión.....	95-107
3.1.1. Supervivencia libre de progresión según variables clínicas y anatómicas.....	96-100
3.1.2. Supervivencia libre de progresión según variables histológicas.....	101-107
3.2. Supervivencia cáncer específica.....	107-119
3.2.1. Supervivencia cáncer específica según variables clínicas y anatómicas.....	108-113
3.2.2. Supervivencia cáncer específica según variables histológicas.....	113-119
4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN COX UNIVARIANTES Y MÚLTIPLES.....	120-123
4.1. Análisis de regresión Cox univariante y múltiple para supervivencia libre de progresión.....	120-121
4.2. Análisis de regresión Cox univariante y múltiple para supervivencia cáncer específica.....	122-123
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>125-150</b>
1. EDAD Y SEXO.....	125-126
2. ESTADÍO TUMORAL: TAMAÑO TUMORAL, AFECTACIÓN GANLIONAR REGIONAL Y ENFERMEDAD METASTÁSICA DISTANCIA.....	126-129

3. GRADACIÓN TUMORAL.....	129-132
4. TIPO HISTOLÓGICO.....	132-133
5. INVASIÓN VENOSA MACROSCÓPICA.....	133-135
6. INVASIÓN MICROVASCULAR VENOSA Y CAPILAR MICROSCÓPICA.....	135-138
7. NECROSIS TUMORAL.....	138-140
8. DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE.....	140-141
9. INVASIÓN DEL SISTEMA COLECTOR.....	142-145
10. INVASIÓN DE LA GRASA DEL SENO RENAL.....	145-147
11. INVASIÓN DE LA CÁPSULA RENAL.....	147-150
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>151-153</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>155-166</b>
<b>VIII. ANEXO.....</b>	<b>167</b>

# ABREVIATURAS

---



A continuación se presenta una relación de las abreviaturas más utilizadas a lo largo del texto:

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AJCC:** Del inglés “American Joint Committee on Cancer”

**CR:** Carcinoma renal

**FISH:** Del inglés “Fluorescence in situ Hybridization”

**HIF:** Del inglés “Hypoxia-inducible factor”

**HIF1a:** Del inglés “Hypoxia-inducible factor-1 alpha”

**IGSR:** Invasión de la grasa del seno renal

**IMC:** Índice de masa corporal

**IMV:** Invasión microvascular venosa

**ISC:** Invasión del sistema colector

**LOH:** Del inglés “Loss of heterozygosity”

**NQA:** Nefropatía quística adquirida

**NT:** Necrosis tumoral

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PDFG:** Del inglés “Platelet-derived growth factor”

**pVHL:** Del inglés “Von Hippel-Lindau protein”

**RNM:** Resonancia Nuclear Magnética

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SCE:** Supervivencia cáncer específica

**SG:** Supervivencia global

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**UICC:** Del inglés “Union for International Cancer Control”

**VEGF:** Del inglés “Vascular Endothelial Growth Factor”

**VHL:** Del ingles "Von Hippel-Lindau tumor suppressor"

# RESUMEN

---



El carcinoma renal es una neoplasia relativamente frecuente con una amplia variabilidad en cuanto a su pronóstico. En los últimos años, el continuo avance en el tratamiento del carcinoma renal ha hecho que, de forma paralela, el conocimiento de la histopatología de los tumores renales sea de crucial importancia, con el fin de poder determinar aquellos factores con implicación pronóstica que permitan identificar a subgrupos de pacientes con un pronóstico desfavorable. El conocimiento de estas variables con posible significado pronóstico es esencial para poder plantear la actitud terapéutica más óptima y modelos de seguimiento tras ésta en nuestros pacientes.

El presente estudio se centra en la evaluación de factores clínicos, anatómicos e histopatológicos como variables con significación pronóstica en pacientes con carcinoma renal tras la cirugía, englobando los factores tradicionales y otros de más reciente incorporación.



# I. INTRODUCCIÓN

---



## **1. EPIDEMIOLOGÍA**

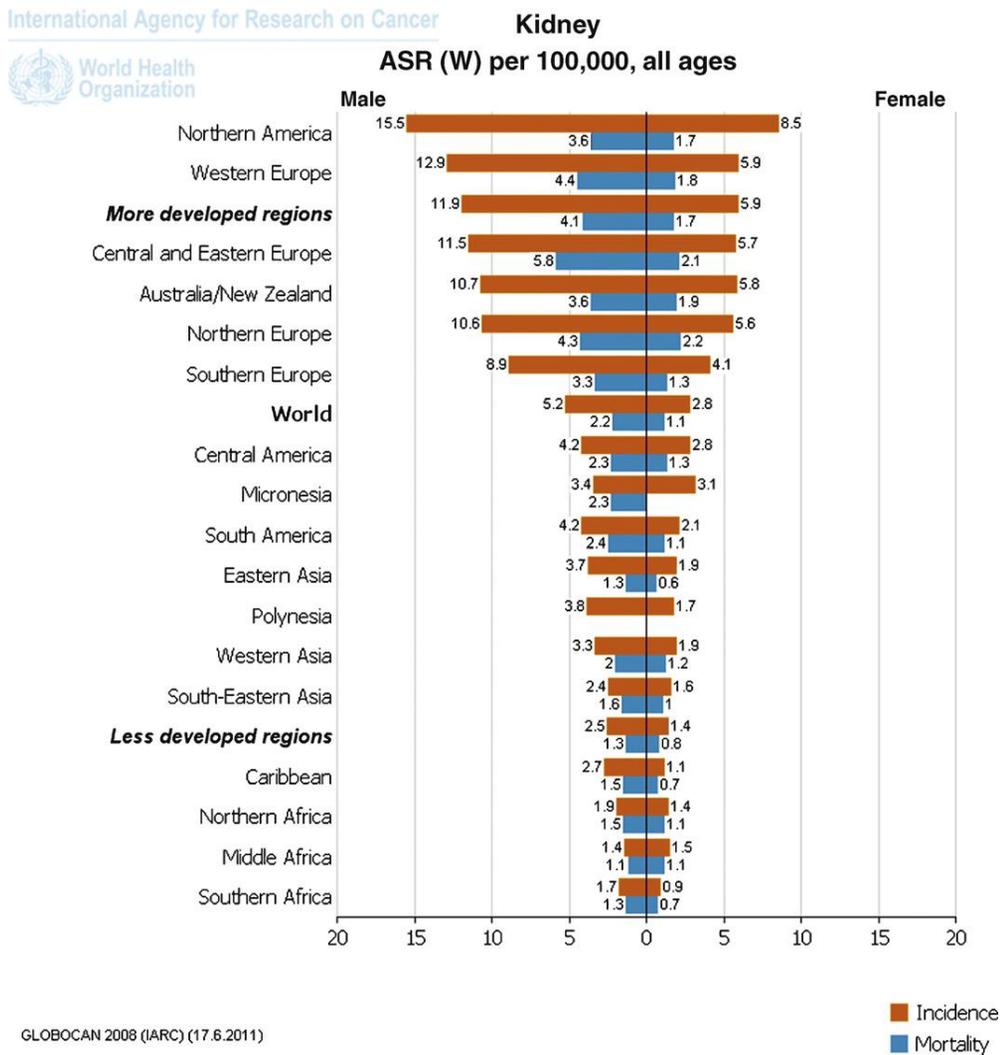
El carcinoma renal (CR) representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas del adulto y a nivel mundial es la 13ª neoplasia maligna en frecuencia, con 271.000 casos nuevos diagnosticados en 2008 [1]. La incidencia de CR presenta variaciones en la geografía mundial, encontrando las mayores tasas de incidencia en Europa, Norte América y Australia, mientras que las tasas más bajas se encuentran en India, Japón, África y China. En 2008 se produjeron 88.400 casos nuevos de CR en el seno de la Unión Europea [2], situándose aquél como la 10ª neoplasia en frecuencia. La tasa de incidencia de CR estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes en los 27 países de la Unión Europea es de 15,8 en el hombre y 7,1 en la mujer. En Europa, las tasas de incidencia más altas se encuentran en la República Checa, Lituania, Letonia, Estonia e Islandia, situándose la incidencia más baja en Rumanía, Chipre y Portugal (Tabla 1) [3]. En general, durante los dos últimos decenios y hasta hace poco se ha producido un incremento anual próximo al 2% de la incidencia de CR en todo el mundo y en Europa, aunque en Dinamarca, Polonia y Suecia se ha observado un descenso continuado [4]. El aumento progresivo de la incidencia es posiblemente resultado del mayor número de pruebas diagnósticas realizadas en el contexto del estudio de otras enfermedades (ecografía y tomografía axial computarizada (TAC)) [5]. Así, el número de CR diagnosticados incidentalmente ha aumentado, siendo estos tumores con mayor frecuencia de un menor tamaño y un estadio más bajo [6, 7]. En 2008, se estimaron 116.000 muertes por CR globalmente, con tasas similares en varones y en mujeres. Las tasas de mortalidad más alta se alcanzaron en Norte América, Australia/Nueva Zelanda y Europa, mientras que África y Asia presentaron las tasas más bajas (Figura 1) [1]. Las tasas de

mortalidad por CR en países europeos sufrieron un incremento hasta la década de los noventa. Posteriormente, la mortalidad por CR se ha estabilizado, mostrando una tendencia a su disminución [3]. En Europa se estimaron 39.300 muertes por CR en el año 2008 [2].

**Tabla 1. Tasas estimadas de incidencia y mortalidad por carcinoma renal en los 27 países de la Unión Europea en 2008**

Country	Incidence		Mortality	
	Men	Women	Men	Women
Czech Republic	33.6	15.0	12.6	5.3
Lithuania	24.8	11.0	11.9	4.3
Estonia	24.2	9.5	12.3	1.9
Latvia	26.1	13.2	12.4	4.3
Iceland	21.6	10.4	10.2	4.4
Poland	15.5	7.1	8.7	3.4
France	15.9	5.7	6.3	2.5
Hungary	17.2	6.5	8.4	3.4
Austria	18.0	9.1	6.3	3.1
Ireland	13.4	9.1	5.3	3.2
Belgium	16.2	8.3	4.9	2.8
Germany	21.7	10.2	7.6	3.1
Slovakia	20.6	10.5	10.4	4.3
Slovenia	18.2	6.4	7.3	3.2
Luxembourg	9.6	9.7	3.9	3.0
Finland	13.8	8.3	6.1	2.8
Italy	15.2	6.1	5.0	2.0
Norway	15.3	7.5	6.0	2.8
Greece	10.0	4.3	4.4	1.9
Denmark	13.0	6.9	6.3	3.2
United Kingdom	13.1	6.2	6.4	3.1
Netherlands	13.3	7.0	8.9	4.2
Cyprus	6.9	2.6	2.5	1.0
Malta	8.4	2.2	7.9	3.2
Sweden	10.8	6.6	6.2	3.6
Bulgaria	12.4	6.2	4.1	1.2
Spain	12.3	4.4	4.6	1.7
Switzerland	13.6	5.6	5.2	2.1
Portugal	7.2	3.4	3.5	1.2
Romania	8.1	4.2	4.4	1.8
European Union	15.8	7.1	6.5	2.7

**Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad para carcinoma renal según sexo en los diferentes continentes (International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN database 2008)**



## **2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

De forma tradicional, el CR tiene su origen en el epitelio de los túbulos renales, en la corteza o en la médula, dependiendo del subtipo histológico. La mayoría de los CR derivan del túbulo contorneado proximal, pero se han identificado algunos subtipos procedentes de los túbulos distales o de los colectores corticales, de manera que la mayoría de las variantes de CR de células claras y CR papilar surgen primariamente de los túbulos contorneados proximales, mientras que otras tipologías histológicas como el carcinoma cromóforo derivan de los componentes más distales de la nefrona[8].

Las causas etiológicas del CR aún no se encuentran claramente establecidas, pero existen diversos factores de riesgo implicados en su desarrollo.

### **2.1. Factores demográficos**

Entre los posibles factores demográficos implicados en la etiología del CR se encuentran la raza, el sexo y la edad.

Existen diferencias raciales claras en la incidencia del CR, siendo la incidencia notablemente más baja en asiáticos [1-4, 9], existiendo un mayor riesgo comparativo en la raza blanca y encontrando la incidencia más baja en países africanos [4]. Esta distinción racial puede ser atribuida a las diferencias genéticas interraciales, o a los distintos estilos de vida y factores medioambientales.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad muestran que existe un mayor riesgo de desarrollo de CR en el hombre [1], siendo la relación hombre: mujer de 2:1. Esto es debido probablemente a las diferencias en la prevalencia del hábito tabáquico entre sexos y en la exposición ocupacional.

Respecto a la edad, el CR se considera una enfermedad del adulto, aumentando de forma notable las tasas de incidencia en Europa y Estados Unidos con la edad, con un pico de incidencia entre los 70 y los 75 años [9]. A pesar de ello, en algunos casos puede presentarse en pacientes más jóvenes [10].

## **2.2. Factores medioambientales y estilo de vida**

El único factor de riesgo ambiental generalmente aceptado en el CR es la exposición al tabaco, confirmándose en un metaanálisis que el consumo de tabaco incrementa el riesgo de CR [11], siendo el factor etiológico responsable del 39% de todos los casos en varones. Se ha observado una relación directamente proporcional entre la duración del hábito tabáquico y la aparición de tumores, e inversamente proporcional entre la edad de adquisición del hábito y su aparición [12]. La asociación entre el hábito tabáquico y el CR es relativamente débil, pero existe una clara relación dosis dependiente [11]. El riesgo de desarrollo de CR parece disminuir tras el abandono del consumo de tabaco en varones por un periodo igual o superior a los diez años, pero aún contamos con una experiencia limitada a este respecto [11, 13].

La obesidad es otro factor de riesgo de desarrollo de CR establecido en diversos estudios. Un meta-análisis de estudios prospectivos mostró una clara asociación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo de CR con un riesgo estimado (por cada  $5\text{kg}/\text{m}^2$  de incremento de IMC) de 1,24 en varones y 1,34 en mujeres[14]. Considerar la obesidad abdominal como un factor de riesgo de CR independientemente del IMC es aún un tema controvertido, aunque algunos estudios así lo contemplan [15, 16]. El mecanismo de inducción de desarrollo de CR en los pacientes con sobrepeso u obesidad no está claramente establecido, pero podría estar relacionado con la exposición a los estrógenos [17].

Las marcadas diferencias geográficas en la incidencia de CR y las elevadas tasas alcanzadas en países asiáticos coinciden con notables cambios en el estilo de vida, especialmente en la dieta, lo que hace pensar que juegan un papel esencial en el posible desarrollo del CR [18]. El consumo diario de grasas y proteínas se ha correlacionado con una mayor incidencia de CR tanto en hombres como en mujeres [19]. No obstante, los estudios acerca de la correlación entre CR y la ingesta total de grasas o la ingesta de diferentes tipos de grasas (vegetales, animales, saturadas, monoinsaturadas o poliinsaturadas) aún resultan insuficientes. Un consumo elevado de frutas y verduras se asocia con menor riesgo de desarrollo de CR [20], mientras que aún no existen resultados que demuestren que el consumo de vitaminas o minerales reduzca el riesgo de CR [18]. Respecto a la ingesta de carne aún se precisan más estudios que apoyen la hipótesis de que su elevado consumo se asocie a un riesgo incrementado de CR [21]. Estudios recientes han mostrado que un consumo moderado de alcohol se asocia de forma inversamente significativa con el riesgo de CR [22, 23]. La ingesta total de fluidos no se

asocia con mayor riesgo de CR [24]. Respecto a otro tipo de ingesta líquida como zumo, leche, café o té no existen estudios con resultados consistentes [18, 24].

El CR no es una típica enfermedad ocupacional, pero sí existe una asociación clara con la exposición a distintos compuestos carcinógenos. Son diversos los estudios con relación a estos posibles carcinógenos empleados en procesos industriales (tricloroetileno, percloroetileno, arsénico, cadmio, níquel, algunos disolventes orgánicos, pesticidas o toxinas fúngicas...), la mayoría con resultados insuficientes [25, 26]. No obstante, la prevención a la exposición a estos factores con posible efecto carcinogénico es siempre recomendable.

### **2.3. Otros factores de riesgo**

Tanto la hipertensión arterial como el uso de fármacos antihipertensivos son otros posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo de CR, mostrando dos estudios prospectivos esta asociación. Es difícil distinguir el papel de actuación de las cifras elevadas de presión arterial del que juegan los fármacos antihipertensivos, ya que inevitablemente ambos se superponen en pacientes hipertensos que toman tratamiento. Un adecuado control de las cifras de presión arterial parece reducir el riesgo de CR, mientras que el uso de fármacos antihipertensivos, incluyendo fármacos diuréticos, no sería un factor de riesgo causal tan determinante [27, 28].

La nefropatía quística adquirida (NQA) se desarrolla en pacientes en estadios finales de enfermedad renal, sobre todo en pacientes en largo tiempo de hemodiálisis [29]. Se ha observado una incidencia de CR entre tres y seis veces mayor en estos pacientes comparada con la población general, estableciéndose así la NQA como un factor de riesgo de CR. Así mismo, el periodo de tiempo de diálisis parece estar asociado con tasas de incidencia más elevadas de CR [30]. Las características del CR asociado a NQA difieren del clásico CR. La edad al diagnóstico suele ser más temprana que en la población general y la incidencia en varones también es más elevada, lo que hace que la relación hombre:mujer sea mayor [31]. El riesgo de CR en pacientes con NQA no parece reducirse tras el trasplante renal.

Es conocida la asociación de la diabetes mellitus tipo 2 con un riesgo más elevado de diferentes neoplasias. Un reciente estudio epidemiológico evalúa su posible relación con el CR, no encontrando asociación significativa entre ambas, aunque apoyando el papel del sobrepeso y la obesidad como factores asociados con un mayor riesgo de CR como habíamos comentado anteriormente [32].

El posible papel de la infección del tracto urinario como factor de riesgo de CR aún resulta controvertido, existiendo estudios que muestran resultados contradictorios [33].

### **3. CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES RENALES**

#### **3.1. Clasificación**

Las neoplasias renales son clasificadas mediante el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004 [34], que define los subtipos tumorales en función de los rasgos histopatológicos, el comportamiento clínico y las alteraciones genéticas, especificando al menos tres subtipos histológicos principales de CR: células claras, papilar y cromóforo. Esta clasificación engloba contribuciones de clasificaciones previas, en particular de la de Mainz (1986) y Heidelberg (1997) [35, 36]. La clasificación de los tumores renales se ha ampliado con nuevas categorías recientemente incorporadas. Ello resulta en la modificación de la actual clasificación de la OMS del 2004 de las neoplasias epiteliales renales en el adulto (Tabla 2). El objetivo se sitúa en la definición de grupos de riesgo clasificados como tumores malignos o benignos, incluyendo un subgrupo de tumores con bajo potencial maligno que dé cabida a categorías recientemente reconocidas de tumores renales con un mejor pronóstico tras la cirugía [37].

**Tabla 2. Clasificación modificada de la OMS de 2004 de carcinoma renal en adultos [37]**

---

### **Carcinoma renal familiar**

Tumores de células renales malignos

- Carcinoma de células claras
  - Carcinoma papilar
  - Carcinoma cromóforo
  - Carcinoma de los conductos colectores de Bellini
  - Carcinoma túbulo-quístico
  - Carcinoma medular renal
  - Carcinoma renal asociado a translocación Xp 11.2/TFE3
  - Carcinoma renal tras neuroblastoma
  - Carcinoma tubular mucinoso y carcinoma de células fusiformes
  - Carcinoma renal de tipo folicular (“thyroid-like”)
  - Carcinoma renal inclasificable
- 

### **Carcinoma renal en estadios finales de enfermedad renal**

- Carcinoma renal asociado a enfermedad quística adquirida
  - Carcinoma de células claras papilar
- 

### **Neoplasias renales de bajo potencial maligno**

- Carcinoma quístico multilocular de bajo potencial maligno (Carcinoma de células claras multilocular)
- 

### **Neoplasias renales benignas**

- Adenoma papilar
- Oncocitoma
- Adenoma metanéfrico y adenofibroma

### **Neoplasias mixtas estromales y epiteliales (neoplasias renales epiteliales y estromales)**

- Nefroma quístico
  - Tumor mixto epitelial y estromal
-

### 3.2. Carcinoma renal de células claras

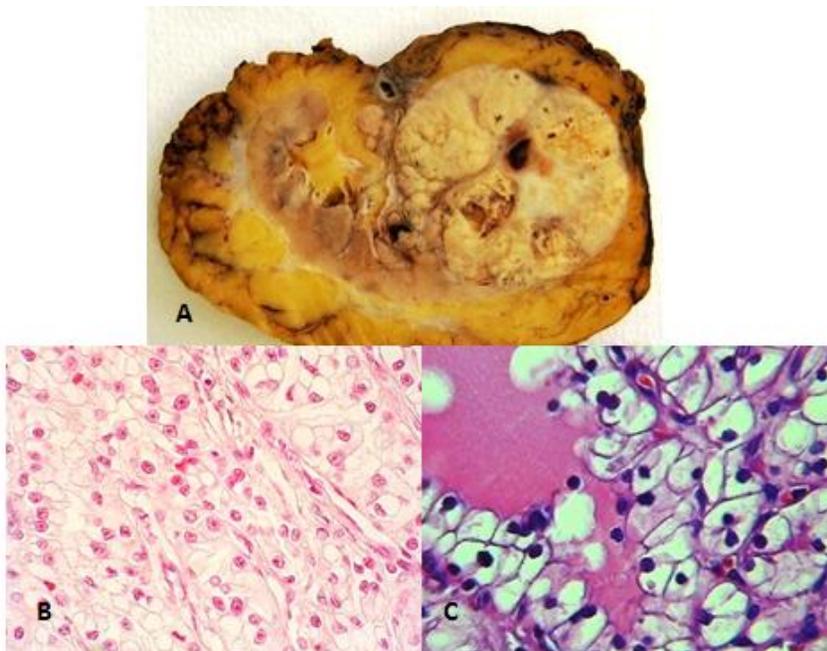
El CR de tipo células claras representa el 70% de todas las neoplasias renales. Generalmente se presenta como una masa solitaria y unilateral en los casos esporádicos, mostrando una presentación múltiple en el 4% de los casos y una bilateralidad en el 3% [38] .

Macroscópicamente se presenta como una masa bien circunscrita solitaria o multinodular, de color amarillento o café con focos más pálidos y blanquecinos; en ocasiones puede ser evidente la presencia de una pseudocápsula rodeando la masa. Pueden observarse tabiques de esclerosis, calcificaciones focales, áreas de necrosis y focos de hemorragia [39]. Suelen ser tumores sólidos, aunque en algunos casos presentan un patrón de crecimiento quístico, que puede ser debido a necrosis y licuefacción (pseudoquístico). La Figura 2-A muestra un ejemplo macroscópico de un CR de células claras. Existen casos en los que la neoplasia muestra una verdadera transformación quística sin apenas componente tumoral sólido; es el llamado carcinoma renal quístico multilocular (carcinoma de células claras multilocular) porque su apariencia es similar a un quiste multilocular (nefroma quístico). El excelente pronóstico de esta variedad con diferenciación quística sugiere la posibilidad de considerarlo un carcinoma de bajo potencial maligno [40, 41].

Microscópicamente, el patrón sólido, alveolar y acinar es el más frecuente. En ocasiones podemos observar patrones tubulares o microquísticos. En escasas ocasiones observaremos áreas papilares [42]. Presenta un estroma intratumoral que contiene un abundante entramado de vasos sanguíneos de

delgada pared, una característica importante para el diagnóstico. El citoplasma claro que presentan las células neoplásicas es resultado de un intenso acúmulo de glucógeno y de lípidos, que se disuelven en el procesado histológico (Figuras 2-B y 2-C) [38]. Algunos tumores presentan células neoplásicas con eosinofilia citoplasmática o de aspecto granular debido a un incremento en el número de mitocondrias; este hecho es particularmente frecuente en tumores de alto grado y en células neoplásicas adyacentes a zonas necróticas o hemorrágicas. La presencia de patrón sarcomatoide ocurre en un 5% de los CR de células claras y se asocia a un peor pronóstico [43]. El estadio tumoral, grado nuclear y la presencia de necrosis son los factores pronósticos principales de este subtipo histológico [39].

**Figura 2. A. Macroscopía de carcinoma renal de células claras: tumor bien circunscrito, solitario y de coloración amarillenta. B y C. Microscopía de carcinoma renal de células claras**



### **3.3. Carcinoma renal papilar**

Caracterizados por ser tumores bien definidos, con límite neto y en muchos casos rodeados por una delgada pseudocápsula fibrosa de tejido circundante, y que presentan un color blanquecino-marrón, amarillo o rojizo (Figura 3-A). Aquellos tumores de tamaño menor de 5mm son considerados adenomas, y a menudo constituyen un hallazgo incidental y ocurren en un 23% de las autopsias [38]. Los tumores de mayor tamaño son considerados carcinomas, y comprenden el 15% de todas nefrectomías por neoplasia renal, con una relación hombre:mujer de 2:1. Pueden presentar una zona central necrótica como resultado de una pobre vascularización y frecuentes hemorragias. En ocasiones, estos rasgos pueden mimetizar un quiste, tanto por apariencia macroscópica como por imagen radiológica [44].

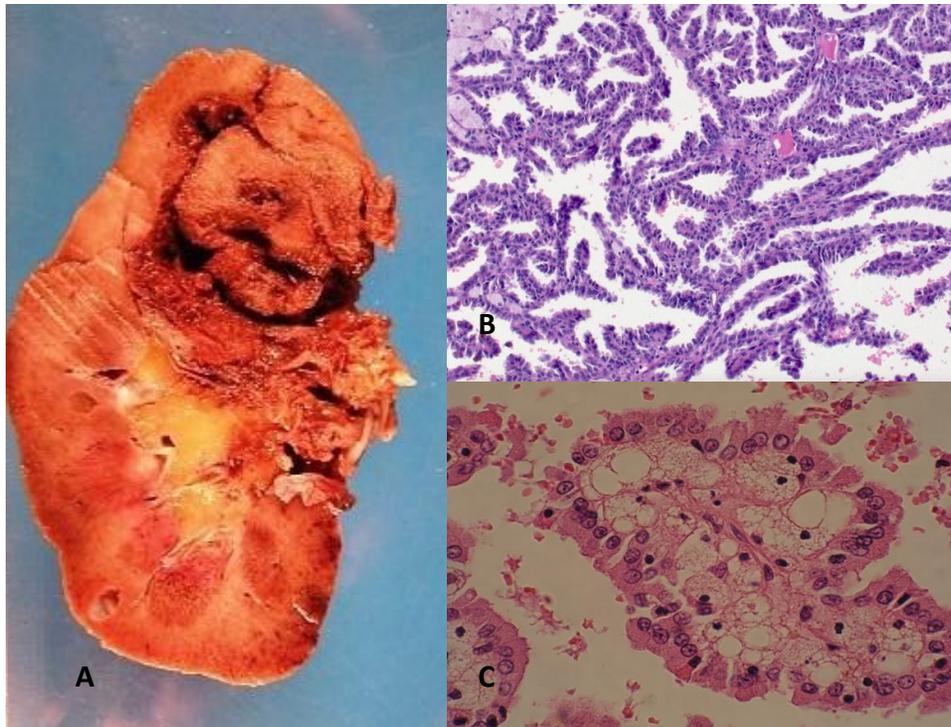
Microscópicamente, las neoplasias renales papilares se caracterizan por una arquitectura papilar o túbulo-papilar [44]. Han sido descritos dos tipos morfológicos de CR papilar [45]. Los CR papilares tipo 1 presentan una cubierta papilar formada por células pequeñas con escaso citoplasma, dispuestas en una única capa sobre la membrana basal, y con bajo grado nuclear (Figura 3-B). Los CR papilares tipo 2 están formados por células con mayor grado nuclear, citoplasma eosinofílico y núcleos pseudoestratificados, dispuestas en agregados papilares (Figura 3-C). El CR papilar tipo 1 es con mayor frecuencia multifocal. Es común la presencia de cuerpos de Psammoma [46, 47].

Con respecto a la supervivencia, el CR papilar tipo 1 presenta una supervivencia mayor en comparación con el tipo 2 [45, 48].

Ha sido descrito el CR papilar formado en su totalidad por oncocitos [45]. Este subconjunto de tumor renal papilar presenta rasgos clínico-patológicos diferentes del tipo 1 y 2, y ha sido propuesto como un tercer grupo intermedio entre ellos.

El patrón sarcomatoide se observa en un 5% de los CR papilares y se ha asociado tanto al tipo 1 como al tipo 2 [44].

**Figura 3. A. Macroscopía de carcinoma renal papilar. B. Microscopía de carcinoma renal papilar tipo 1. C. Microscopía de carcinoma renal papilar tipo 2**



### **3.4. Carcinoma renal cromóforo**

Representa el 5% de las neoplasias renales epiteliales, sin mostrar diferencia entre hombres y mujeres [49].

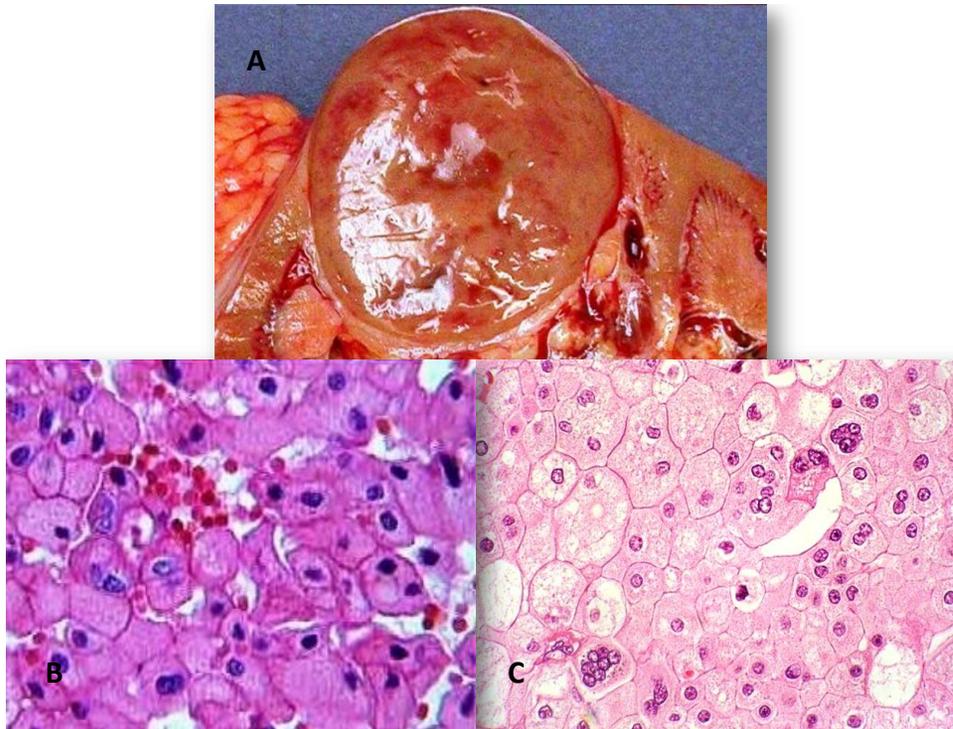
Macroscópicamente es un tumor sólido, único o múltiple, bien circunscrito, que presenta una coloración marronácea. Al corte muestra una coloración anaranjada, que se torna más clara tras el proceso de fijación (Figura 4-A) [38].

A nivel microscópico presenta un patrón de crecimiento sólido, estando ausente la prominente red vascular que rodea a la arquitectura acinar en el CR de células claras, mostrando así mismo calcificaciones focales y septos fibrosos. En ocasiones presenta una arquitectura tubular [50]. La célula típica del CR cromóforo es una célula poligonal con un citoplasma de color rosa claro y una región periférica citoplasmática que muestra granularidad y eosinofilia [38, 51]. Puede observarse un halo perinuclear. Las células muestran un núcleo condensado e hipercromático y en ocasiones pueden ser binucleadas[52] (Figuras 4-B y 4-C).

Los llamados tumores híbridos muestran características histopatológicas de CR cromóforo y oncocitoma, presentando ambos tipos celulares.

El CR cromóforo tiene un bajo grado de malignidad, sin embargo, la transformación sarcomatoide ocurre en un 8% de los casos [53].

**Figura 4. A. Macroscopía de carcinoma renal cromóforo. B y C. Microscopía de carcinoma renal cromóforo**



### **3.5. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini**

Se recomienda limitar el término de “carcinoma de los conductos colectores” a aquellos tumores localizados en la médula o en zonas centrales del riñón. Representan entre el 0,4 y el 1,8% de todos los CR en los países occidentales [54]. Algunos estudios muestran un predominio en el sexo masculino y una tendencia a aparecer de forma más frecuente en edades relativamente tempranas.

Macroscópicamente suelen ser neoplasias de gran tamaño y aunque tienen su origen en la médula renal, son tumores que infiltran por extensión la grasa perirrenal e invaden la pelvis renal. Presentan una coloración blanca o gris [38].

Microscópicamente son neoplasias que presentan un alto grado nuclear y son altamente agresivas, con arquitectura papilar ductal, desmoplasia estromal e infiltración granulocítica. La afectación ganglionar linfática es frecuente.

### **3.6. Oncocitoma renal**

El oncocitoma renal es una neoplasia benigna. Representa el 5% de las neoplasias renales epiteliales, con una relación hombre:mujer de 2:1. Es un tumor de gran tamaño y bien circunscrito, con una cicatriz central y de coloración marrón. Es posible la presencia de focos hemorrágicos, aunque la necrosis suele estar ausente.

Microscópicamente, las células neoplásicas presentan un citoplasma abundante granular y eosinofílico. El núcleo celular suele ser regular y redondeado, con un nucléolo a menudo evidente. En algunos casos se objetiva un patrón de crecimiento túbulo-quístico. Así mismo, es posible que exista extensión de las células neoplásicas a la grasa perirrenal [55].

### **3.7. Otros tumores renales**

Existen otras formas tumorales de cáncer renal descritas en los últimos años, pero que se encuentran fuera de los objetivos del presente trabajo doctoral.

## **4. ESTADIFICACIÓN TUMORAL Y GRADO**

### **4.1. Estadificación tumoral**

Las diferentes neoplasias se clasifican de acuerdo a sistemas de estadificación basados en la extensión y características del tumor primario y la extensión tumoral a distancia.

En 1958 Flocks y Kadesky propusieron la primera clasificación del CR de acuerdo a la extensión anatómica del tumor: tumor limitado a la cápsula renal (estadío I), invasión del pedículo renal o la grasa perirrenal (estadío II), afectación de ganglios linfáticos regionales (estadío III), y existencia de metástasis a distancia (estadío IV) [56].

Tras esta clasificación y un año más tarde, Petdovic publica una clasificación muy similar, dividiendo los tumores limitados al riñón (estadío I de Flocks-Kadesky) en dos estadíos independientes (I y II de su nuevo sistema) [57].

En 1969 Robson propuso un nuevo sistema de estadiaje del CR, agrupando todos los CR localizados y confinados a la cápsula renal (estadío I) y diferenciándolos de aquellos tumores que infiltraban la cápsula renal sin sobrepasar la Gerota (estadío II), afectación de la vena renal, vena cava inferior o ganglios linfáticos (estadío III), y tumores que se extendían más allá de la Gerota o presentaban metástasis a distancia (estadío IV) [58]. Este sistema de clasificación fue validado en estudios de supervivencia posteriores, sin embargo las diferencias en supervivencia entre los diferentes

estadíos no siempre se constataron y se obtuvieron resultados contradictorios.

La clasificación de Robson fue ampliamente empleada hasta que en la década de los 90 fue siendo progresivamente reemplazada por el sistema TNM (extensión tumoral (T), diseminación a los ganglios linfáticos (N) y presencia de metástasis a distancia (M)), propuesto por la UICC y el AJCC en 1978 y que es el empleado para uso clínico y científico.

El sistema TNM ha sufrido modificaciones en el tiempo desde su primera edición de acuerdo a la evidencia científica, con la publicación de nuevas clasificaciones en 1987, 1993, 1997, 2002, y siendo la última versión de la clasificación en 2010 (séptima edición) (Tablas 3 y 4), que ha introducido cambios significativos basados en la bibliografía reciente relacionada con métodos pronósticos, y que incluyen los siguientes:

- Subestratificación de los tumores pT2 en pT2a y pT2b.
- Redefinición de los tumores en estadio pT3a. Desde la versión de 2002 de la clasificación TNM, los tumores con invasión de la grasa del seno renal se clasifican como pT3a. Sin embargo, los datos acumulados indican que la invasión de la grasa del seno renal conlleva un peor pronóstico que la invasión de la grasa perirrenal y, por consiguiente, no debe incluirse en el mismo grupo del estadio pT3a.
- Reclasificación como estadio pT4 de los tumores con invasión de la glándula suprarrenal.
- Separación de los grupos de CR con invasión de vena renal de aquellos con invasión de la vena cava inferior, englobados en la edición TNM previa en el mismo estadio pT3b.

- Se ha puesto en duda la exactitud de la subclasificación N1-N2, eliminándose en la nueva edición TNM el estadio N2.

Debemos diferenciar la estadificación tumoral recogida en la clasificación TNM en dos tipos: estadio clínico (“c”) y estadio patológico (“p”). El estadio clínico (“c”) requiere examen físico del paciente y pruebas de imagen específicas para evaluación del tumor primario y su extensión, tanto local como a distancia. El estadio patológico (“p”) requiere el examen histológico y la confirmación de los límites afectos, para lo que es recomendable la resección del tumor primario envuelto en la cápsula de Gerota y la grasa perinéfrica, así como una evaluación cuidadosa de la glándula suprarrenal y los ganglios linfáticos.

Tabla 3. Sistema de estadificación TNM de 2010

<b>T- TUMOR PRIMARIO</b>	
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	Ausencia de datos de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor $\leq 7$ cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
T1a	Tumor $\leq 4$ cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
T1b	Tumor $> 4$ cm pero $\leq 7$ cm en su dimensión máxima
<b>T2</b>	Tumor $> 7$ cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
T2a	Tumor $> 7$ cm pero $\leq 10$ cm en su dimensión máxima
T2b	Tumor $> 10$ cm limitado al riñón
<b>T3</b>	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélvica) pero no sobrepasa la fascia de Gerota
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
<b>T4</b>	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsilateral)
<b>N- GÁNGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES</b>	
<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis ganglionar (es) regional (es)
<b>M- METÁSTASIS A DISTANCIA</b>	
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

**Tabla 4. Agrupación en estadíos TNM de 2010**

<b>ESTADÍO I</b>	T1	N0	M0
<b>ESTADÍO II</b>	T2	N0	M0
<b>ESTADÍO III</b>	T1 o T2	N1	M0
	T3	N0 o N1	M0
<b>ESTADÍO IV</b>	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### **4.2. Gradación tumoral**

Son diversos los esquemas de gradación del CR que han sido propuestos para predecir su comportamiento y pronóstico. La mayoría de estos sistemas para CR se basan en las características morfológicas nucleares o en el caso de clasificaciones más recientes como la propuesta por Arner y de la que se hablará posteriormente en este mismo apartado, de parámetros relacionados con la arquitectura tumoral.

El concepto de la clasificación tumoral de acuerdo al grado de diferenciación histológica fue propuesto por primera vez por Broders en el año 1920, aplicado al carcinoma escamoso de labio. Posteriormente, estos criterios fueron aplicados en series de pacientes con CR por Hand y Broders en 1932. Así, definieron cuatro grados en base a los criterios de Broders (1920), dividiendo a los tumores en función del porcentaje de diferenciación celular (presentando el grado 1 una diferenciación del 75-100% y el grado 4 una diferenciación celular del 0-25%), e incluyendo distintos tipos de neoplasias renales (neuroblastoma renal, liposarcoma, CR escamoso, CR de células claras

y CR papilar). Con ello, relacionaron por primera vez el grado histológico y la supervivencia cáncer específica (SCE) en pacientes con CR, mostrando que los pacientes con alto grado tumoral tenían más probabilidades de morir y morían de forma más precoz tras el diagnóstico que aquellos pacientes con tumores de bajo grado histológico.

Casi dos décadas más tarde, en 1949, Griffiths y Thackray desarrollaron un nuevo sistema de gradación, que no sólo tenía en cuenta el grado de diferenciación celular, sino otros parámetros como la morfología celular, la arquitectura tumoral, el grado del pleomorfismo celular y la tasa mitótica de las células tumorales [59]. Se definieron de acuerdo a ello tres grados diferentes, demostrando en el estudio de sus series unas tasas de supervivencia a los 5 años del 72% y el 28% en tumores grado 1 y grado 4 respectivamente.

Tras el estudio de Griffiths y Thackray fueron propuestos diversos sistemas de gradación para el CR basados en la arquitectura tumoral, la diferenciación celular, las características nucleares y la presencia o ausencia de necrosis tumoral, así como otros tipos de gradación no basados en la diferenciación celular, prestando importancia no sólo a datos histológicos sino también a parámetros morfológicos como el nivel de delimitación tumoral o la infiltración de estructuras adyacentes.

El principal problema que planteaban estos sistemas de clasificación propuestos para el CR era su incapacidad para estratificar la importancia de los criterios de gradación, debiendo tener el mismo peso a la hora de la evaluación de los distintos tumores. Estudios más recientes sugieren que esto no es así, pudiendo tomar como ejemplo el hecho de que el CR sarcomatoide, que entendemos como el grado más elevado de dediferenciación, no presenta necesariamente un alto grado de pleomorfismo nuclear.

Posteriormente y tratando de eliminar la dificultad para evaluar múltiples características del tumor al mismo tiempo, Myers introduce un nuevo sistema de gradación basado únicamente en el grado de anaplasia sin incluir ningún otro criterio de evaluación [60].

Posteriormente Skinner apoya este concepto demostrando diferencias significativas en la supervivencia entre los cuatro niveles de gradación que establece basados en el previo sistema de Myers [61].

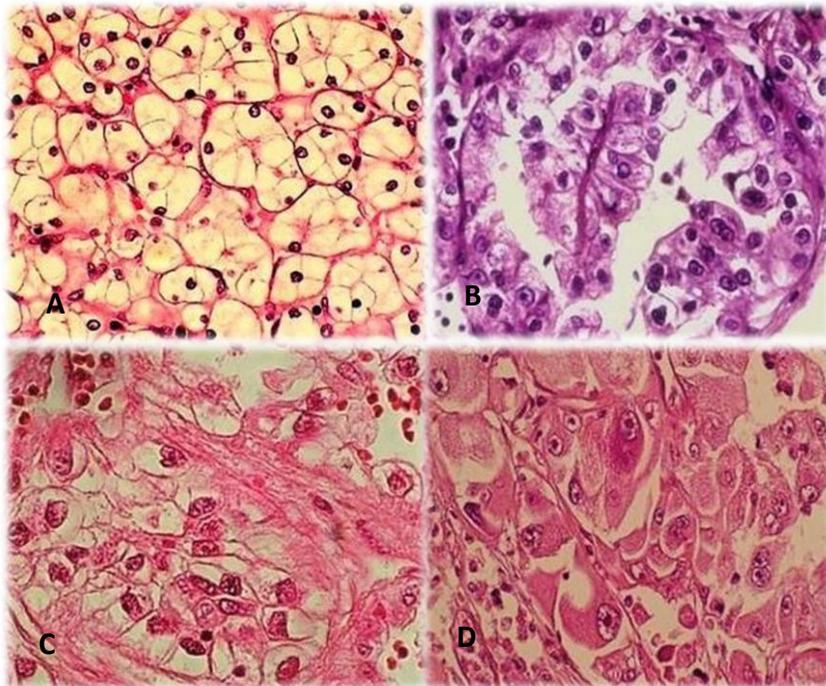
Hasta nueve sistemas de gradación nuclear son propuestos tras la publicación de Skinner, sin conseguir predecir la supervivencia de forma adecuada en la mayoría de los casos, ya que aunque los tumores clasificados como alto y bajo grado se asociaban con un pronóstico desfavorable y favorable respectivamente, un gran número de neoplasias renales se catalogaban como un grado intermedio, con un pronóstico menos predecible y que no conseguían significación estadística cuando se evaluaban las diferencias en supervivencia en este subgrupo de pacientes.

En 1982, Fuhrman propuso un nuevo sistema de gradación, basado exclusivamente en rasgos nucleares de las células tumorales [62]. El sistema de gradación nuclear de Fuhrman es empleado por la mayoría de uropatólogos en Norte América y Europa en los últimos 25 años. Se basa en la evaluación de tres parámetros: el tamaño del núcleo, la morfología nuclear y la presencia o no de nucléolo (prominencia nucleolar) (Tabla 5 y Figura 5). De acuerdo a estos tres parámetros los tumores se estratifican en cuatro grados. La gradación se realiza de acuerdo con el área de mayor grado nuclear, aunque ésta sea muy pequeña.

**Tabla 5. Características morfológicas del sistema de gradación de Fuhrman**

- **Grado 1.** Núcleos redondos, uniformes (aprox. 10 micras); nucléolos no visibles o inconspicuos a 400X.
- **Grado 2.** Núcleos más grandes (aprox. 15 micras) con contornos irregulares; se ven pequeños nucléolos a 400X.
- **Grado 3.** Núcleos más grandes (aprox. 20 micras) con contornos más irregulares; nucléolos prominentes a 100X.
- **Grado 4.** Características del grado 3 más núcleos pleomórficos o multilobulados, con o sin células fusiformes (sarcomatoides)

**Figura 5. Grados tumorales de Fuhrman. A. Grado 1: núcleos pequeños, uniformes, sin nucléolos visibles. B. Grado 2: núcleos de aproximadamente 15 micras, con nucléolos visibles. C. Grado 3: núcleos más grandes e irregulares con nucléolos prominentes. D. Grado 4: núcleos más pleomórficos y nucléolos grandes**



Es importante tener presente que CR no es sinónimo de una única tipología tumoral, sino que engloba una amplia variedad de tumores con origen en diferentes partes de la nefrona, y que presentan características genéticas, morfológicas y clínicas distintas, con una amplia variedad de factores pronósticos entre los que se encuentran el grado tumoral. Es por ello, que aunque el papel pronóstico del grado de Fuhrman está claramente establecido en el CR de células claras, su implicación pronóstica en otros subtipos tumorales como el CR papilar o CR cromóforo es más controvertida. Recientemente, Paner ha propuesto un nuevo sistema de gradación para el CR cromóforo que incluye tres niveles de gradación y que comentaremos detenidamente en el apartado de discusión.

## **5. FACTORES PRONÓSTICOS**

### **5.1. Factores anatómicos**

Los factores pronósticos anatómicos del CR se agrupan habitualmente en el sistema de estadificación TNM (estadío tumoral). Estos factores anatómicos comprenden: el tamaño tumoral, la invasión venosa macroscópica, la invasión de la glándula suprarrenal (homolateral) y la afectación metastásica ganglionar y a distancia (la invasión capsular también es considerada en este subgrupo de factores pronósticos, pero como se comentará más adelante, en el presente trabajo se incluirá dentro de los factores histológicos).

### **5.1.1. Tamaño tumoral**

Como resultado del cada vez mayor empleo de las técnicas de imagen en la evaluación de cuadros clínicos que frecuentemente se manifiestan con sintomatología no relacionada con el aparato genitourinario, la detección de masas renales incidentales se ha incrementado de forma relevante, hasta representar actualmente el 50% de los tumores renales diagnosticados [63]. Este hecho es importante, ya que significa que muchas de las neoplasias renales de reciente diagnóstico van a presentar un menor tamaño tumoral.

El significado pronóstico del tamaño tumoral ha sido evaluado ampliamente en diversos estudios, de forma más focalizada para CR en estadio localizado. Este hecho se ha traducido de forma directa en las continuas modificaciones del sistema de estadificación TNM centradas en el establecimiento de los “puntos de corte” entre los tumores en estadios I y II. Aunque el significado pronóstico se ha mostrado para distintos “puntos de corte” con relación al tamaño tumoral (4, 4,5, 5,5 y 6,5cm) [64-67], la asociación entre la supervivencia y el tamaño tumoral encontrada parece ser significativa independientemente de la clasificación TNM, aún más, el tamaño tumoral parece mostrar la misma asociación cuando se evalúa como variable continua, incrementándose el riesgo de muerte 3,5 veces cuando el tamaño tumoral se duplica [68]. De acuerdo a ello, cualquier “punto de corte” se asociaría de manera significativa con la supervivencia si el tamaño muestral fuera suficientemente grande.

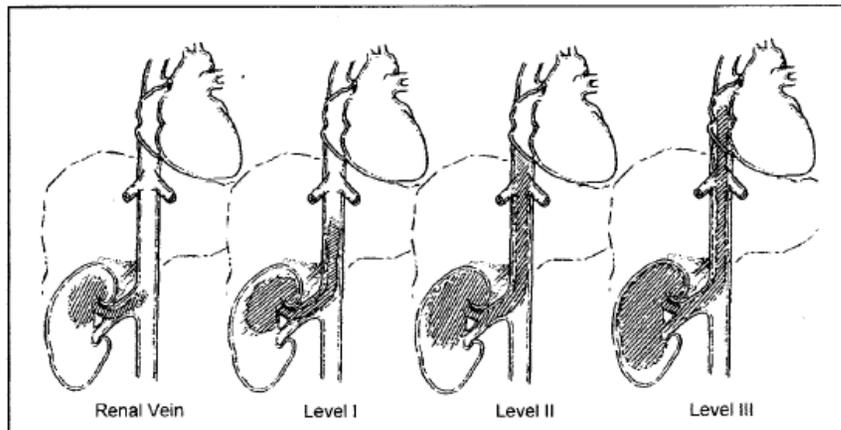
Así, la clasificación TNM en sus diversas ediciones ha ido modificando el “punto de corte” establecido para el tamaño tumoral, tratando de diferenciar los tumores renales de menor y mayor riesgo. La última edición TNM publicada en el año 2010 recoge estos “puntos de corte” para las

neoplasias renales en estadio localizado (pT1 y pT2) en función del tamaño tumoral. Como comentamos anteriormente, se ha mantenido la subclasificación de la previa edición de 2002 para el estadio pT1 (pT1a y pT1b) con el límite entre ambos establecido en 4cm al confirmarse su valor pronóstico, y se ha introducido una subestratificación de los tumores en estadio pT2 en pT2a (7-10cm) y pT2b (>10cm) basada en estudios de largo seguimiento que muestran diferencias sustanciales entre ambos subgrupos.

### **5.1.2. Invasión venosa macroscópica**

Una de las características del CR es su tendencia a la invasión del sistema venoso, con extensión venosa o presencia de trombo tumoral en el 4-10% de los nuevos casos diagnosticados. El nivel de localización del trombo tumoral sí presenta amplias diferencias. Según el sistema de clasificación de Libertino (Figura 6), la frecuencia de localización del trombo tumoral en la vena renal es del 30-78%, a nivel 1 de vena cava inferior (vena cava infradiafragmática) del 16-48%, a nivel 2 de vena cava inferior (vena cava inferior supradiafragmática) del 4-25% [69-72] y tan sólo del 2-11% en nivel 4 de vena cava (trombo en la aurícula) [70, 73].

Figura 6. Clasificación según nivel de trombo tumoral [70]



La invasión venosa (vena renal o vena cava inferior) constituye, junto con el resto de factores anatómicos de este apartado, el grupo de factores con mayor implicación pronóstica cuando nos referimos a los tumores renales localmente avanzados (estadios pT3 y pT4), en el que las variables pronósticas histopatológicas juegan un papel menos crucial.

Al hablar de la invasión venosa en lo referido al pronóstico del CR, encontramos una relación directa con el sistema de clasificación TNM, en los subgrupos de CR renal localmente avanzado. Las modificaciones adaptadas en cada edición TNM han sido respuesta a la nueva evidencia adquirida. Es por ello que en la actual edición TNM de 2010 se ha incluido una separación de los grupos de CR con invasión de vena renal de aquellos con invasión de la vena cava inferior, englobados en la edición TNM previa en el mismo estadio (pT3b), y es que la significación pronóstica de la invasión venosa en el CR se basa fundamentalmente en el nivel de localización del trombo tumoral, aunque aún existen controversias a este respecto. Es ampliamente aceptado que las neoplasias renales que presentan afectación por trombo tumoral se asocian a un peor pronóstico, mayores tasas de recurrencia y tasas más bajas

de SCE. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que la presencia de trombo tumoral no actúa como factor pronóstico independiente [69, 74].

Igualmente ocurre con las series publicadas en la literatura que evalúan las diferencias de supervivencia existentes en función del nivel de localización del trombo tumoral. Algunos estudios objetivan diferencias de supervivencia, mientras que otros muestran resultados opuestos. El mayor interés se centra en las posibles diferencias entre la localización en vena renal y la localización en el nivel 1. Respecto a ello también existen claras controversias, mientras que algunos autores no encuentran tasas de SCE distintas entre ambos grupos de pacientes, algunas series sí son capaces de demostrar una mayor supervivencia para pacientes con CR con trombo tumoral limitado a la vena renal en comparación con aquéllos en los que el trombo alcanza la vena cava inferior [75].

Debido a estos resultados y como mencionamos con anterioridad, la séptima edición de TNM publicada en el año 2010 reclasifica a estadio pT3a a los tumores renales con trombo en vena renal y los diferencia de los tumores con trombo en vena cava inferior nivel 1 (infradiafragmática) a estadio pT3b, y que en la previa edición de 2002 eran englobados en un mismo estadio (pT3b).

### **5.1.3. Invasión de la glándula suprarrenal**

En la edición TNM de 1978, el estadio pT3 se subdividía en 5 subcategorías, basadas en la invasión de la cápsula renal y la invasión venosa, y sin embargo la invasión de la glándula suprarrenal homolateral no era considerada como variable pronóstica en el CR, hasta que fue incluida en la clasificación TNM de 1987. De acuerdo a ello, el CR que presenta invasión de la glándula

suprarrenal homolateral se ha clasificado como estadio pT3a inclusive en la penúltima TNM de 2002.

Sin embargo, estudios de series posteriores mostraron que aquellos pacientes con CR con invasión de la glándula suprarrenal tenían un pronóstico más adverso que el de aquellos pacientes con tumores que infiltraban la grasa perirrenal, y que el pronóstico de aquéllos era muy similar al de los CR en estadio pT4.

Fue en la edición TNM de 1987 cuando la invasión de la glándula adrenal homolateral se incluyó como variable con significado pronóstico en el CR, equiparándose a la invasión de la grasa perirrenal y englobando ambos factores en el estadio pT3a.

Han y cols. en 2003 muestran que las tasas de supervivencia de aquellos pacientes con tumores que invaden la glándula suprarrenal es peor que aquellos que sólo presentan invasión de la grasa perirrenal ( $p < 0'001$ ) y similar a la de los pacientes con CR en estadio pT4, sugiriendo así la inclusión de la invasión suprarrenal en este estadio pT4 [76]. Resultados similares son los obtenidos por Thompson y cols. que muestran tasas de SCE a los 5 años del 20,2% en pacientes con CR e invasión de la glándula suprarrenal y del 53,9% en pacientes en los que sólo existe invasión de la grasa perirrenal [77]. Estudios posteriores como los de la Clínica Mayo o los presentados por Ficarra y cols. apoyan y respaldan los previos, sugiriendo el mismo estadio para los CR que invaden glándula suprarrenal homolateral (pT3a en TNM 2002) y los que sobrepasan la cápsula de Gerota (pT4 en TNM 2002) [71, 78]. Estos resultados se han visto reflejados en la modificación que recoge la actual clasificación TNM de 2010, en la que la invasión de la glándula suprarrenal homolateral ya se incluye en un estadio patológico pT4.

#### **5.1.4. Metástasis ganglionar regional**

La afectación metastásica en los ganglios linfáticos regionales es de especial interés en el pronóstico del CR. Estos ganglios regionales engloban las siguientes zonas anatómicas:

- Hilio renal
- Vena cava (ganglios paracavos, precavos y retrocavos)
- Interaortocava
- Aorta (ganglios paraaórticos, preaórticos y retroaórticos)

La primera zona de drenaje linfático de los tumores renales del lado derecho es la interaortocava, mientras que para los tumores izquierdos es la región aórtica.

La afectación metastásica de ganglios linfáticos no regionales es considerada enfermedad metastásica a distancia (M1), no afectación ganglionar.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con CR presentan afectación ganglionar regional, presentando un peor pronóstico comparado con aquellos pacientes N0 [79]. La invasión linfática se ha mostrado como factor pronóstico independiente en CR sin tener en cuenta el estadio pT.

La previa clasificación TNM 2002 diferenciaba aquellos pacientes con afectación de un solo ganglio linfático (N1) de pacientes con múltiples ganglios afectados (N2). No obstante, otros estudios no han logrado demostrar las diferencias en supervivencia entre ambos subgrupos de pacientes (N1 y N2), cuestionando el verdadero valor pronóstico de esta subclasificación [80, 81]. Es por ello que la actual TNM de 2010 ha eliminado el subgrupo N2, considerando un peor pronóstico en pacientes con afectación ganglionar regional (N1) sea cual sea la extensión de la enfermedad linfática.

En relación a la afectación metastásica ganglionar regional debemos comentar el papel actual de la linfadenectomía en la cirugía del CR. La realización de nefrectomía radical con linfadenectomía completa en comparación con la realización de nefrectomía radical sin linfadenectomía no ha mostrado diferencias en supervivencia [82]. El hallazgo de enfermedad ganglionar micrometastásica en aquéllos pacientes sin adenopatías macroscópicas en pruebas de imagen es tan sólo de un 4%. La realización de linfadenectomía de forma rutinaria en pacientes con un adecuado estadiaje preoperatorio resultaría en el sobreatamiento del 96% de los pacientes [83]. Por tanto, actualmente la linfadenectomía no es considerada en la cirugía del CR (salvo si existen adenopatías macroscópicas), y son necesarios estudios de series más amplias y con mayor tiempo de seguimiento a este respecto.

#### **5.1.5. Afectación metastásica a distancia**

La afectación metastásica a distancia incluye el hueso, el hígado, el pulmón y los ganglios linfáticos no regionales. Cuando hablamos de CR con enfermedad metastásica a distancia, los clásicos factores anatómicos con significado pronóstico establecido en el CR en estadio localizado pasan a tener un valor pronóstico más limitado, esto es, el impacto pronóstico del tumor primario y sus características deja de ser tan relevante cuando la neoplasia se extiende y se presenta metastásica. No obstante, algunos factores mantienen su potencial pronóstico, como el tipo histológico y los rasgos sarcomatoides, todo ello con relación a la respuesta a las diferentes terapias disponibles.

Algunas características anatómicas de las metástasis han mostrado una implicación pronóstica. Así, la resecabilidad de la metástasis actúa como

factor pronóstico independiente sin tener en cuenta el lugar en el que se origine. En el caso de enfermedad metastásica pulmonar resecable, la presencia de múltiples lesiones y la asociación de afectación linfática se correlacionan con un peor pronóstico. En caso de series con CR metastásico óseo tratado quirúrgicamente, la localización vertebral se ha asociado con peor pronóstico. En caso de metástasis cerebrales, la multiplicidad es el factor pronóstico más importante.

## **5.2. Factores histológicos**

Los factores histológicos con significación pronóstica en el CR constituyen un amplio grupo que engloba los clásicos factores histopatológicos evaluados ampliamente en la literatura, así como otros de más reciente aparición y de interés actual. Este grupo de variables pronósticas incluye: el grado tumoral de Fuhrman, el subtipo histológico de CR, la invasión microvascular venosa (IMV), la necrosis tumoral (NT), la diferenciación sarcomatoide, la invasión del sistema colector (ISC), la invasión de la grasa del seno renal (IGSR), la invasión capilar microscópica y la invasión de la cápsula renal (ésta última incluida generalmente en el grupo de factores anatómicos, pero que por motivos didácticos vamos a considerar como un factor histológico añadido más y ya que su diagnóstico es primordialmente histopatológico).

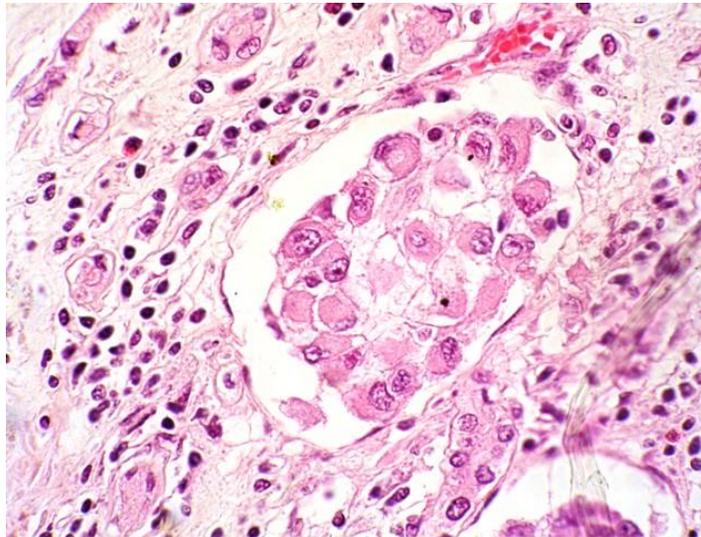
El sistema de gradación tumoral de Fuhrman y la tipología histológica han sido comentados de forma amplia en el apartado anterior, por lo que se evalúan a continuación detalladamente los demás factores histológicos.

### **5.2.1. Invasión microvascular venosa y capilar microscópica**

Los factores pronósticos como el estadio, el grado, el subtipo histológico o la presencia de diferenciación sarcomatoide son los más comúnmente empleados para predecir qué pacientes con CR tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La IMV es un factor de riesgo con significado pronóstico establecido en diversas neoplasias de origen urológico, como el carcinoma testicular o el carcinoma de urotelio [84, 85]. Sin embargo, su implicación pronóstica en la identificación de pacientes con formas biológicas más agresivas de CR aún no ha sido definida de forma clara. La IMV ha sido definida como la invasión de células neoplásicas en vasos microscópicos o la existencia de trombos tumorales en vasos microscópicos intratumorales (Figura 7) [86]. Diversos estudios han demostrado una correlación existente entre la IMV y la supervivencia libre de progresión (SLP) [86-91], la SCE [92] [87, 93-95] y la supervivencia global (SG) [94]. No obstante, existen estudios con resultados controvertidos que hacen discutible el papel de la IMV como factor pronóstico en el CR.

La práctica totalidad de las series publicadas evalúan de forma conjunta la IMV y la invasión capilar microscópica, refiriéndose a la infiltración por células tumorales de las pequeñas venas, y los vasos capilares y linfáticos respectivamente. Como aportación original del presente trabajo, y aunque conceptualmente ambos términos se superpongan, se ha evaluado de forma independiente la posible implicación pronóstica de la IMV y la invasión capilar microscópica en el CR.

**Figura 7. Microscopía que objetiva invasión tumoral microvascular venosa**



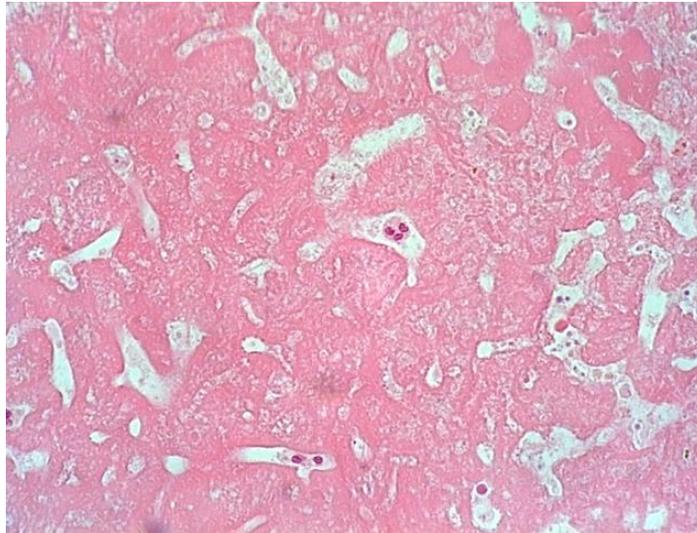
### **5.2.2. Necrosis tumoral**

Entre los factores pronósticos histológicos estudiados en el CR, la NT tal vez sea uno de los más atractivos. La forma más común de necrosis observada en el CR es la necrosis coagulativa. Ésta se define como la presencia de cualquier necrosis microscópica coagulativa, sin considerar cambios degenerativos tales como hialinización, hemorragia o fibrosis (Figura 8). Algunos grupos sugieren que debe ser el resultado de la rápida proliferación tumoral sin el suficiente aporte sanguíneo, lo que conduce a una hipoxia tisular por déficit vascular [96], dato que no concuerda con tumores de pequeño tamaño que se demuestran más agresivos. Sin embargo, otros han descrito la presencia de NT en regiones con alta densidad microvascular [97], mientras que existen algunas publicaciones que indican un papel de la respuesta inmune antineoplásica [98]. El argumento planteado por Hemmerlein se basa en que

la hipoxia crónica facilitaría la selección de clones tumorales resistentes, degenerando los restantes grupos celulares hacia la NT y, por ello, en estos pacientes podría estar indicada la terapia antiangiogénica [99]. La presencia de NT ha sido propuesta como factor pronóstico independiente para diferentes tumores sólidos, incluyendo el colorrectal y carcinomas transicionales del tracto urinario superior [100, 101], y ya se presentó relacionada con el pronóstico de pacientes con carcinoma de células renales hace más de 30 años [102]. Si revisamos la literatura vemos que la NT no se asocia uniformemente con un peor pronóstico en pacientes con CR. Informes de la Clínica Mayo demuestran claramente el papel pronóstico de la NT tanto en SLP como en SCE [103, 104]. Estos datos han sido posteriormente validados por series externas [105]. Diversos estudios respaldan la fuerte asociación de la presencia de la NT y la peor supervivencia, mostrándola como factor pronóstico independiente [98, 104, 106, 107], mientras que otros estudios muestran resultados contradictorios [90, 96, 108].

En los últimos años no sólo se ha planteado el hecho de que la presencia o ausencia de NT en la neoplasia renal pueda contribuir a la supervivencia del paciente, sino que la cantidad de NT entendida como porcentaje pueda tener un valor predictivo añadido [109, 110].

**Figura 8. Microscopía de necrosis tumoral**



### **5.2.3. Diferenciación sarcomatoide**

El CR con rasgos sarcomatoides podemos entenderlo como un patrón de crecimiento histológico que podemos encontrar en todos los subtipos histológicos de CR y no como una tipología histológica específica. Es importante la detección de este hallazgo histológico debido fundamentalmente a su significación pronóstica desfavorable con potenciales implicaciones terapéuticas. Este rasgo histológico infiere al CR unas características clínicas, histopatológicas, genéticas y pronósticas propias.

La diferenciación sarcomatoide se encuentra en el 1% al 8% de los CR, según un estudio de las cinco series más amplias publicadas, con más de cien pacientes cada una de ellas [43, 111-113], y típicamente afecta a pacientes con una edad media de 56 a 61 años (rango de 33 a 87). Los pacientes con CR sarcomatoide suelen presentar sintomatología desde el inicio, bien a causa del tumor primario o bien por diseminación metastásica [43, 112].

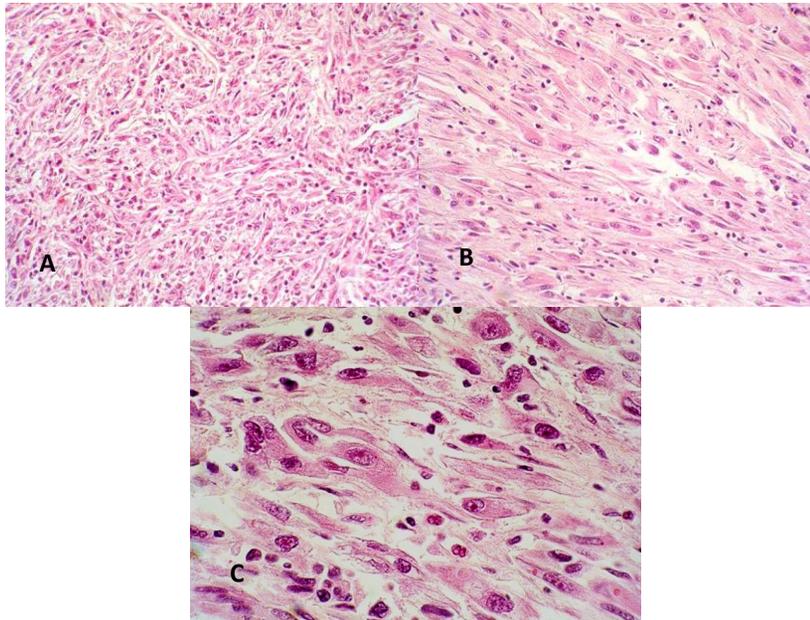
Generalmente son tumores que presentan un estadio avanzado, y la afectación metastásica a distancia se objetiva en el 45% al 77% en el momento del diagnóstico inicial o al tiempo de la cirugía. Esta afectación metastásica es con frecuencia multifocal, siendo la afectación pulmonar y ósea las más frecuentes.

La identificación de un CR con diferenciación sarcomatoide previo al estudio histológico tras la cirugía del tumor renal es muy limitada, ya que los hallazgos radiológicos no son específicos de este rasgo histológico y la biopsia renal percutánea tiene una baja sensibilidad en la detección de componente sarcomatoide.

Macroscópicamente, los tumores con rasgos sarcomatoides se caracterizan por presentar un diámetro medio de 9 a 11 cm (rango de 3 a 25 cm) [43, 112].

Microscópicamente, las neoplasias con diferenciación sarcomatoide son típicamente bifásicas, con componente carcinomatoso y sarcomatoso. En la gran mayoría de las ocasiones, la tipología que con más frecuencia asocia rasgos sarcomatoides es la de tipo células claras, aunque también podemos ver elementos sarcomatoides en el CR cromóforo, CR papilar, carcinoma de los conductos colectores, carcinoma mucinoso tubular, carcinoma asociado a NQA o carcinoma no clasificado. Las áreas sarcomatosas y carcinomatosas pueden entremezclarse o presentar una clara diferenciación (Figura 9) [111].

**Figura 9. Microscopía de diferenciación sarcomatoide**



Como hemos mencionado previamente, la importancia de la detección de la diferenciación sarcomatoide en el CR estriba en su posible implicación pronóstica en la supervivencia de estos pacientes. En tres de las cuatro series más amplias publicadas, el porcentaje de diferenciación sarcomatoide se mostró como un factor pronóstico independiente en el análisis univariante, aunque no consiguió alcanzar la significación estadística en el análisis múltiple [43, 111-113].

Lo que sí está claro es que el CR sarcomatoide tiene un pronóstico muy adverso, con una mediana de supervivencia de 4 a 9 meses tras el diagnóstico, y unas tasas de SCE a los 5 años que oscilan entre el 15 y el 22% [43, 111].

Actualmente y desde que pacientes con CR sarcomatoide han sobrevivido más de 5 años, se trata de identificar aquellos factores pronósticos

específicos asociados al CR con diferenciación sarcomatoide. Dos series publicadas han mostrado en su análisis múltiple que el estadio TNM, el tamaño tumoral y la afectación metastásica actúan como variables pronósticas independientes en el CR con rasgos sarcomatoides [111, 113].

#### **5.2.4. Invasión del sistema colector**

Actualmente, la ISC, incluida en una antigua edición TNM de 1978, no es un factor considerado en los actuales sistemas de estadificación para el CR. Sin embargo, existen estudios recientes en la literatura que tratan de evaluar su posible significación pronóstica en aquél. Estos estudios publicados son series de carácter retrospectivo, que han obtenido resultados contradictorios [114-120].

#### **5.2.5. Invasión de la grasa del seno**

Estudios previos ponen de manifiesto la posible implicación pronóstica de la IGSR, que actuaría como una posible ruta de diseminación metastásica, como publican Bonsib y cols. en el año 2000. El seno renal es un compartimento de tejido graso que envuelve el sistema colector y que constituye una rica red vascular y linfática (Figura 10). La cápsula fibrosa de la cortical renal finaliza cercana al hilio renal y no logra la separación entre la corteza de las columnas de Bertin y el seno renal (Figura 11). Basado en ello, Bonsib establece la hipótesis de que la ausencia de una barrera entre el seno renal y la cortical renal de las columnas de Bertin podría permitir el acceso de las células tumorales a esta red vasculo-linfática de la grasa del seno renal más rápidamente que a las estructuras linfovascuales en el tejido perirrenal,

constituyendo así una posible vía para la diseminación tumoral. Esta teoría explicaría la posibilidad de progresión metastásica de CR en bajos estadios y limitados al riñón.

**Figura 10. Microscopia que muestra invasión por células tumorales del seno renal**

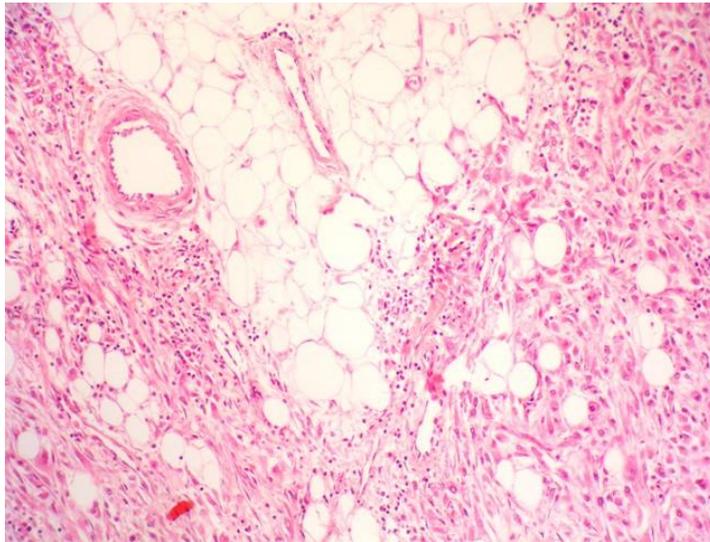
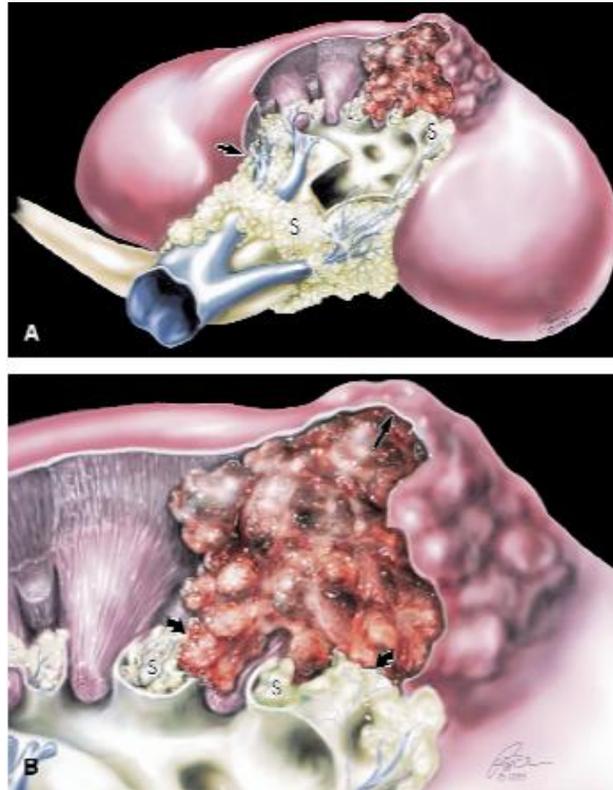


Figura 11. A. Imagen que muestra la rica red vascular y linfática de la grasa del seno renal y que rodea al sistema colector. La cápsula renal se extiende hasta los límites con el hilio renal. B. Neoplasia renal limitada en su crecimiento por la cápsula renal, ausente en el hilio renal [121]



El estudio de Bonsib encuentra que los tumores renales con invasión del seno renal son con mayor frecuencia de tipología histológica de células claras, y presentan un grado tumoral y un tamaño tumoral mayores [121].

Ya en la edición TNM del año 2002, los tumores renales con IGSR se incluyeron en el estadio pT3a. Debido al comportamiento biológico heterogéneo de los tumores incluidos en el estadio pT3, se han llevado a cabo estudios de progresión y supervivencia en este grupo de neoplasias, lo que ha conllevado a modificaciones recientes en la clasificación TNM. Según la última edición para CR del TNM publicada en el año 2010, el estadio pT3a

incluye aquellos tumores con extensión más allá del parénquima renal pero no sobrepasando la cápsula de Gerota, esto es, tumores que presentan invasión de la vena renal, IGSR o invasión de la grasa perirrenal [122, 123]. Estudios de series recientes muestran que la invasión por contigüidad de la glándula adrenal se asocia con un peor pronóstico que los otros parámetros incluidos en el estadio pT3, por lo que los tumores renales con invasión de la glándula suprarrenal han sido reclasificados al estadio pT4 [76, 77].

Los estudios que evalúan y ponen en tela de juicio la actual clasificación TNM se centran en el estadio pT3, como hemos comentado anteriormente, por la heterogeneidad del grupo. Se sugiere que el tamaño tumoral tiene mayor significado pronóstico que la sólo invasión de la grasa perirrenal. Otros autores sugieren que la invasión de la vena renal asociada a invasión de la grasa perirrenal tiene un efecto pronóstico más adverso que la presencia de alguna de ellas de forma aislada [124]. Estudios más recientes han evaluado el significado pronóstico de la IGSR, y la comparan con la invasión tumoral de la grasa perirrenal [125-127]. Un grupo de la Clínica Mayo publica que aquéllos pacientes con tumores con invasión del seno renal presentan una supervivencia menor que aquéllos que presentan invasión de la grasa perirrenal [127], mientras que otro estudio publicado por Kresowik y cols. en 2010 sostiene que aquellos pacientes con IGSR e invasión de la grasa perirrenal asociadas presentan un peor pronóstico que aquéllos pacientes que presentan invasión de una u otra de forma aislada [125].

Por tanto, la IGSR como factor histológico pronóstico de CR se encuentra aún en continua evaluación, y su presencia juega actualmente un papel relevante en la estadificación de las neoplasias renales y que parece tener relación con la progresión y la supervivencia de estos pacientes.

### **5.2.6. Invasión de la cápsula renal**

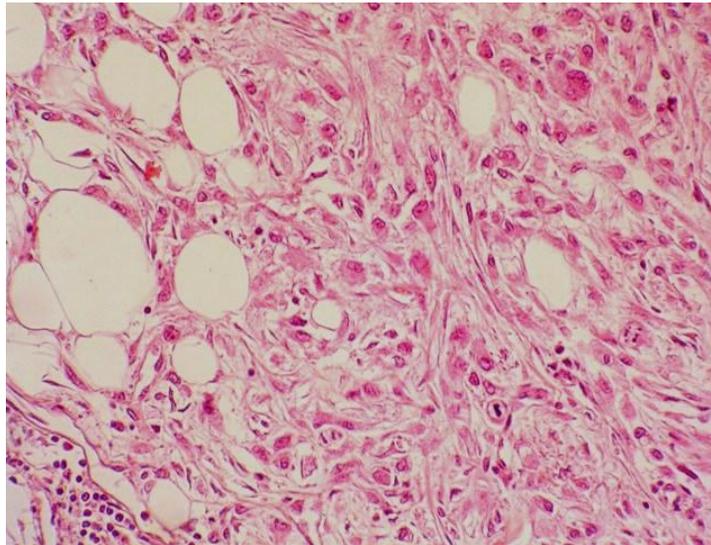
El pronóstico de pacientes con CR depende fundamentalmente del estadio. Aquellos tumores en estadios localizados (pT1-T2) presentan el mejor pronóstico, con tasas de SCE a los 5 años tras la cirugía del 71% al 97%. El tamaño tumoral es el único factor pronóstico que se encuentra incluido actualmente en la estadificación TNM. Es por ello que resulte insuficiente que el tamaño tumoral sea el único parámetro para describir la heterogeneidad biológica de los tumores renales, incluso para aquellos en estadio localizado. La invasión capsular es una de estas variables que ha sido evaluada en su posible implicación pronóstica en el comportamiento de CR localizados. Su impacto en la progresión y supervivencia de pacientes con CR tras la cirugía del tumor es un tema de debate y objeto de estudio en la actualidad existiendo controversias respecto a ello.

La definición de invasión de la cápsula renal incluye: infiltración con el tumor renal protruyendo en la cápsula; presencia de nidos de células tumorales en la cápsula renal; invasión de la cápsula renal por la expansión tumoral; en cualquier caso sin sobrepasar la cápsula fibrosa o invadir el tejido perirrenal (Figura 12) [128].

El papel pronóstico de la invasión capsular en términos de SLP y SCE aún es controvertido. El estudio retrospectivo de la serie con mayor número de pacientes, llevado a cabo por May y cols., no muestra diferencias en supervivencia con significación estadística entre aquellos pacientes con CR localizado e invasión capsular y aquellos con CR en estadio pT3aN0M0 [129]. Algunos autores apoyan estos resultados [115, 130], mientras que algunos estudios muestran que la presencia de invasión capsular no presenta implicación pronóstica en pacientes con CR [131, 132]. Posterior a estos

estudios y englobando las seis series publicadas en la literatura con mayor relevancia, en el año 2012 se publica la primera revisión sistemática que evalúa el posible papel pronóstico de la invasión de la cápsula renal en pacientes con CR localizado, y cuyos resultados apoyan la idea de que los pacientes con CR localizado que presentan invasión capsular tienen un peor pronóstico que aquellos que no la presentan, y que este hallazgo del estudio histológico pueda actuar como un factor adicional en la estadificación de pacientes con CR en estadio no avanzado [128].

**Figura 12. Microscopía de invasión capsular renal**



### **5.3. Factores clínicos**

En este grupo de factores se incluyen un gran número de variables no anatomopatológicas, que van desde la esfera de la sintomatología y características del paciente hasta multitud de parámetros analíticos.

#### **5.3.1. Forma de presentación.**

En la actualidad y debido fundamentalmente a la evolución de las técnicas de imagen, el diagnóstico de CR se realiza de forma incidental en un elevado porcentaje de casos. Los tumores diagnosticados de forma incidental presentan mayor supervivencia y menor porcentaje de recurrencias.

#### **5.3.2. Estado funcional del paciente.**

El performance status es reconocido como factor pronóstico no sólo en tumores localmente avanzados y/o metastásicos, sino también en tumores localizados.

#### **5.3.3. Trombocitosis.**

La existencia de trombocitosis es considerada como factor pronóstico independiente, de tal forma que los pacientes con un nivel plaquetario normal presentan mayor supervivencia que aquellos que poseen una cuantificación superior a 400.000/mm.

#### **5.3.4. Otros factores clínicos.**

Entre los que se incluyen la pérdida de peso, la neutrofilia, la anemia, el incremento en la velocidad de sedimentación globular, disfunción hepática, etc.

#### **5.4. Factores moleculares**

Son muy numerosos los marcadores moleculares investigados con relación pronóstica en el CR. Actualmente han demostrado ser factores pronósticos independientes para el CR: inductores de hipoxia CA IX y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de proliferación Ki 67, y regulador del ciclo celular p53.

La biología molecular en el CR se comentará más ampliamente en el siguiente apartado.

### **6. BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL CARCINOMA RENAL**

La formación tumoral constituye un proceso que se realiza en múltiples pasos, en el que una célula adquiere progresivamente alteraciones que le confieren una ventaja selectiva en el crecimiento sobre sus vecinas. Esta ventaja en el crecimiento permite el incremento de la proliferación incontrolada y la génesis tumoral. Numerosos cambios genéticos resultan en la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumor.

Los diferentes subtipos de CR comparten características histológicas comunes, al tiempo que muestran de forma clara diferencias en cuanto a su comportamiento biológico y respuesta al tratamiento. Las variaciones en la carcinogénesis subyacente al desarrollo tumoral pueden explicar estas diferencias. Históricamente, una clasificación histopatológica precisa ha tenido un amplio valor práctico en el manejo clínico del CR, pero en los últimos años, la aparición de nuevos marcadores moleculares y citogenéticos ha llevado a reconocer y clasificar nuevos subtipos de neoplasias renales.

Las propiedades citogenéticas y moleculares de cada tipo específico de CR están relacionadas con su carcinogénesis, su origen celular y características biológicas inherentes. Existe una clara correlación entre citogenética y características histopatológicas en el cáncer renal. La teoría actual sobre la carcinogénesis sostiene que los tumores surgen cuando se acumulan alteraciones genéticas en poblaciones de células madre. Mutaciones génicas, deleciones cromosómicas, inestabilidad alélica, alteraciones numéricas o estructurales o metilaciones anormales del ADN, pueden inducir la génesis tumoral. Diversos marcadores tumorales reflejan las características biológicas de cada subtipo de CR y podrían emplearse en el diagnóstico, para predecir la respuesta del paciente en relación al tratamiento y pronóstico, e incluso como dianas terapéuticas.

### **6.1. Carcinoma renal de células claras**

La deleción del brazo corto del cromosoma 3 es uno de los principales hallazgos en la carcinogénesis del CR de tipo células claras. Las deleciones del 3p se encuentran en el 70 al 90% de los casos de este subtipo histológico, pero raramente se observan en otros tipos de CR. Regiones que se pierden o

inactivan con frecuencia en el cromosoma 3p incluyen 3p12-14, 3p 21 y 3p 25. La inactivación funcional de genes a través de la pérdida de fragmentos cromosómicos o mutación en estas distintas regiones se ha visto en ambas formas de CR, tanto esporádico como hereditario. La introducción de fragmentos cromosómicos normales en 3p en una línea celular de CR conduce a la supresión de la tumorigenicidad, sugiriendo que la pérdida de función de uno o más genes supresores de tumor en estos fragmentos es el evento subyacente en la génesis del CR de células claras [133-135].

El gen implicado directamente en el desarrollo del CR de células claras es el gen supresor tumoral de Von Hippel-Lindau (VHL) [133, 136, 137]. El gen supresor tumoral VHL se localiza en la región cromosómica 3p25 y se encuentra inactivado en el CR esporádico y hereditario. La proteína Von Hippel-Lindau (pVHL) participa en el control del ciclo celular y en la regulación génica, y requiere de transcripción núcleo-citoplasmática para su función.

La pVHL desempeña un papel fundamental en la regulación del factor inducible por hipoxia (HIF), regulador clave de los genes hipoxia inducibles [138, 139]. La inactivación del gen de VHL ha sido demostrada en el 100% de los casos de CR de células claras de tipo familiar y en el 57% de los casos de tipo esporádico [140]. A causa de la inactivación del gen de VHL al nacimiento, el CR de células claras de tipo hereditario requiere un número menor de pasos para desarrollar un tumor (teoría del doble impacto de Knudson y Strong) [141]. La inactivación del gen VHL puede ocurrir a través de diferentes vías que incluyen la mutación génica (50-80%), delección (60-80%), o metilación anormal del ácido desoxirribonucleico (ADN) (20-25%). Las distintas mutaciones en el gen VHL se asocian con diferentes fenotipos y manifestaciones clínicas. Aunque la inactivación del gen VHL se encuentra íntimamente relacionada con la carcinogénesis del CR de tipología células

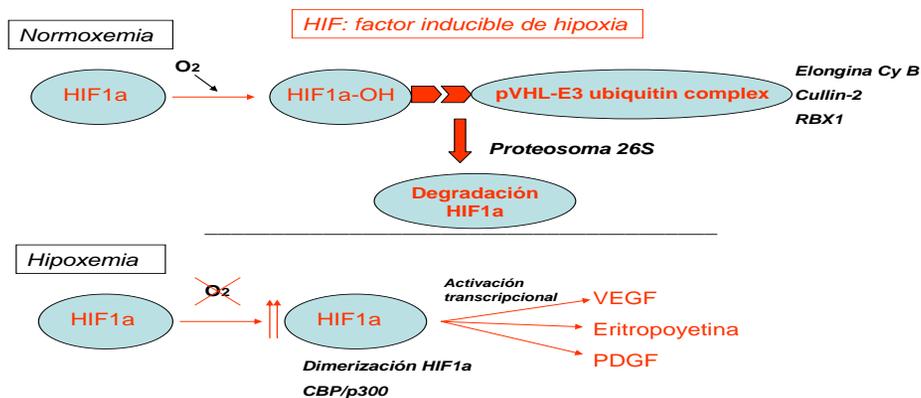
claras, su significado pronóstico continúa siendo incierto [142]. En un estudio, la combinación de la expresión nuclear y citoplásmica de pVHL se asoció con bajo grado nuclear, bajo estadio tumoral y mejor pronóstico [143].

Entre el 24 y el 45% de pacientes con enfermedad de VHL desarrollará CR de células claras. El tipo esporádico se caracteriza por la inactivación del gen VHL por delección, mutación o hipermetilación de un promotor en un 70% de los tumores. La función de la pVHL está implicada en el control del ciclo celular y requiere de un tráfico transcripcional nucleocitoplasmático para su función.

La pVHL funciona como una subunidad de reconocimiento en un complejo E3 ubiquitin protein ligasa, que es diana para el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF1a) que es degradado en presencia de oxígeno. En condiciones de normoxemia, HIF1a es hidroxilado (-OH) por una familia de prolilhidroxilasas en el dominio donde actúa la degradación dependiente de oxígeno. Esta hidroxilación provee un lugar de reconocimiento para el complejo E3 ubiquitin ligasa. La poliubiquitinilación de HIF1a por el complejo VHL permite su degradación proteosómica. En condiciones de hipoxia se bloquea la hidroxilación, permitiendo el acúmulo de las subunidades HIF1a y la activación transcripcional de genes de respuesta (Figura 13).

La inactivación de VHL con pérdida del alelo Wild Type (tipo salvaje), remedia la respuesta hipóxica previniendo la degradación de HIF1a que se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo. HIF1a se dimeriza y es coactivado por CBP/p300 activando subsecuentemente genes de respuesta a la hipoxia que están suprarregulados en los tumores de células claras, incluyendo el VEGF, eritropoyetina, y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) [137, 142, 144, 145].

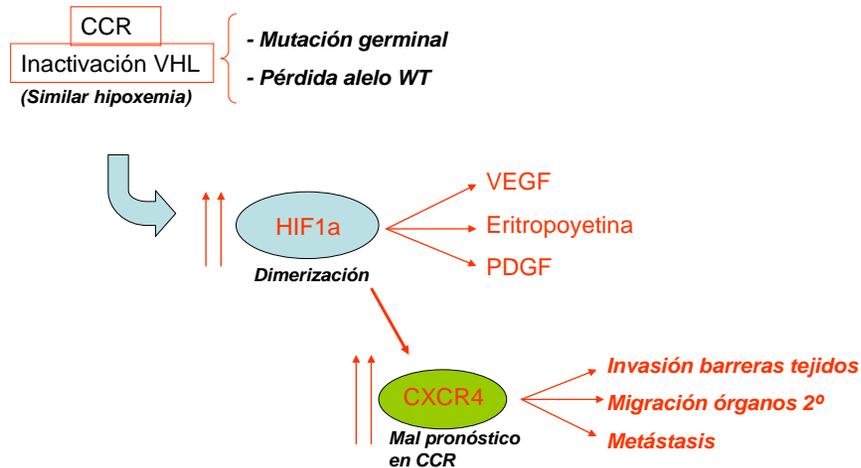
Figura 13. Efecto de la hipoxemia sobre HIF1a. Genes suprarregulados



El CR de células claras se caracteriza por una rica neovascularización, y se ha demostrado que existe una correlación con la expresión de VEGF, sugiriendo que este factor de crecimiento desempeña un papel relevante en la biología vascular de estos tumores como consecuencia de la inactivación de pVHL. VEGF estimula la proliferación celular endotelial in vitro y tiene actividad angiogénica in vivo (Figura 14).

Recientemente se ha demostrado que la pérdida de función de VHL resulta en un fuerte aumento de genes transcripcionales de respuesta, sobretodo en la suprarregulación de CXCR4, el cual aumenta sus niveles de expresión. La expresión fuerte de CXCR4 se asocia con mal pronóstico en el CR de células claras, ya que en virtud de esta expresión el tumor adquiere propiedades que lo hacen capaz de invadir barreras de tejidos, emigrar a órganos secundarios y originar metástasis, aunque su mecanismo molecular exacto permanece sin aclarar.

Figura 14. Pérdida de función de pVHL. Suprarregulación de CXCR4



Otras funciones de pVHL son el ensamblaje de la matriz de fibronectina y la estabilización de p53. La pVHL tiene la capacidad de unirse y estabilizar los microtúbulos protegiéndolos de su despolimerización, lo cual es un requisito previo a la formación de los cilios. Dos estudios previos realizados in vitro muestran que la reexpresión de pVHL en líneas celulares de cáncer de células claras sin VHL, pVHL regula la formación de los cilios primarios. Estas observaciones sugieren que la pérdida de la función VHL en las células epiteliales renales conlleva a la degeneración de los cilios primarios, lo cual representa un paso crítico hacia la formación de quistes y desarrollo de cáncer de células renales de células claras. Los quistes renales se encuentran presentes en el 60% de sujetos que sufren la enfermedad de VHL, por lo que se podría hipotetizar que la formación quística es una de las primeras alteraciones visibles renales en la formación tumoral dependiente de VHL.

La inactivación del gen de VHL también incrementa la supervivencia de la célula tumoral y su crecimiento a través de la vía de la rapamicina (mTOR). mTOR es una proteín-quinasa que regula la traducción proteica, el crecimiento celular, la angiogénesis y la apoptosis. Bajo la vía de mTOR se encuentra la del fosfatidil-inositol-3 fosfato, que desempeña un papel central en la supervivencia celular, la proliferación y la neovascularización. mTOR activado puede proporcionar células tumorales con una ventaja de crecimiento mediante la promoción de la síntesis de proteínas y el incremento de suplemento nutricional. La desregulación de la vía de mTOR se asocia con carcinogénesis y desarrollo de cáncer. En el CR, mTOR está sobrerregulado por la inactivación de VHL. La inhibición de mTOR puede ofrecer una prometedora nueva estrategia terapéutica en el CR [146].

La alteración genética del cromosoma 5q es la segunda más frecuente en el CR de células claras. Las alteraciones del cromosoma 5q frecuentemente manifiestan una trisomía o una trisomía parcial del cromosoma 5, viéndose con frecuencia duplicaciones alélicas de 5q31.1. También se observan traslocaciones que afectan a los cromosomas 3 y 5.

Además de la pérdida de cromosomas 3p y 5q, otras pérdidas cromosómicas como 6q, 8p, 9p y 14q se detectan en casos de CR de células claras esporádico. Pérdidas de material cromosómico de 9q, 10q, 13p, 17p y 14q se observan con menor frecuencia. La pérdida de material cromosómico de 8p, 9p y 14q en el CR de células claras ha sido asociada con mayor grado histológico y pobres resultados clínicos.

## **6.2. Carcinoma renal papilar**

El CR papilar representa aproximadamente entre el 10 y el 15% de todos los CR. Genéticamente se corresponde con tumores heterogéneos que presentan complejas anomalías cromosómicas numéricas e inestabilidad alélica. Como hemos comentado en secciones previas, el CR papilar puede ser subdividido en dos variantes morfológicas denominadas tipo 1 y tipo 2. La hibridación genómica comparada y estudios de microsatélites muestran diferencias moleculares significativas entre estos dos subtipos [147]. Ambos subtipos presentan un patrón único de inestabilidad alélicas que permite distinguir uno de otro. Se observan diferencias significativas en relación a la inestabilidad alélicas entre el CR papilar tipo 1 y tipo 2 en 17q (79% frente al 13%) y 9p (0% frente al 38%). En otro estudio sobre 25 CR papilares y mediante hibridación genómica comparada, se encontró que el número de ganancias de ADN en 7p y 17p fueron significativamente mayores en el tipo 1 que en el tipo 2. Existe evidencia de que el CR papilar tipo 1 y 2 se originan en una vía citogenética común, y que el carcinoma tipo 2 quizás se origine a partir del tipo 1[148]. Se postula que los tumores tipo 1, que presentan menos alteraciones genómicas, evolucionan a tumores tipo 2 tras adquirir un mayor número de anomalías cromosómicas. La utilidad clínica de subdividir el CR papilar es apoyada por datos que muestran que el tipo de tumor es un factor pronóstico independiente, teniendo los tumores tipo 1 una supervivencia significativamente mayor que los de tipo 2.

En casos de CR papilar hereditario, el defecto genético responsable ha sido asignado al cromosoma 7q, y se han detectado mutaciones de la línea germinal del protooncogen c-MET en 7q31 en individuos afectados. El protooncogen c-MET codifica los aminoácidos que conforman la proteína

MET, que pertenece a la superfamilia de receptores de la tirosina-quinasa. Se ha observado un incremento de c-MET en CR papilares originados en diferentes órganos, incluidos tiroides, ovario y colon que desencadena la proliferación celular, neovascularización, aumento de la motilidad celular y diferenciación morfológica. En casos familiares, la trisomía del cromosoma 7 se caracteriza por una duplicación no aleatoria de un alelo mutante de c-MET. La duplicación de este gen mutante a través de la trisomía del cromosoma 7q31 parece participar en el desarrollo de CR papilar en este grupo de pacientes. Las duplicaciones de c-MET mutado se relacionan con un efecto potenciador en la estimulación del crecimiento [148-150].

La carcinogénesis del CR papilar esporádico no está del todo aclarada. Con frecuencia muestra polisomías cromosómicas, siendo las ganancias de cromosomas 7 y 17 las más características. Otro hallazgo citogenético común en este subtipo de CR es la pérdida del cromosoma Y en pacientes varones. Las duplicaciones o alteraciones del gen c-MET son poco frecuentes en el CR papilar de tipo esporádico, lo que sugiere que c-MET no juegue un papel principal en el desarrollo de estos tumores, encontrándose mutaciones de c-MET tan sólo en el 13% de los CR papilares esporádicos [151, 152].

Debemos tener en cuenta que la trisomía del cromosoma 7 es un hallazgo común en diversas neoplasias humanas, incluyendo entidades benignas como la hiperplasia prostática. Por tanto, en ausencia de otras anomalías cromosómicas, la trisomía del cromosoma 7 no debe ser considerada como un marcador diagnóstico de CR papilar. En contraste con la trisomía del cromosoma 7, la trisomía 17 sí es altamente específica de aquél. En humanos raramente se encuentran ganancias no aleatorias del cromosoma 17 en neoplasias que no sean renales o en tumores renales no papilares. La trisomía 17 se demuestra mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) en el 80-

90% de los CR papilares [153, 154]. Otras anomalías del cromosoma 17 en CR papilar incluyen ganancia de un cromosoma 17, presencia de un isocromosoma 17q o duplicación de la región 17q21. Otra vía importante en la carcinogénesis del CR papilar esporádico es la pérdida de genes supresores de tumores, como la pérdida alélica de 7q31.1-31.2.

Otras alteraciones genéticas que con menor frecuencia aparecen en el CR papilar incluyen ganancia del cromosoma 8,12q, 16q y 20q, y pérdidas de cromosomas 1p, 4q, 6q, 9p, 11p, 13q, 14q, 18, 21q y cromosoma Y.

Por otro lado y aunque las deleciones genómicas en el brazo corto del cromosoma 3 han sido consideradas como característica del CR células claras, se ven con baja frecuencia en CR papilar, así como mutaciones del gen VHL. Sin embargo, el análisis de pérdida de heterocigosidad (LOH) muestra alteraciones del 3p en aproximadamente el 14 al 50% de los CR papilares [148, 154]. También han sido puestas de manifiesto alteraciones del ADN que implican el brazo largo del cromosoma 3 tanto en el CR de células claras como en el CR papilar. La trisomía parcial de 3q, que puede ser causada por una translocación o una reduplicación posterior del cromosoma 3 normal, puede estar asociada con rasgos histológicos del CR papilar.

### **6.3. Carcinoma de células renales cromóforo**

El CR cromóforo tiene un origen probable en las células de los conductos colectores, representando aproximadamente el 5% de las neoplasias epiteliales renales extirpadas quirúrgicamente. Su genética molecular se caracteriza por múltiples pérdidas de los cromosomas Y, 1, 2, 6, 10, 13q, 17 y 21. Las pérdidas de varios cromosomas simultáneamente son un hallazgo

relativamente único en tumores sólidos. Estas pérdidas cromosómicas han sido demostradas por métodos citogenéticos clásicos, incluyendo FISH, hibridación genómica comparada, análisis de polimorfismos de fragmentos largos de restricción, y análisis de LOH en relación a locus microsatélites. El mecanismo de los cambios cariotípicos durante el desarrollo del CR cromóforo es desconocido, pero las pérdidas cromosómicas características son una ayuda para establecer un diagnóstico preciso [51, 155].

#### **6.4. Carcinoma de células renales sarcomatoide**

El carcinoma sarcomatoide debe representar la vía común final de indiferenciación para todos los tipos de CR. Estos tumores muestran una actividad proliferativa mayor que otros tipos de CR y normalmente manifiestan un comportamiento altamente maligno con predilección por una invasividad local aumentada y una mayor probabilidad de metástasis distantes. La histogénesis del carcinoma sarcomatoide es interesante. No es raro observar al carcinoma sarcomatoide coexistiendo con otros tipos de CR, tales como el CR de células claras o el CR papilar. Jones y cols investigaron el origen clonal del carcinoma sarcomatoide mediante modelos de pérdidas alélicas e inactivación del cromosoma X en componentes de células claras y sarcomatoide del mismo tumor para evaluar la relación genética de estos elementos tumorales. Se examinó el modelo de pérdida alélica en 5 marcadores polimórficos de microsatélites, incluyendo 3p14, 7q31, 8p21, 9p2 y 17p13 en componentes de células claras y sarcomatoide en 22 pacientes con cáncer de células renales. Se realizó análisis de inactivación del cromosoma X en 14 tumores de mujeres. Seis casos mostraron un modelo de

LOH en el componente de células claras que no se observó en el modelo sarcomatoide. Se observaron diferentes modelos de pérdida alélica en componentes de células claras y sarcomatoides en 15 casos. El análisis de clonalidad reveló el mismo patrón de inactivación cromosómica X tanto en componentes de células claras como sarcomatoide en 13 de los 14 casos. Los autores concluyeron que tanto los componentes de células claras como sarcomatoides del CR eran derivados de la misma célula progenitora, y que la heterogeneidad genética indica divergencia genética durante la evolución clonal del CR [156].

Se realizaron otros análisis citogenéticos mediante FISH en tejidos parafinados en 6 tumores sarcomatoides coexistentes con CR cromóforo usando sondas centroméricas para los cromosomas 1, 2, 6, 10 y 17. Los investigadores concluyeron que los componentes epiteliales y sarcomatoides del CR cromóforo sarcomatoide muestran diferentes anomalías genéticas que las características del CR cromóforo, presentando aquél de forma frecuente ganancias (polisomías) de los cromosomas 1, 2, 6, 10 y 17. Las metástasis distantes muestran el mismo modelo genético, normalmente pérdidas cromosómicas (monosomía), encontrado en los tumores primarios. Estos resultados sugieren que los componentes sarcomatoides del CR son derivados de componentes de carcinoma de células renales coexistentes [53, 156].

Aunque la pérdida del cromosoma 3p se ha encontrado en los componentes sarcomatoides de algunos CR de células claras, los cambios cromosómicos en los carcinomas sarcomatoides renales varían de un caso a otro, y algunos incluso parecen no estar relacionados con aquellos que son característicos de los tipos clásicos de CR. Los mecanismos moleculares específicos responsables de la transformación sarcomatoide de un tumor renal son

desconocidos, aunque algunos estudios han sugerido una conexión entre la mutación del gen de supresión tumoral p53 y la morfología sarcomatoide.

### **6.5. Carcinoma de los conductos colectores.**

El carcinoma de los conductos colectores es un subtipo agresivo y diferente de neoplasia renal. Se origina en el epitelio de los conductos colectores y puede presentar rasgos morfológicos de adenocarcinoma o de carcinoma urotelial. Los cambios citogenéticos y moleculares del carcinoma de los conductos colectores se han demostrado distintos a los de otros CR; sin embargo, los hallazgos citogenéticos han sido diversos.

Estudios citogenéticos han mostrado monosomía de los cromosomas 1, 6, 14, 15 y 22 y frecuentes pérdidas alélicas en los brazos cromosómicos 1q, 6p, 8p, 13q y 21q. Se ha observado pérdida de heterocigosidad en 1q en dos tercios de los casos, y también se ha descrito en 6p, 8p, 13q y 21q. Se detectó una mínima delección en 1q32.1-32.2 en un 57% a un 69% de carcinomas de los conductos colectores, sugiriendo que esta región pudiera contener un gen supresor de tumor involucrado en la carcinogénesis de estos tumores. La detección de LOH en el brazo corto del cromosoma 3 es un hallazgo poco frecuente en el carcinoma de los conductos colectores. La pérdida de 8p en el CR de células claras se correlaciona con un alto estado y comportamiento agresivo, y pudiera ser también la responsable del pobre pronóstico del carcinoma de los conductos colectores.

El carcinoma de los conductos colectores comparte su origen embriológico con el uréter, lo que sugiere que el mecanismo genético para el desarrollo de aquél sea similar al del carcinoma urotelial. Sin embargo, pérdidas alélicas en el cromosoma 9p, que frecuentemente aparecen en el carcinoma urotelial,

no han sido observadas de forma constante en el carcinoma de los conductos colectores. Aunque varias investigaciones han documentado que el carcinoma de los conductos colectores carece de pérdidas alélicas del cromosoma 9p, otras han encontrado LOH en 9p, 8p y 13q en la mitad de los casos [157, 158].



## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



El CR es una entidad heterogénea con un pronóstico muy variable. Es esencial un adecuado conocimiento del riesgo de progresión de la enfermedad y la mortalidad tras tratamiento, de manera que la determinación adecuada de factores pronósticos y su papel de actuación ayuden a plantear la estrategia terapéutica más apropiada, dirigir futuros tratamientos y desarrollar esquemas específicos de seguimiento para nuestros pacientes.

A lo largo de los últimos años, el tratamiento del CR ha sufrido una importante evolución, y su histopatología ha ganado importancia en la selección y el seguimiento de los pacientes tanto tras terapia farmacológica como quirúrgica.

El estadio tumoral y el grado tumoral han sido los parámetros con mayor significación pronóstica en el CR; sin embargo, el pronóstico individualizado de pacientes con similar estadio y grado presenta una amplia variabilidad y es difícil de predecir. Es por ello que una adecuada determinación de los posibles factores pronósticos en relación con la supervivencia tras la cirugía del tumor renal es esencial en la identificación de aquellos pacientes con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad. Así, el estudio de factores recientes con una posible implicación pronóstica añadidos a los factores convencionales ampliamente evaluados, se encuentra en auge actual.

Por tanto, los objetivos del presente trabajo consisten en la revisión de factores pronósticos clínico-patológicos tradicionales y otros recientemente descritos en el CR (la edad, el sexo, el tamaño tumoral, el estadio patológico (TNM 2010), el tipo histológico, el grado tumoral de Fuhrman, la necrosis tumoral, la diferenciación sarcomatoide, la invasión microvascular venosa, la invasión venosa macroscópica, la invasión del sistema colector, la invasión de la grasa del seno renal, la invasión capilar microscópica y la invasión de la

cápsula renal) como predictores de evolución en cuanto a SLP y a SCE, en una cohorte de 238 pacientes seguidos durante un periodo de tiempo que oscila entre 4 y 20 años.

Así, la propuesta de nuestro estudio se resume en un objetivo concreto:

Establecer el significado pronóstico-predictivo de parámetros clínicos, anatómicos e histopatológicos en una serie de 238 CR consecutivos tratados con cirugía.

## III. MATERIAL Y MÉTODOS

---



## **1. CASOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **1.1. Período de estudio**

Se realiza un estudio analítico retrospectivo en el que hemos revisado el archivo patológico de todos los tumores renales intervenidos mediante nefrectomía durante el periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 2006 por el Servicio de Urología del Hospital Universitario “Reina Sofía” de Córdoba. La evaluación de los datos se realizó en diciembre de 2010, recogiendo un periodo de seguimiento de entre 4 y 20 años.

### **1.2. Población de estudio**

Se incluyeron en el estudio todos los casos de CR, tanto de enfermedad localizada como localmente avanzada, con afectación locorregional o con enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico. Todos los casos fueron sometidos a nefrectomía radical o parcial, tanto para enfermedad unilateral como bilateral. El número total de casos seleccionados para el estudio fue de 238 pacientes consecutivos.

## **2. CIRUGÍA DEL TUMOR RENAL**

Se realizó cirugía mediante nefrectomía radical versus nefrectomía parcial en función del estadio clínico tumoral así como las condiciones anatómicas y funcionales con relación al riñón contralateral individualizadas para cada

paciente. Así pues, las indicaciones de realización de cirugía parcial se establecieron de manera absoluta en aquellos pacientes con un solo riñón anatómico o funcional, de manera relativa en casos de riñón contralateral funcionando pero afectado por un proceso que podría deteriorar la función renal en el futuro y de forma electiva para aquellos tumores renales localizados con estadio clínico I (T1a/T1b) y un riñón contralateral sano.

El abordaje quirúrgico se realizó por vía anterior transperitoneal o por lumbotomía cumpliendo los preceptos de radicalidad y asepsia neoplásica, con control previo del pedículo renal y tiempo de isquemia fría controlado en casos seleccionados.

La realización de linfadenectomía locorregional se realizó sólo con fines de estadificación y quedó limitada a los casos de afectación ganglionar macroscópica, realizando únicamente disección quirúrgica de los ganglios linfáticos palpables.

La suprarrenalectomía asociada a nefrectomía en el mismo tiempo quirúrgico sólo se contempló en los tumores de polo superior o gran tamaño en los que existía probabilidad de invasión directa de la glándula suprarrenal o cuando los hallazgos intraoperatorios fueron sugestivos de diseminación metastásica intrasuprarrenal.

Los tumores con trombo tumoral a nivel de la vena renal o cava inferior, y con mayor tendencia a desarrollar metástasis ganglionares y mayor agresividad biológica fueron sometidos a trombectomía si no existía evidencia de enfermedad metastásica.

La embolización del tumor primario sólo se realizó en casos de hematuria macroscópica importante o dolor local en pacientes sin indicación de cirugía, pero no antes de una nefrectomía radical convencional.

### **3. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA INICIAL**

#### **3.1. Sintomatología**

Más del 50% de los casos fueron diagnosticados de manera incidental al realizar pruebas de imagen no invasivas en la evaluación de síntomas inespecíficos. El hallazgo de la triada clásica de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable se encuentra en tan sólo el 6-10% de los casos, aunque hasta en el 30% de pacientes se pueden hallar síntomas de síndromes paraneoplásicos tales como caquexia, pérdida de peso, pirexia, neuromiopatía, amiloidosis y alteraciones analíticas como elevación de la velocidad de sedimentación globular, anemia, disfunción hepática (síndrome de Stauffer), hipercalcemia o policitemia.

La exploración física tiene un papel limitado en el diagnóstico, pero es valiosa en algunos pacientes con masa abdominal palpable, adenopatías cervicales palpables, varicocele irreductible o edema bilateral en miembros inferiores, que sugiere afectación venosa.

#### **3.2. Exámenes radiológicos**

La mayoría de los tumores renales se diagnostican por una ecografía o una TAC realizados por diversos motivos. El hallazgo ecográfico de una masa renal sólida se debe investigar en profundidad con la realización de una TAC de alta resolución con medio de contraste. El gold estándar del diagnóstico del CR, la TAC helicoidal, evalúa el tumor primario, su extensión extrarrenal y proporciona información sobre la afectación venosa, crecimiento de adenopatías locorregionales, estado de las glándulas suprarrenales y del

hígado, y del funcionamiento y morfología del riñón contralateral. A pesar de que la TAC torácica es la prueba más precisa para estadificar el tórax, como mínimo se realizará una radiografía de tórax de rutina para evaluar la existencia de metástasis pulmonares.

La resonancia nuclear magnética (RNM) se puede reservar fundamentalmente para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, sospecha de afectación venosa, insuficiencia renal o alergia al contraste intravenoso. La RNM es también una opción para evaluar la extensión por la vena cava del trombo tumoral, así como para valorar masas renales no filiadas.

Otras pruebas diagnósticas como el rastreo óseo, TAC cerebral o RNM, pueden aplicarse si los síntomas clínicos o datos de laboratorio así lo requieren.

La arteriografía renal, la cavografía inferior o la punción biopsia con aguja fina tienen un papel limitado en el estudio clínico de los pacientes con carcinoma de células renales, aunque se pueden considerar en casos seleccionados.

### **3.3. Estadificación TNM (2010)**

Todos los casos de CR fueron estadificados de acuerdo a la última versión del sistema de clasificación TNM (séptima edición), publicada en el año 2010, en relación a la extensión tumoral del tumor primario (T) así como la afectación ganglionar linfática (N) y a distancia (M). El estadio T recogido en nuestra serie de pacientes con CR corresponde a estadio patológico (pT) de acuerdo al estudio histológico de la pieza quirúrgica tras la cirugía del tumor renal. El estadio N ha sido considerado en un principio como estadio clínico en función de la afectación ganglionar o no en las pruebas de imagen (TAC abdomino-

pélvico), realizando únicamente linfadenectomía locorregional durante el tiempo quirúrgico en aquellos casos en los que existió afectación ganglionar macroscópica o en el estudio de imagen. El estadio M corresponde así mismo a estadio clínico, refiriéndonos a M0 y M1 como ausencia o presencia de afectación metastásica a distancia respectivamente.

#### **4. REVISIÓN DEL MATERIAL HISTOPATOLÓGICO**

Todas las muestras histopatológicas fueron revisadas por el mismo patólogo (Dr. López Beltrán) sin conocimiento de la evolución clínica de la enfermedad en ningún caso.

Se realizó la gradación histológica según el sistema de clasificación de Fuhrman (grado 1, 2, 3 y 4). Los subtipos histológicos fueron reevaluados de acuerdo con la clasificación histopatológica de la OMS. Ambas clasificaciones han sido detalladas en el apartado introducción. En el estudio histológico de la pieza quirúrgica se evaluaron todos los factores con significado pronóstico que hemos referenciado así mismo en el apartado introducción.

#### **5. CONFECCIÓN DEL PROTOCOLO GENERAL**

Con los datos de cada uno de los pacientes se confeccionó un protocolo que incluyó:

- Datos de filiación
- Historia clínico-quirúrgica
- Datos de evaluación de factores anatómo-patológicos

**DATOS DE FILIACIÓN Y DE SEGUIMIENTO. Variables sociodemográficas.**

Nombre y Apellidos del paciente (Iniciales)

Números de referencia

Nº de historia clínica

Nº de biopsia

Edad (años)

Sexo (Hombre/Mujer)

Tiempo de seguimiento total (meses)

---

**VARIABLES CLÍNICO QUIRÚRGICAS**

Lado tumoración renal (Derecho/Izquierdo)

Tipo de cirugía (Radical/Parcial)

Fecha de intervención quirúrgica (mes y año)

---

**VARIABLES ANATÓMICAS (TNM 2010)**

Tamaño tumoral (cm)

Invasión venosa macroscópica (sí/no)

Invasión de la glándula suprarrenal (sí/no)

Metástasis ganglionar regional (sí/no)

Afectación metastásica a distancia (sí/no)

---

---

### VARIABLES HISTOLÓGICAS

---

Grado tumoral de Fuhrman (I-II/III/IV)

Subtipo histológico (Células claras/Papilar I/Papilar II y mixto/Cromóforo)

Invasión microvascular venosa(sí/no)

Necrosis tumoral (sí/no)

Diferenciación sarcomatoide (sí/no)

Invasión del sistema colector (sí/no)

Invasión de la grasa del seno (sí/no)

Invasión capilar microscópica (sí/no)

Invasión de la cápsula renal (sí/no)

---

### VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA

---

Progresión tumoral (sí/no)

Tiempo para progresión (meses)

Tipo de progresión (Local/Metastásica/Local + metastásica/Sin progresión)

Mortalidad cáncer específica (sí/no)

Tiempo de mortalidad cáncer específica (meses)

---

- Se definió el **tiempo de seguimiento total** como el periodo transcurrido (meses) desde la cirugía renal hasta la fecha de la última revisión del paciente en consulta.
- Se definió el **tiempo de progresión tumoral** como el periodo transcurrido (meses) desde la cirugía hasta el desarrollo de un tumor nuevo en un paciente, (progresión local o metastásica) o fin de seguimiento en caso de no ocurrencia de progresión.

- Se definió el **tiempo de supervivencia por mortalidad cáncer específica** al periodo transcurrido (meses) entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente por cáncer renal o final de seguimiento en caso de no ocurrencia de éxitus por esta causa.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, media aritmética, desviación típica y valores máximo y mínimo para las variables cuantitativas.

Se realizaron los contrastes bivariantes oportunos con las variables cualitativas mediante la Prueba Chi Cuadrado para tablas 2x2; en el caso de que alguna frecuencia esperada fuese menor de 5, se eligió la Prueba exacta de Fisher.

Todos los contrastes fueron ajustados *a posteriori* con el test de Finner para comparaciones múltiples

Se realizó un estudio de supervivencia calculando la SLP, al año, a los 5 y 10 años de seguimiento de los pacientes y un estudio bivalente basado en el método no paramétrico de Log Rank y representación de las funciones de supervivencia mediante las curvas de Kaplan Meier relacionando el tiempo de progresión tumoral (meses) con las variables clínico-anatómicas e histológicas evaluadas. Además se realizaron regresiones de Cox univariantes para

establecer la relación única de cada una de estas variables potencialmente predictoras de progresión con la variable principal.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis múltiple de Regresión de Cox para predecir los factores asociados a la progresión tumoral. Tanto en los análisis univariantes como múltiple de regresión de Cox, se consideró como variable dependiente al tiempo de progresión tumoral (meses). Las variables independientes fueron todas aquellas variables consideradas clínicamente importantes, independientemente de la significación estadística obtenida en los análisis de regresión de Cox univariantes previos. Para las variables policotómicas, se crearon sus correspondientes variables *dummies*. El grado de asociación se estimó mediante hazard ratio (HR) y el intervalo de confianza de Cornfield al 95%. Por medio del estadístico de Wald, las variables con una  $p \geq 0,15$  (procedimiento de selección metódica) fueron una a una eliminadas del modelo, la comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables y las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor al 20%. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizaron los valores  $df\beta$ . La bondad del ajuste se realizó mediante el test de la razón de verosimilitud. La condición de riesgos proporcionales se comprobó mediante métodos gráficos.

Igualmente y con el mismo método se realizó otro estudio de supervivencia calculando la SCE, al año, a los 5 y 10 años de seguimiento de los pacientes. Tanto en el estudio bivariante como múltiple se relacionó el tiempo de

supervivencia por mortalidad cáncer específica (meses) con las variables clínico-anatómicas e histológicas evaluadas y consideradas clínicamente importantes.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron como significativos aquellos donde  $p$  fue  $<0,05$ .

Los datos fueron recogidos, procesados y analizados con el programa estadístico IBM SPSS v 19.0.

## IV. RESULTADOS

---



## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES

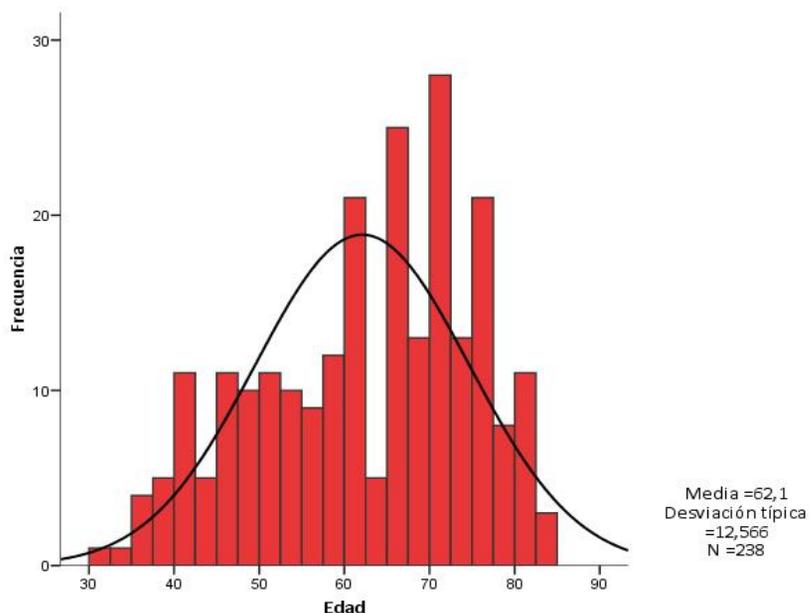
Estudio retrospectivo donde se incluyeron 238 pacientes sometidos a cirugía por CR en el periodo de tiempo a estudio.

### 1.1. Datos globales de las variables demográficas y clínicas

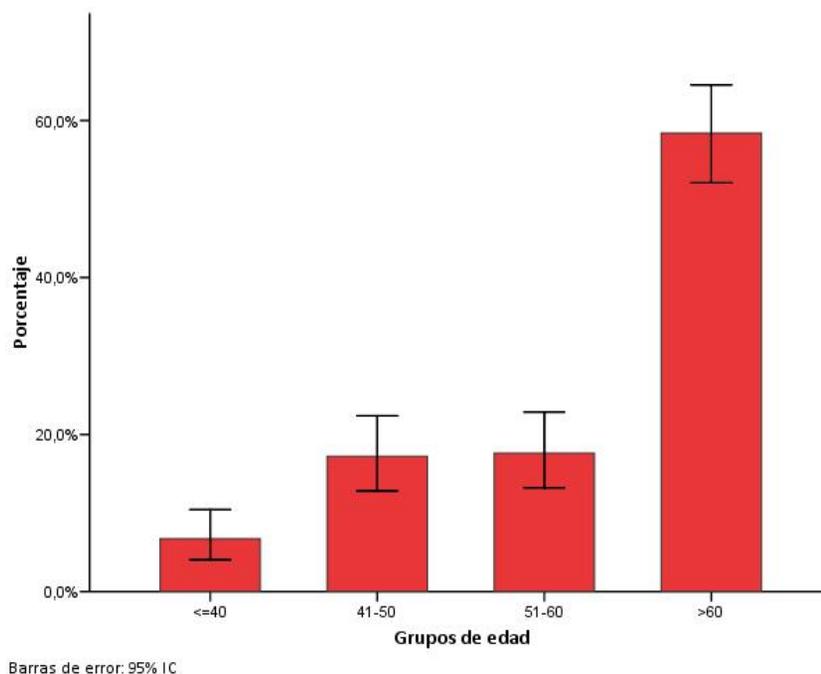
#### 1.1.1. Distribución por edad

La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía fue de 62,1 (12,56) años con un rango comprendido entre 30 y 84 años (Figura 15). El grupo de edad más frecuente fue el de los mayores de 60 años, que representa el 58,4% del total (Figura 16).

Figura 15. Edad media de los pacientes



**Figura 16. Distribución de los pacientes según grupos de edad**



### 1.1.2. Distribución por sexo

Del total de 238 pacientes, 141 pacientes eran hombres (59,2%) y el 40,8% restante mujeres, en una proporción hombre/mujer 1,4/1.

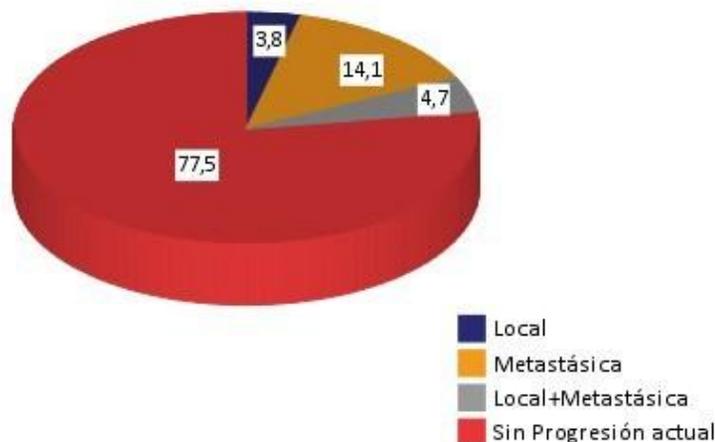
### 1.1.3. Distribución según el lado y el tipo de cirugía

La lateralidad de la afectación neoplásica se distribuyó de igualmente en ambos lados, es decir, 117 casos (49,1%) en cada uno de ellos. Hubo un 1,7% de pacientes con afectación neoplásica bilateral (n = 4). Se realizó cirugía radical en 209 pacientes (87,8%) y cirugía conservadora de nefronas sólo en 29 (12,1%).

#### 1.1.4. Distribución según la progresión tumoral

De los 238 pacientes incluidos en el estudio, 213 fueron evaluados de acuerdo a la progresión tumoral, eliminando 25 pacientes que ya presentaron afectación metastásica a distancia en el momento del diagnóstico. El tiempo medio hasta la progresión fue de 77,1(49,3) meses, con un seguimiento mínimo y máximo entre 1 y 189 meses. Del grupo de pacientes susceptibles a sufrir progresión, 165 (77,5%) permanecieron sin progresión neoplásica, mientras que 48 pacientes (22,5%) sí progresaron. El tipo de progresión tumoral se estableció de acuerdo a la afectación neoplásica (Figura 17).

Figura 17. Distribución según el tipo de progresión tumoral



### 1.1.5. Distribución según la mortalidad

De los 238 pacientes, 175 (73,5%) sobrevivieron, siendo el periodo de seguimiento medio de 75,3(48,8) meses con un rango entre 1 y 189 meses. La Figura 18 muestra la distribución según la causa de la muerte.

**Figura 18. Distribución según el tipo de mortalidad**



En la Tabla 6 se resume la distribución porcentual de las variables demográficas y clínicas.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los pacientes

<b>Variable (n = 238)</b>	<b>Media (DT)</b>	<b>Rango</b>
Edad (años)	62,1 (12,5)	30- 84
Tamaño Tumoral (cm)	7,2 (3,5)	1- 19
Tiempo de Progresión (meses)	77,1 (49,3)	1-189
Tiempo de seguimiento (meses)	75,3 (48,8)	1-189
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Grupos de edad (años)</b>		
≤ 40	16	6,7
41-50	41	17,2
51-60	42	17,6
> 60	139	58,4
<b>Sexo</b>		
Hombre	141	59,2
Mujer	97	40,8
<b>Lateralidad</b>		
Izquierdo	117	49,1
Derecho	117	49,1
Bilateral	4	1,7
<b>Progresión</b>		
No	165	69,3
Sí	48	20,2
M1 al diagnóstico	25	10,5
<b>Tipo de progresión</b>		
Local	8	3,8
Metastásica	30	14,1
Local + metastásica	10	4,7
Sin progresión	165	77,5
<b>Mortalidad</b>		
No	175	73,5
Sí	63	26,5
<b>Tipo de mortalidad</b>		
Postoperatoria	3	1,3
Por causa del cáncer	60	25,2
Por causa médica distinta al cáncer	39	16,4
Sigue vivo	136	57,1

## 1.2. Datos globales de las variables anatómicas

En la Tabla 7 se resume la distribución porcentual de las variables anatómicas estudiadas.

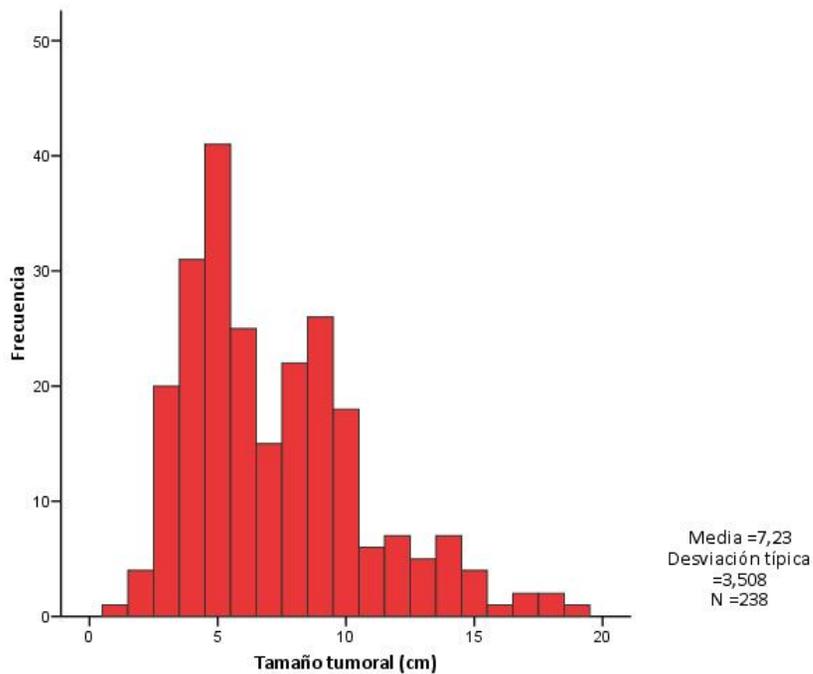
**Tabla 7. Características anatómicas de los pacientes**

<b>Variable (n = 238)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tamaño tumoral</b>		
≤4	56	23,5
5-6	66	27,7
7-10	81	34,0
>10	35	14,7
<b>Invasión Macroscópica Vena Renal</b>		
No	195	81,9
Si	43	18,1
<b>Estadio pT 2010</b>		
pT1a	55	23,1
pT1b	55	23,1
pT2a	41	17,2
pT2b	15	6,3
pT3a	55	23,1
pT3b	4	1,7
pT4	13	5,5
<b>Estadio N 2010</b>		
N0	211	88,7
N1	27	11,3
<b>Estadio M 2010</b>		
M0	213	89,5
M1	25	10,5

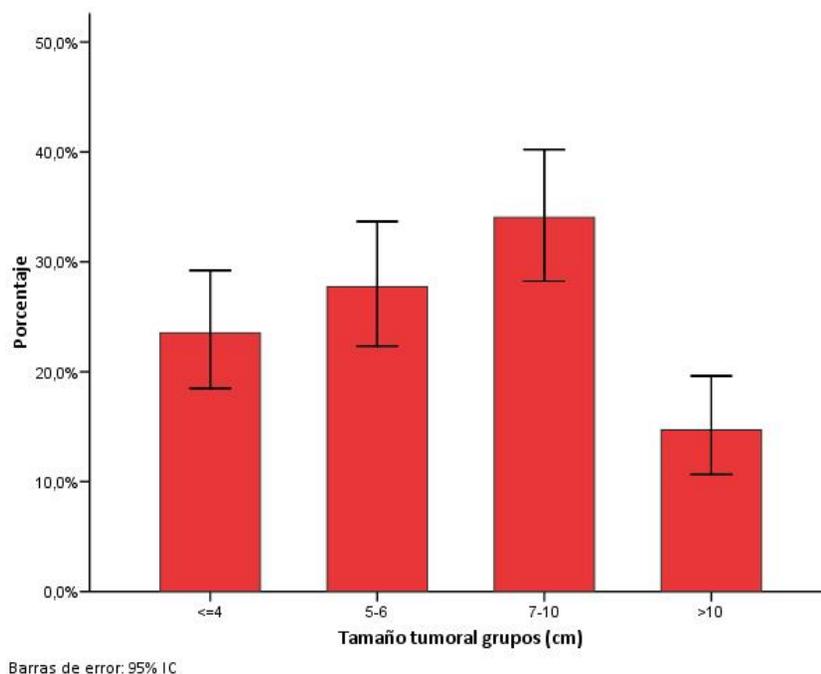
### 1.2.1. Distribución según el tamaño tumoral

El tamaño medio tumoral fue de 7,23 (3,5) cm, con un rango que osciló entre 1 y 19cm (Figura 19). El grupo mayoritario de casos fue el de aquellos cuyo tamaño tumoral fue igual o superior a 7cm, representando el 48,7% (116 pacientes) del total. El 23,5% de los pacientes presentaron un tamaño inferior a 4 cm (56 pacientes) y el 27,7% entre 5 y 6 cm (66 pacientes) (Figura 20).

Figura 19. Tamaño tumoral medio



**Figura 20. Distribución de los pacientes agrupados según el tamaño tumoral**



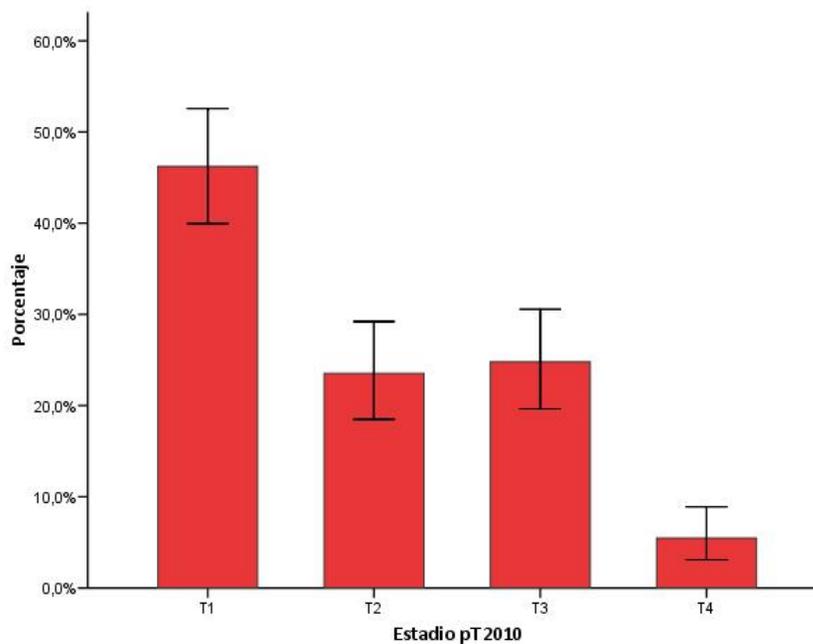
### 1.2.2. Invasión macroscópica de la vena renal

Hubo afectación venosa macroscópica (vena renal) en el 18,1% de los pacientes (43 de los 238 pacientes).

### 1.2.3. Distribución según TNM 2010

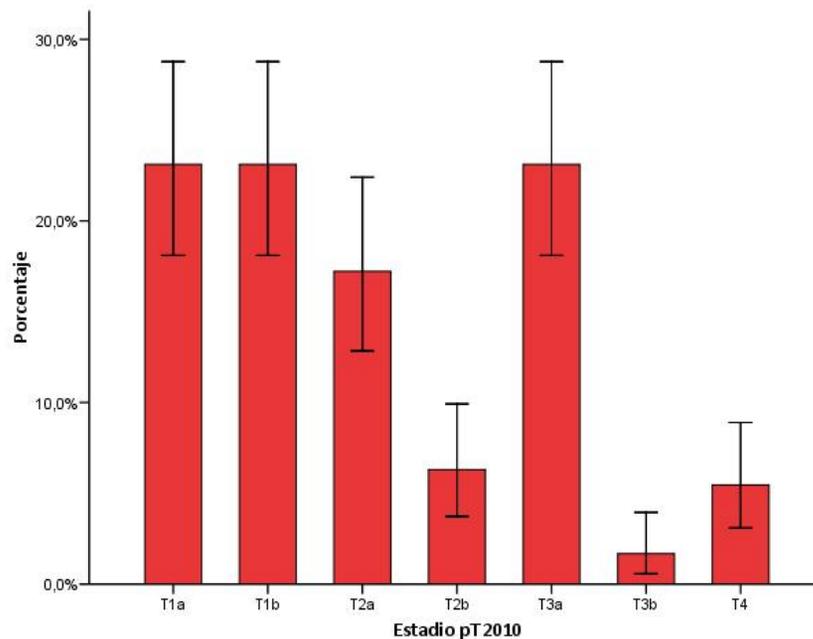
De los 238 pacientes, 110 (46,2%) presentaron un estadio pT1, 56 (23,5%) un estadio pT2, 59 (24,8%) un estadio pT3 y tan sólo 13 pacientes (5,5%) presentaron un estadio pT4. La distribución según el estadio pT se muestra de forma detallada en las Figuras 21 y 22.

Figura 21. Distribución según el estadio pT 2010 agrupado



Barras de error: 95% IC

Figura 22. Distribución según el estadio pT 2010



Barras de error: 95% IC

Respecto a la afectación ganglionar, 211 pacientes (88,7%) fueron N0, esto es, no tuvieron extensión linfática, mientras que 27 pacientes (11,3%) presentaron un estadio N1.

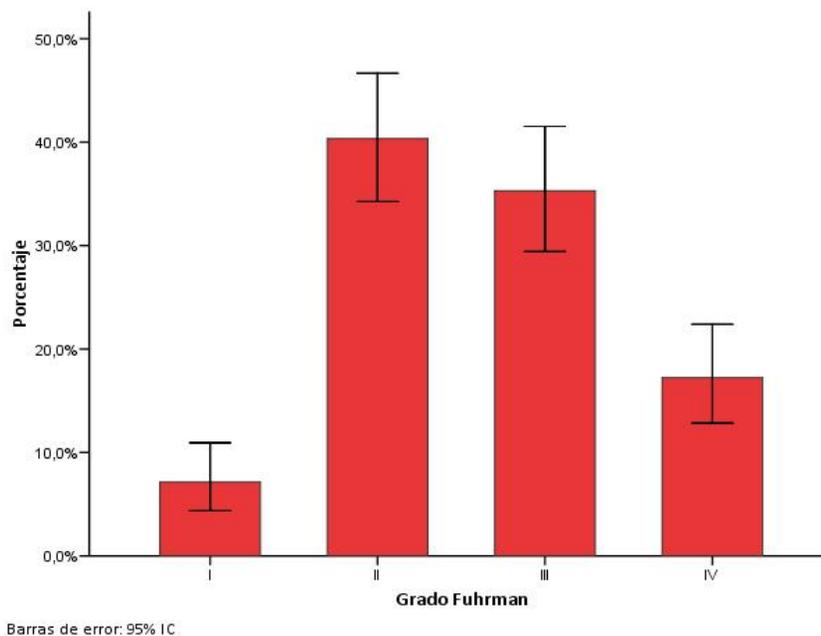
La afectación metastásica a distancia en el momento del diagnóstico ocurrió en el 10,5% de los pacientes (25 pacientes).

### 1.3. Datos globales de las variables histológicas

#### 1.3.1. Distribución según el grado tumoral de Fuhrman

La mayor parte de los pacientes presentaron gradación tumoral II y III, con menor porcentaje de pacientes con grado de Fuhrman I o IV (Figura 23).

**Figura 23. Distribución según el grado tumoral Fuhrman**



En la Tabla 8 se resumen los porcentajes de las diferentes variables histológicas evaluadas.

**Tabla 8. Variables histológicas evaluadas**

<b>Variable (n = 238)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tipo Histológico</b>		
Células Claras	167	70,2
Papilar Tipo 1	10	4,2
Papilar Tipo 2	15	6,3
Papilar Mixto	12	5,0
Cromóforo	28	11,8
Células Claras Quístico	6	2,5
<b>Tipo Histológico agrupado</b>		
Células Claras + Células Claras Quístico	173	72,7
Papilar Tipo I + Tipo II + Mixto	37	15,5
Cromóforo	28	11,8
<b>Grado Tumoral de Fuhrman</b>		
I	17	7,1
II	96	40,3
III	84	35,3
IV	41	17,2
<b>Necrosis Tumoral</b>		
No	151	63,4
Si	87	36,6
<b>Diferenciación Sarcomatoide</b>		
No	210	88,2
Si	28	11,8
<b>Invasión Microvascular Venosa</b>		
No	159	66,8
Si	79	33,2
<b>Invasión Sistema Colector</b>		
No	216	90,8
Si	22	9,2
<b>Invasión Grasa Seno</b>		
No	194	81,5
Si	44	18,5
<b>Invasión Capilar Microscópica</b>		
No	169	71,0
Si	69	29,0
<b>Invasión Capsular</b>		
No	172	72,3
Si	66	27,7

### 1.3.2. Distribución según el tipo histológico

El tipo histológico más frecuente fue el CR de células claras, representando el 72,7% (173 casos) del total, seguido del CR papilar con un 15,5% (tipo 1, tipo 2 y mixto) y el CR cromóforo (11,8%) (Figuras 24 y 25).

Figura 24. Distribución según el tipo histológico agrupado

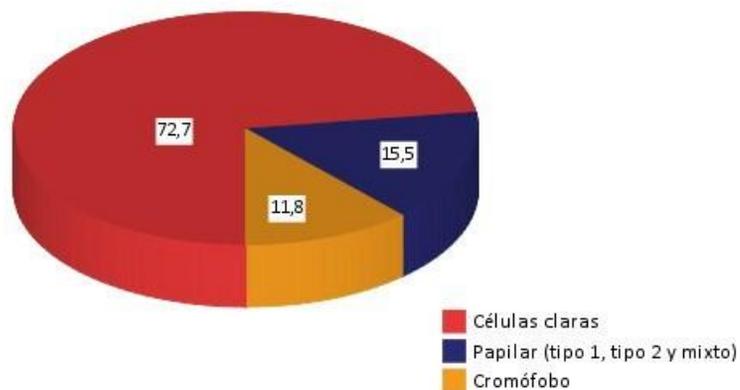
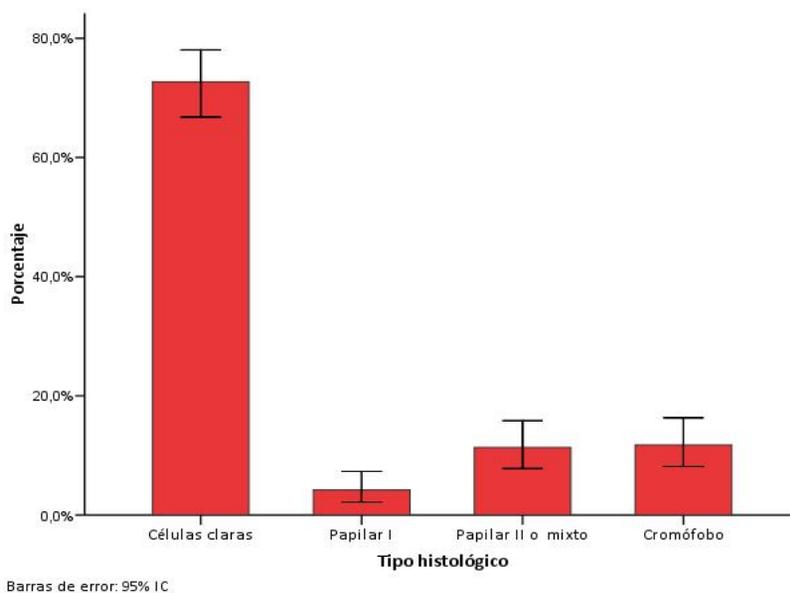


Figura 25. Distribución según el tipo histológico



Las frecuencias y porcentajes de las demás variables histológicas evaluadas en nuestra serie se recogen en la Tabla 8.

## **2. ANÁLISIS BIVARIANTE.**

### **2.1. Relación entre las diferentes variables clínico-patológicas y la progresión tumoral**

La progresión tumoral se asoció estadísticamente con ser hombre ( $p=0,023$ ), mayor tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), mayor grado tumoral de Fuhrman ( $p=0,000$ ), estadio pT 2010 más avanzado ( $p=0,000$ ), el estadio N1 2010 ( $p=0,000$ ), el tipo histológico de células claras ( $p=0,029$ ), la necrosis tumoral ( $p=0,000$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,000$ ), la invasión microvascular venosa ( $p=0,000$ ), la invasión macroscópica de la vena renal ( $p=0,000$ ), la invasión de la grasa del seno renal ( $p=0,000$ ), la invasión capilar microscópica ( $p=0,000$ ) y la invasión capsular ( $p=0,000$ ), no encontrando diferencias significativas al relacionarla con la edad y la invasión del sistema colector (Tabla 9).

Tabla 9. Características clínico-patológicas según la progresión tumoral

Variable (n = 213)	Progresión n (%)		
	No	Sí	P*
<b>Grupos de edad</b>			
≤ 40	13 (7,9)	2 (4,2)	0,162
41-50	26 (15,8)	9 (18,8)	
51-60	34 (20,6)	4 (8,3)	
> 60	92 (55,8)	33 (68,8)	
<b>Sexo</b>			
Hombre	90 (54,5)	35 (72,9)	<b>0,023</b>
Mujer	75 (45,5)	13 (27,1)	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>			
≤4	53 (32,1)	2 (4,2)	<b>0,000</b>
5-6	55 (33,3)	8 (16,7)	
7-10	42 (25,5)	28 (58,3)	
>10	15 (9,1)	10 (20,8)	
<b>Grado de Fuhrman</b>			
I-II	105 (63,6)	6 (12,5)	<b>0,000</b>
III	51 (30,9)	25 (52,1)	
IV	9 (5,5)	17 (35,4)	
<b>Estadio pT 2010</b>			
T1	104 (63,0)	5 (10,4)	<b>0,000</b>
T2	40 (24,2)	12 (25,0)	
T3	20 (12,1)	25 (52,1)	
T4	3 (23,1)	10 (76,9)	
<b>Estadio N 2010</b>			
N0	162 (98,2)	38 (79,2)	<b>0,000</b>
N1	3 (1,8)	10 (20,8)	
<b>Tipo Histológico</b>			
Células Claras	112 (67,9)	42 (87,5)	<b>0,029</b>
Papilar tipo 1	9 (5,5)	0 (0)	
Papilar tipo 2 o mixto	21 (12,7)	1 (2,1)	
Cromóforo	23 (13,9)	5 (10,4)	
<b>Necrosis</b>			
No	124 (75,2)	21 (43,8)	<b>0,000</b>
Sí	41 (24,8)	27 (56,3)	
<b>Diferenciación Sarcomatoide</b>			
No	159 (96,4)	33 (68,8)	<b>0,000</b>
Sí	6 (3,6)	15 (31,3)	
<b>Invasión microvascular venosa</b>			
No	132 (80,0)	19 (39,6)	<b>0,000</b>
Sí	33 (20,0)	29 (60,4)	
<b>Invasión macroscópica vena renal</b>			
No	152 (92,1)	28 (58,3)	<b>0,000</b>
Sí	13 (7,9)	20 (41,7)	
<b>Invasión sistema colector</b>			
No	153 (92,7)	46 (95,8)	0,445
Sí	12 (7,3)	2 (4,2)	
<b>Invasión grasa del seno</b>			
No	151 (91,5)	31 (64,6)	<b>0,000</b>
Sí	14 (8,5)	17 (35,4)	
<b>Invasión capilar microscópica</b>			
No	140 (84,8)	22 (45,8)	<b>0,000</b>
Sí	25 (15,2)	26 (54,2)	
<b>Invasión capsular</b>			
No	147 (89,1)	19 (39,6)	<b>0,000</b>
Sí	18 (10,9)	29 (60,4)	

Significación estadística basada en la Prueba Chi-cuadrado y ajuste posterior con test de Finner

---

## 2.2. Relación entre las diferentes variables clínico-patológicas con la mortalidad por cáncer renal

El éxitus por cáncer renal en el análisis bivariante se asoció estadísticamente con edad más avanzada ( $p=0,032$ ), ser hombre ( $p=0,022$ ), mayor tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), mayor grado tumoral de Fuhrman ( $p=0,000$ ), estadio pT 2010 más avanzado ( $p=0,000$ ), el estadio N1 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio M1 ( $p=0,000$ ), la necrosis tumoral ( $p=0,000$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,000$ ), la invasión microvascular venosa ( $p=0,000$ ), la invasión macroscópica de la vena renal ( $p=0,000$ ), la invasión del sistema colector ( $p=0,009$ ), la invasión de la grasa del seno renal ( $p=0,000$ ), la invasión capilar microscópica ( $p=0,000$ ) y la invasión capsular ( $p=0,000$ ), no obteniendo diferencias estadísticamente significativas al relacionarla con el tipo histológico ( $p=0,319$ ) (Tabla 10).

Tabla 10. Características clínico-patológicas según la muerte por cáncer renal

Variable (n = 238)	Mortalidad n (%)		P*
	No	Sí	
<b>Grupos de edad</b>			
≤ 40	15 (8,6)	1 (1,6)	<b>0,032</b>
41-50	27 (15,4)	14 (22,2)	
51-60	36 (20,6)	6 (9,5)	
> 60	97 (55,4)	42 (66,7)	
<b>Sexo</b>			
Varón	96 (54,9)	45 (71,4)	<b>0,022</b>
Mujer	79 (45,1)	18 (28,6)	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>			
≤4	54 (30,9)	2 (3,2)	<b>0,000</b>
5-6	57 (32,6)	9 (14,3)	
7-10	49 (28,0)	32 (50,8)	
>10	15 (8,6)	20 (31,7)	
<b>Grado de Fuhrman</b>			
I-II	109 (62,3)	4 (6,3)	<b>0,000</b>
III	54 (30,9)	30 (47,7)	
IV	12 (6,9)	29 (46,0)	
<b>Estadio pT 2010</b>			
T1	107 (61,1)	3 (4,8)	<b>0,000</b>
T2	45 (25,7)	11 (17,5)	
T3	23 (13,1)	36 (57,1)	
T4	0 (0)	13 (20,6)	
<b>Estadio N 2010</b>			
N0	173 (98,9)	38 (60,3)	<b>0,000</b>
N1	2 (1,1)	25 (39,7)	
<b>Estadio M 2010</b>			
M0	174 (99,4)	39 (61,9)	<b>0,000</b>
M1	1 (0,6)	24 (38,1)	
<b>Tipo Histológico</b>			
Células Claras	122 (69,7)	51 (81,0)	0,319
Papilar tipo 1	9 (5,1)	1 (1,6)	
Papilar tipo 2 o mixto	21 (12,1)	6 (9,5)	
Cromóforo	23 (13,1)	5 (7,9)	
<b>Necrosis</b>			
No	130 (74,3)	21 (33,3)	<b>0,000</b>
Sí	45 (25,7)	42 (66,7)	
<b>Diferenciación Sarcomatoide</b>			
No	168 (96)	42 (66,7)	<b>0,000</b>
Sí	7 (4)	21 (33,3)	
<b>Invasión microvascular venosa</b>			
No	141 (80,6)	18 (28,6)	<b>0,000</b>
Sí	34 (19,4)	45 (71,4)	
<b>Invasión macroscópica vena renal</b>			
No	162 (92,6)	33 (52,4)	<b>0,000</b>
Sí	13 (7,4)	30 (47,6)	
<b>Invasión sistema colector</b>			
No	164 (93,7)	52 (82,5)	<b>0,009</b>
Sí	11 (6,3)	11 (17,5)	
<b>Invasión grasa del seno</b>			
No	159 (90,9)	35 (55,6)	<b>0,000</b>
Sí	16 (9,1)	28 (44,4)	
<b>Invasión capilar microscópica</b>			
No	146 (83,4)	23 (36,5)	<b>0,000</b>
Sí	29 (16,6)	40 (63,5)	
<b>Invasión capsular</b>			
No	152 (86,9)	20 (31,7)	<b>0,000</b>
Sí	23 (13,1)	43 (68,3)	

\*Significación estadística basada en la Prueba Chi-cuadrado y ajuste posterior con test de Finner

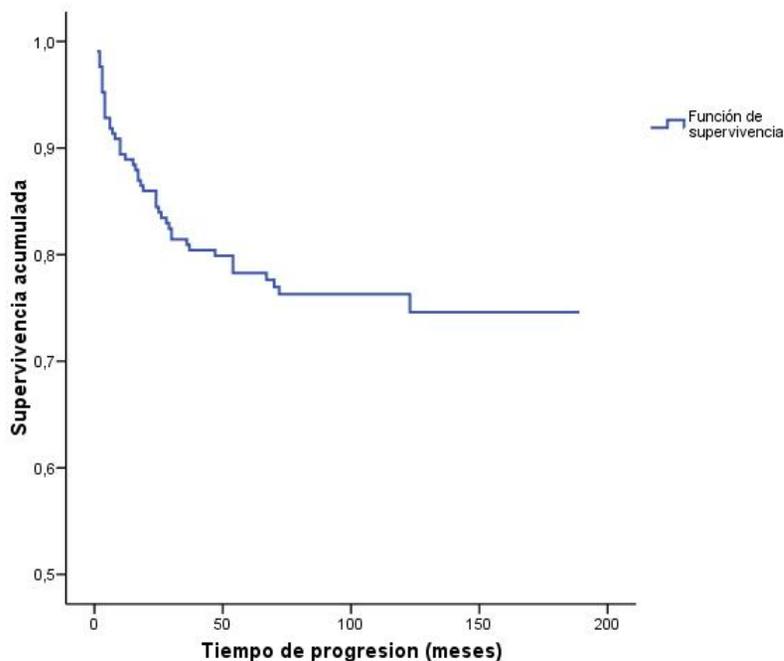
### 3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS KAPLAN-MEIER

La supervivencia fue estudiada mediante análisis Kaplan-Meier estableciendo las curvas de supervivencia para los diversos valores de cada uno de los parámetros pronósticos a estudio.

#### 3.1. Supervivencia libre de progresión

Para la evaluación de la SLP global se excluyeron 25 pacientes que presentaron metástasis a distancia en el diagnóstico inicial. La media de SLP fue de 148,19(75,46) meses (IC 95%: 138,06-158,33). La Figura 26 representa la SLP global de nuestra serie, siendo del 88,9% al año, del 78,3% a los 5 años y del 76,3% a los 10 años de seguimiento.

Figura 26. Supervivencia libre de progresión global



### **3.1.1. Supervivencia libre de progresión según variables clínicas y anatómicas**

En la Tabla 11 se resumen los porcentajes de SLP al año, a los 5 y a los 10 años de seguimiento y la significación estadística (test de Log-rank) obtenida al relacionar la SLP con diferentes variables clínicas y anatómicas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararla con el sexo ( $p=0,032$ ), el tamaño tumoral (agrupado) ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ) y la invasión macroscópica de la vena renal ( $p=0,000$ ), de modo que la SLP fue mayor en las mujeres, cuando el tumor era más pequeño, en estadios iniciales de la enfermedad y no había afectación linfática o invasión macroscópica de la vena renal. La supervivencia acumulada (SLP) en función de cada una de las variables a estudio se muestra en las Figuras 27-32.

Tabla 11. Tasas de supervivencia libre de progresión (Kaplan-Meier)

Variable (n = 213)	SLP (%)			p*
	1 año	5 años	10 años	
<b>Grupos de edad (años)</b>				
≤ 40	100,0	93,3	84,0	0,132
41-50	84,8	72,1	72,1	
51-60	92,1	89,5	89,5	
> 60	87,6	74,3	72,0	
<b>Sexo</b>				
Varón	85,3	74,2	70,8	<b>0,032</b>
Mujer	94,1	84,1	84,1	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>				
≤4	100,0	98,0	95,8	<b>0,000</b>
5-6	95,2	90,1	87,8	
7-10	77,8	59,4	57,4	
>10	78,3	55,8	55,8	
<b>Estadio pT 2010</b>				
T1	100,0	97,0	94,6	<b>0,000</b>
T2	94,2	78,8	76,2	
T3	66,8	39,2	39,2	
T4	0	0	0	
<b>Estadio N 2010</b>				
N0	92,8	82,1	80,0	<b>0,000</b>
N1	25,2	26,8	0	
<b>Invasión macroscópica vena renal</b>				
No	93,8	85,7	83,4	<b>0,000</b>
Sí	59,5	30	30	

\* Significación estadística basada en el test de log-Rank con ajuste posterior con el test de Finner

Figura 27. Supervivencia libre de progresión por edad

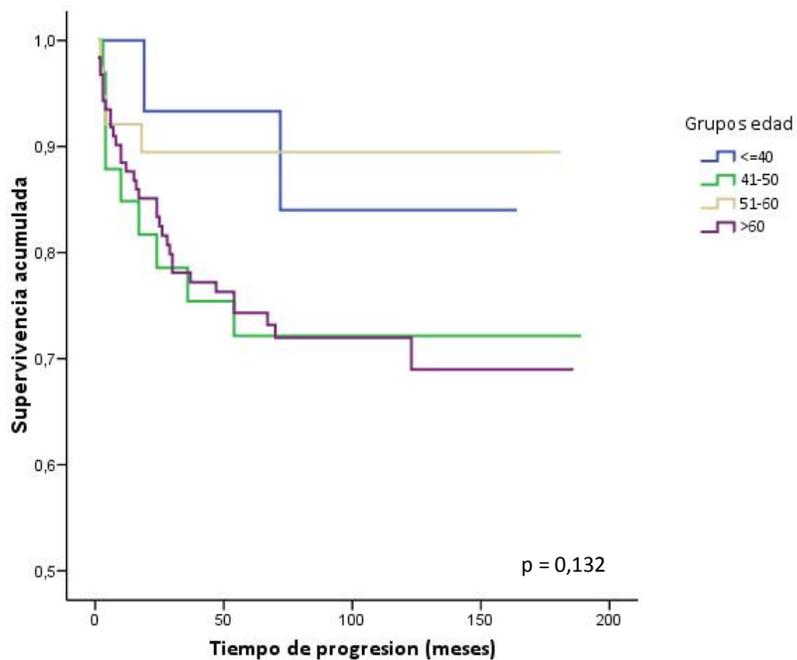


Figura 28. Supervivencia libre de progresión por sexo

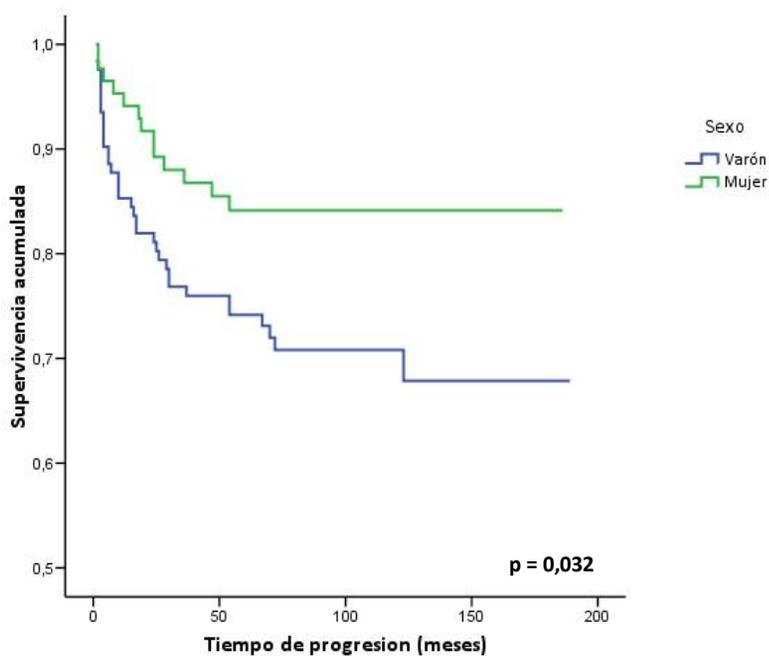


Figura 29. Supervivencia libre de progresión por tamaño tumoral

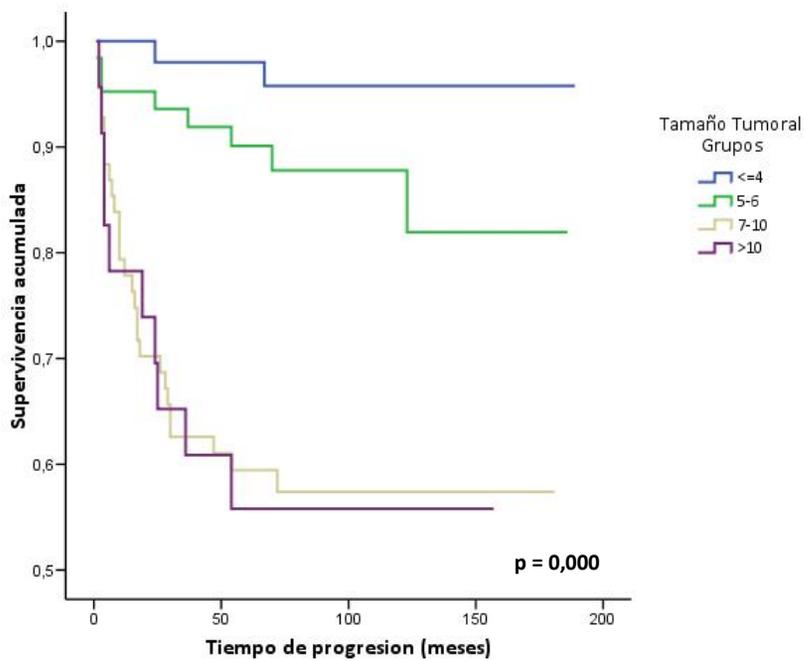


Figura 30. Supervivencia libre de progresión por estadio pT 2010

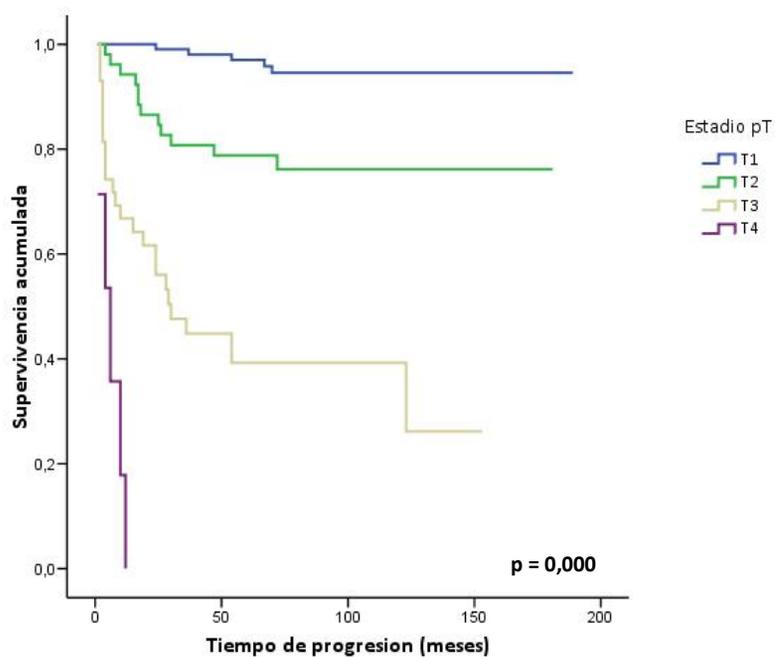


Figura 31. Supervivencia libre de progresión por estadio N 2010

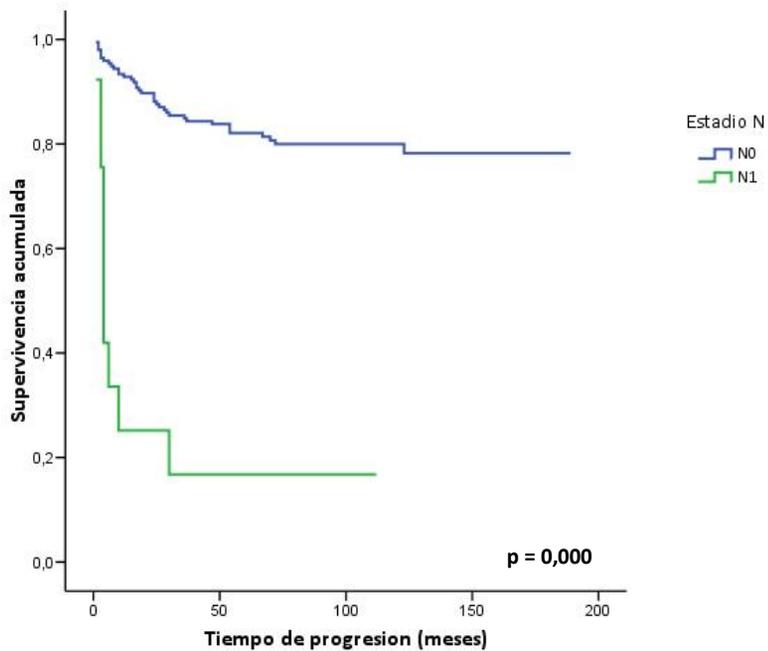
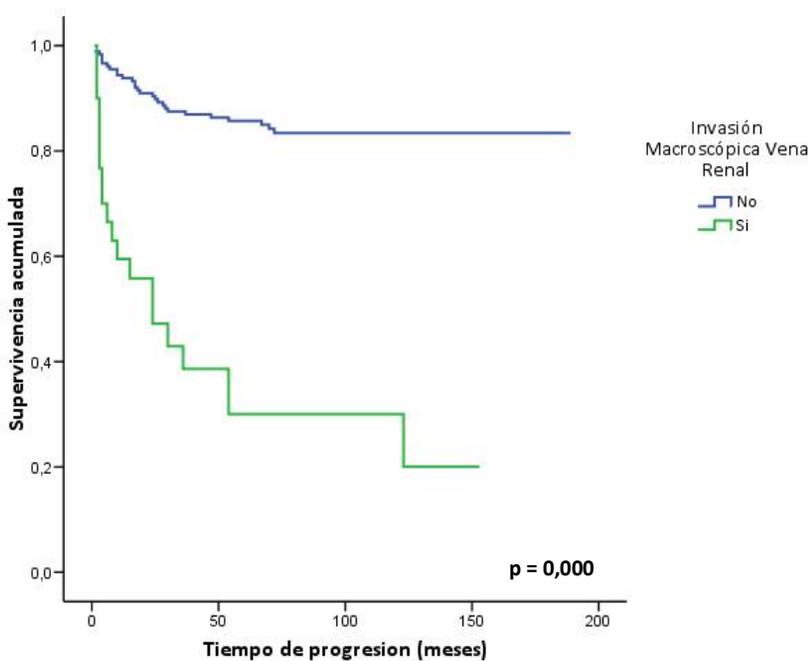


Figura 32. Supervivencia libre de progresión por invasión macroscópica de la vena renal



### 3.1.2. Supervivencia libre de progresión según variables histológicas

En la Tabla 12 se resumen los porcentajes de SLP al año, a los 5 y a los 10 años de seguimiento y la significación estadística (test de Log-rank) obtenida al relacionar la SLP con diferentes variables histológicas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararla con el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el tipo histológico ( $p=0,038$ ), la necrosis tumoral ( $p=0,000$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,000$ ), la invasión microvascular venosa ( $p=0,000$ ), la invasión de la grasa del seno ( $p=0,000$ ), la invasión capilar microscópica ( $p=0,000$ ) y la invasión de la cápsula renal ( $p=0,000$ ), de modo que la SLP fue mayor cuando el grado tumoral de Fuhrman era más bajo, en tipología tumoral tipo papilar, y cuando el tumor presentó en el estudio histológico cualquiera de los factores histológicos evaluados, salvo la invasión del sistema colector que no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación con la SLP. La supervivencia acumulada (SLP) en función de cada una de las variables a estudio se muestra en las Figuras 33-41.

Tabla 12. Tasas de supervivencia libre de progresión (Kaplan-Meier)

Variable (n = 213)	SLP (%)			P*
	1 año	5 años	10 años	
<b>Grado Fuhrman</b>				
I-II	99,1	95,3	94,1	<b>0,000</b>
III	83,5	68,7	64,9	
IV	58,5	27,2	27,2	
<b>Tipo Histológico</b>				
Células Claras	85,4	73,5	71,6	<b>0,038</b>
Papilar tipo 1	100,0	100,0	100,0	
Papilar tipo 2 y mixto	100,0	95,0	95,0	
Cromóforo	96,3	84,7	80,3	
<b>Necrosis tumoral</b>				
No	95,8	86,8	85,0	<b>0,000</b>
Sí	74,3	59,9	57,5	
<b>Diferenciación sarcomatoide</b>				
No	92,0	84,1	81,9	<b>0,000</b>
Sí	60,3	25,1	25,1	
<b>Invasión microvascular venosa</b>				
No	97,3	89,6	86,9	<b>0,000</b>
Sí	67,9	49,2	49,2	
<b>Invasión sistema colector</b>				
No	89,2	78,0	75,9	0,712
Sí	84,4	84,4	84,4	
<b>Invasión grasa del seno</b>				
No	93,9	84,5	82,3	<b>0,000</b>
Sí	56,3	36,2	36,2	
<b>Invasión capilar microscópica</b>				
No	96,8	88,1	85,5	<b>0,000</b>
Sí	63,9	47,1	47,1	
<b>Invasión capsular</b>				
No	97,5	89,8	87,3	<b>0,000</b>
Sí	57,2	35,3	35,3	

\* Significación estadística basada en el test de log-Rank con ajuste posterior con el test de Finner

Figura 33. Supervivencia libre de progresión por grado tumoral de Fuhrman

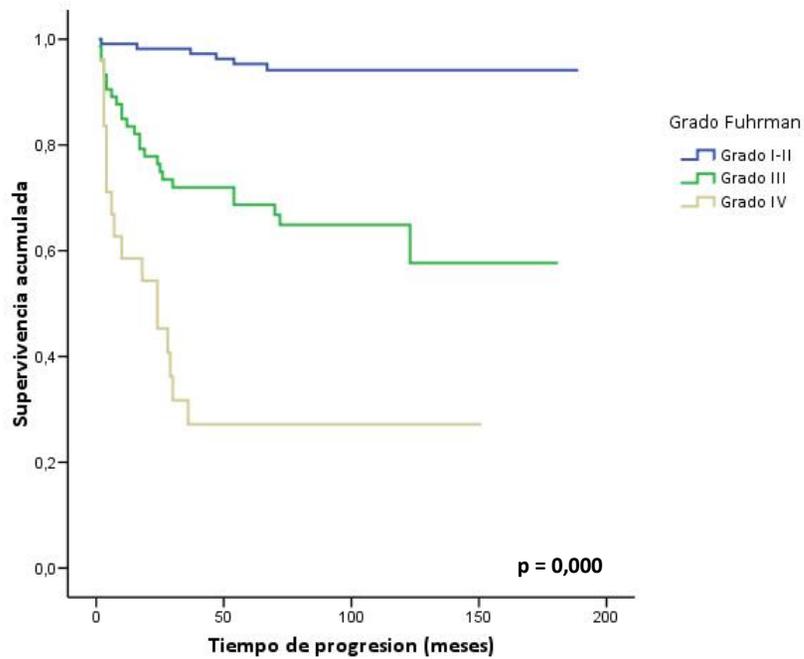


Figura 34. Supervivencia libre de progresión por tipo histológico

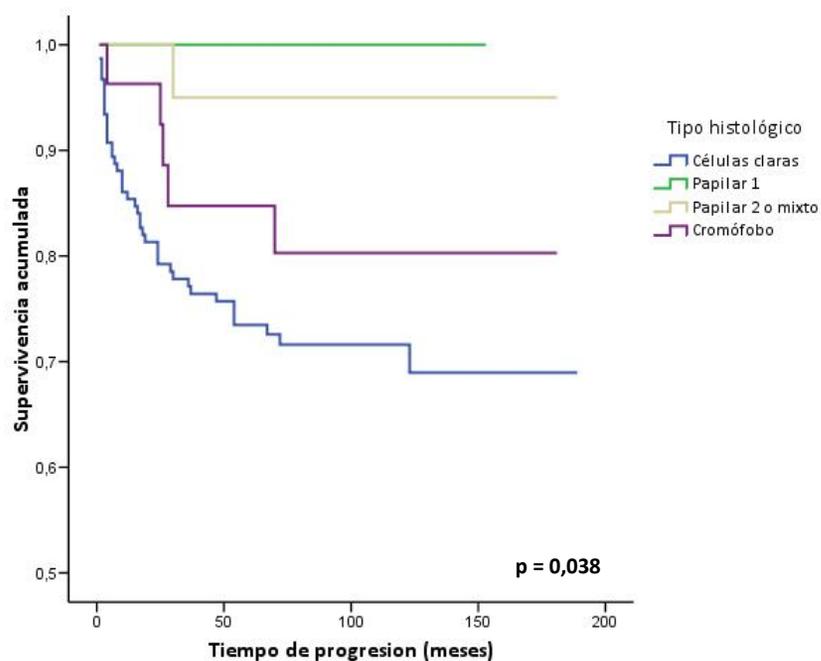


Figura 35. Supervivencia libre de progresión por necrosis tumoral

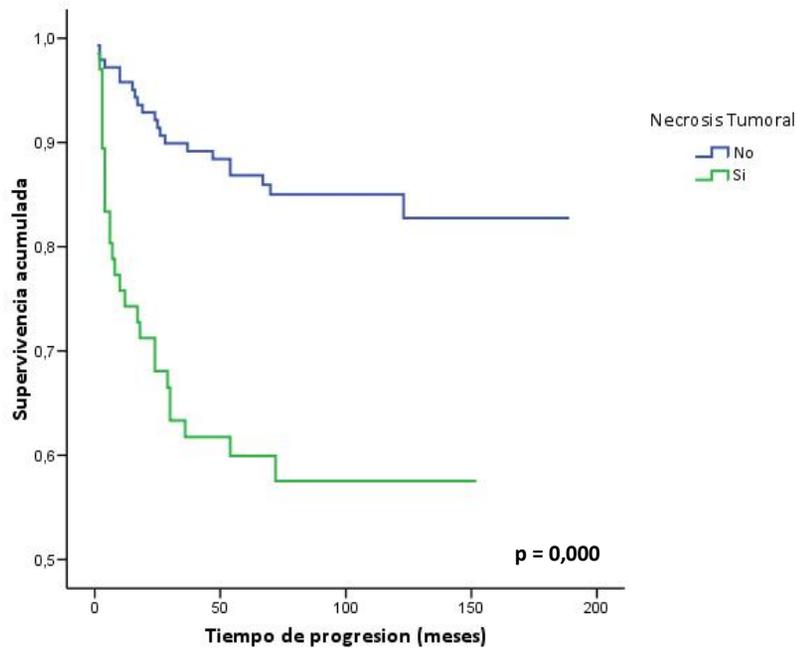


Figura 36. Supervivencia libre de progresión por diferenciación sarcomatoide

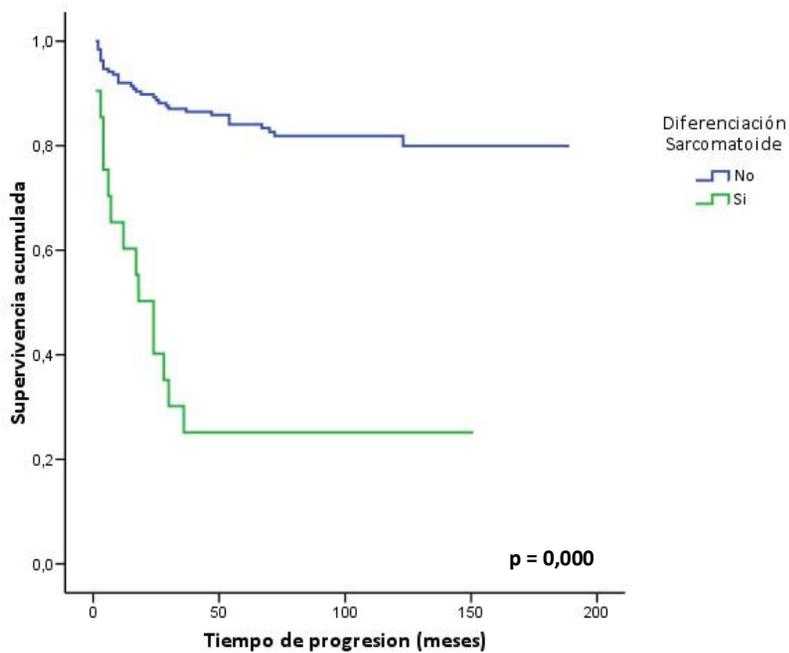


Figura 37. Supervivencia libre de progresión por invasión microvascular venosa

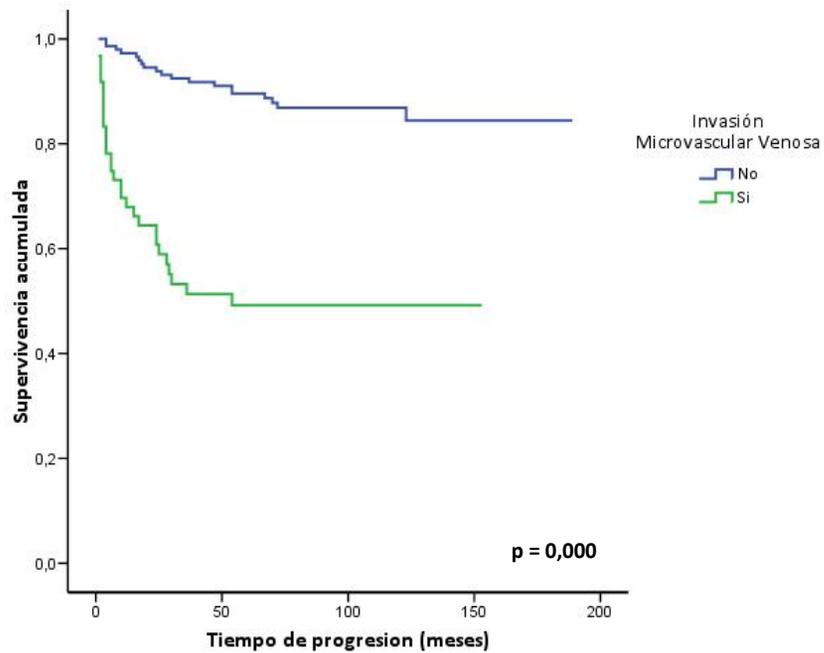


Figura 38. Supervivencia libre de progresión por invasión del sistema colector

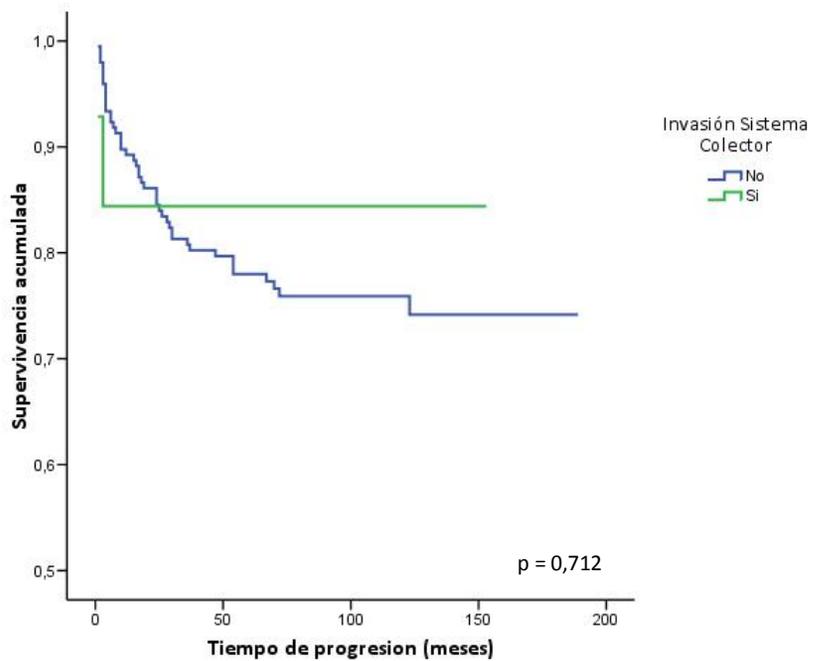


Figura 39. Supervivencia libre de progresión por invasión de la grasa del seno

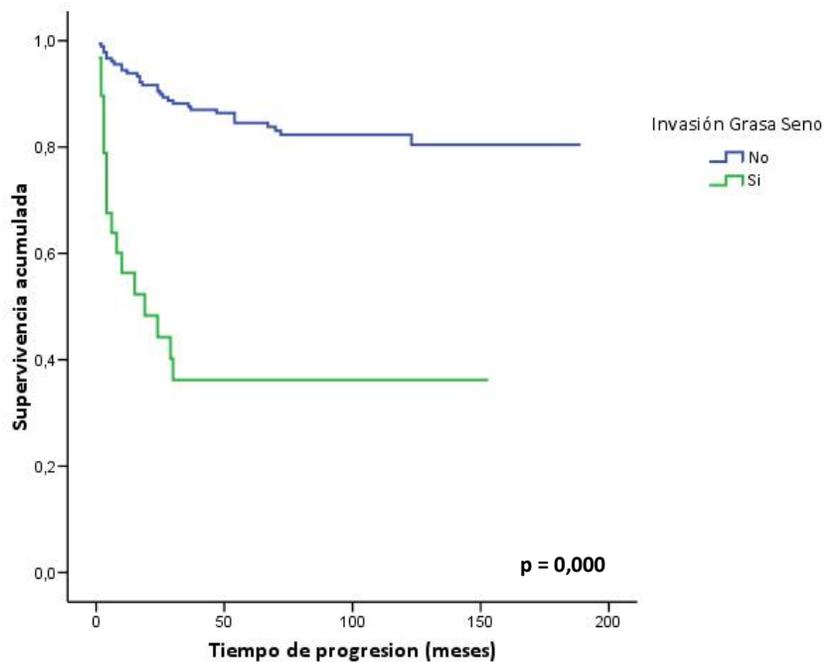


Figura 40. Supervivencia libre de progresión por invasión capilar microscópica

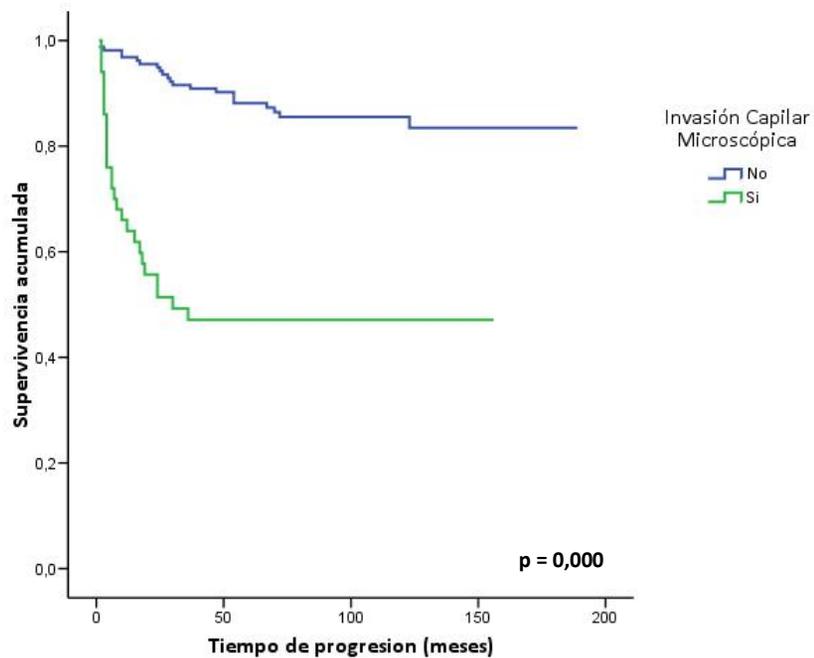
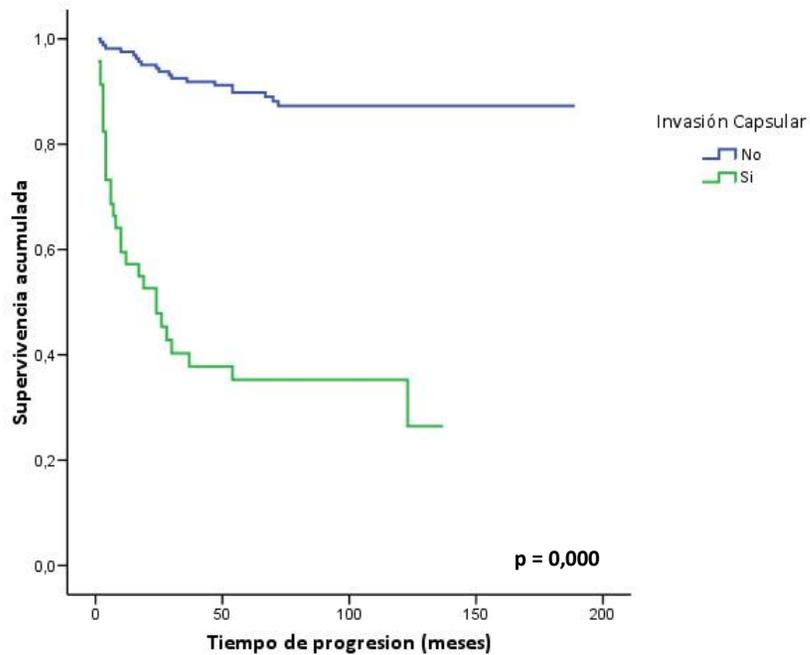
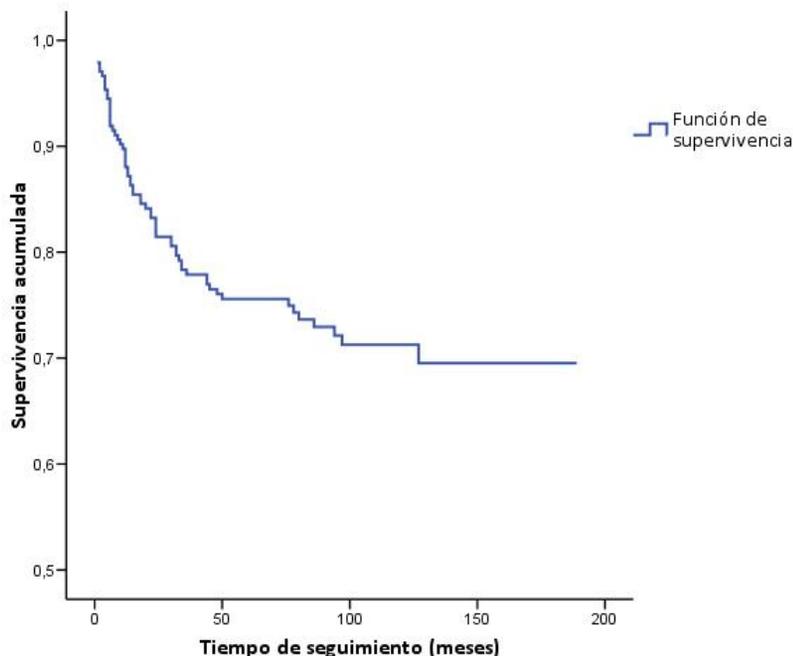


Figura 41. Supervivencia libre de progresión por invasión capsular



### 3.2. Supervivencia cáncer específica

La media de SCE fue de 141,49(78,92) meses (IC 95%: 131,46-151,52). La Figura 42 representa la SCE global de nuestra serie, siendo del 88 % al año, del 75,6 % a los 5 años y del 71,3% a los 10 años de seguimiento.

**Figura 42. Supervivencia cáncer específica global**

### 3.2.1. Supervivencia cáncer específica según variables clínicas y anatómicas

En la Tabla 13 se resumen los porcentajes de SCE al año, a los 5 y a los 10 años de seguimiento y la significación estadística (test de Log-rank) obtenida al relacionar la SCE con diferentes variables clínicas y anatómicas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararla con el sexo ( $p=0,032$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio M 2010 ( $p=0,000$ ) y la invasión macroscópica de la vena renal ( $p=0,000$ ), de modo que la SCE fue mayor en las mujeres, cuando el tamaño tumoral era más pequeño, en estadios más bajos de la enfermedad tumoral y cuando no había afectación ganglionar,

metastásica a distancia o invasión macroscópica de la vena renal. La supervivencia acumulada (SCE) en función de cada una de las variables a estudio se muestra en las Figuras 43-49.

**Tabla 13. Tasas de supervivencia cáncer específica (Kaplan-Meier)**

Variable (n = 238)	SCE (%)			P*
	1 año	5 años	10 años	
<b>Grupos de edad (años)</b>				
≤ 40	93,8	93,8	93,8	<b>0,032</b>
41-50	82,5	67,0	62,5	
51-60	95,2	88,0	85,0	
> 60	86,8	72,1	67,1	
<b>Sexo</b>				
Varón	86,3	71,3	65,5	<b>0,027</b>
Mujer	90,6	81,8	79,7	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>				
≤4	100,0	96,2	96,2	<b>0,000</b>
5-6	92,4	89,3	86,9	
7-10	83,4	63,6	55,0	
>10	71,4	45,2	38,8	
<b>Estadio pT 2010</b>				
T1	100,0	98,1	96,8	<b>0,000</b>
T2	93,4	83,7	78,0	
T3	66,3	40,9	26,8	
T4	46,2	0	0	
<b>Estadio N 2010</b>				
N0	93,2	84,2	80,0	<b>0,000</b>
N1	48,1	9,3	0,0	
<b>Estadio M 2010</b>				
M0	93,3	83,8	79,7	<b>0,000</b>
M1	44,0	8,0	0,0	
<b>Invasión macroscópica vena renal</b>				
No	92,7	84,8	81,5	<b>0,000</b>
Sí	66,0	29,8	20,9	

\* Significación estadística basada en el test de log-Rank con ajuste posterior con el test de Finner

Figura 43. Supervivencia cáncer específica por edad

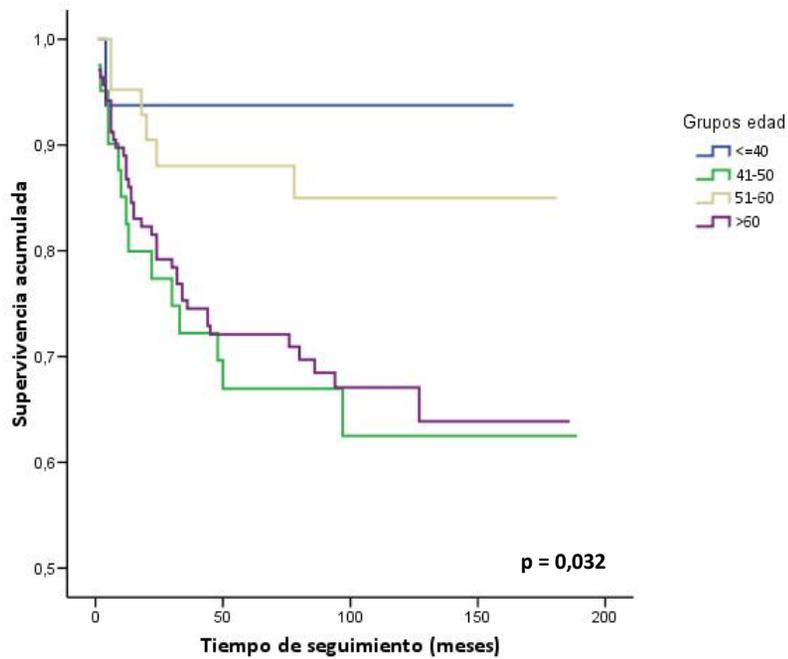


Figura 44. Supervivencia cáncer específica por sexo

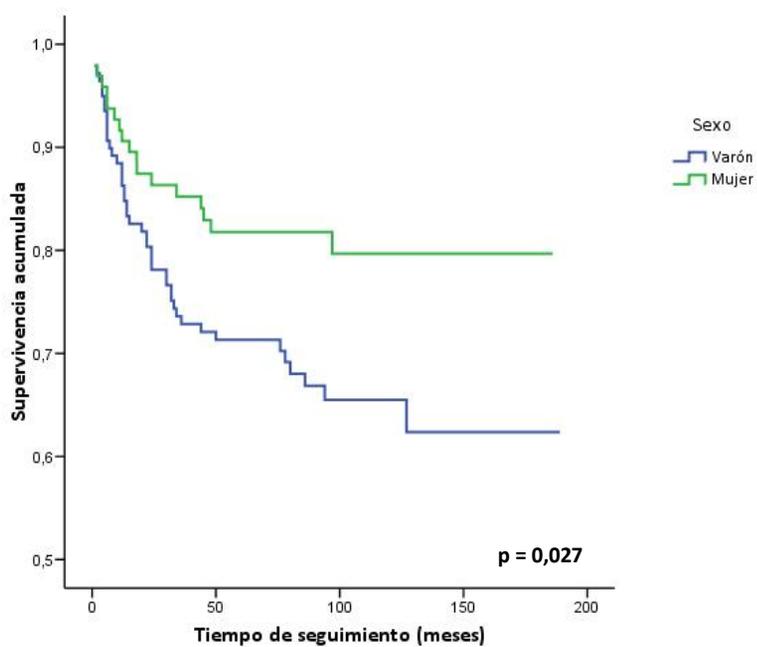


Figura 45. Supervivencia cáncer específica por tamaño tumoral

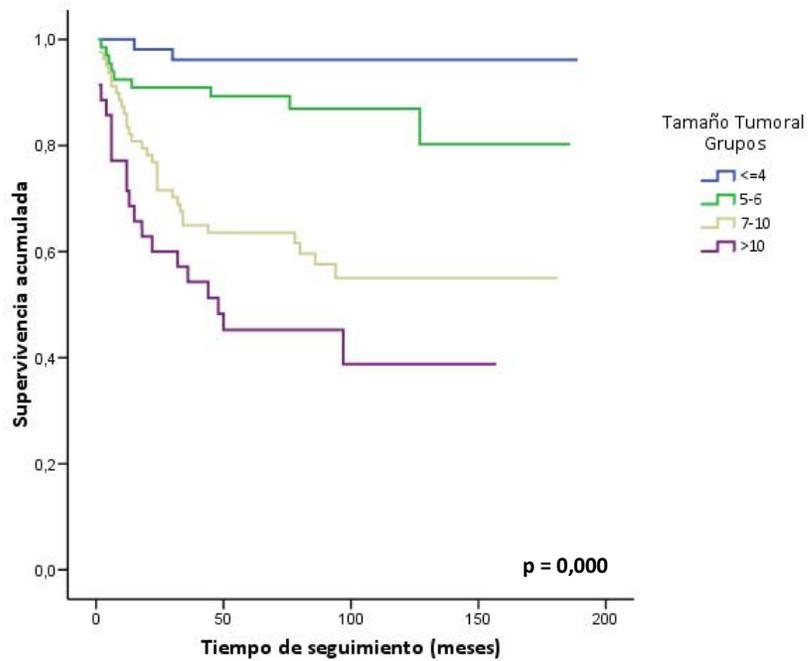


Figura 46. Supervivencia cáncer específica por estadio pT 2010

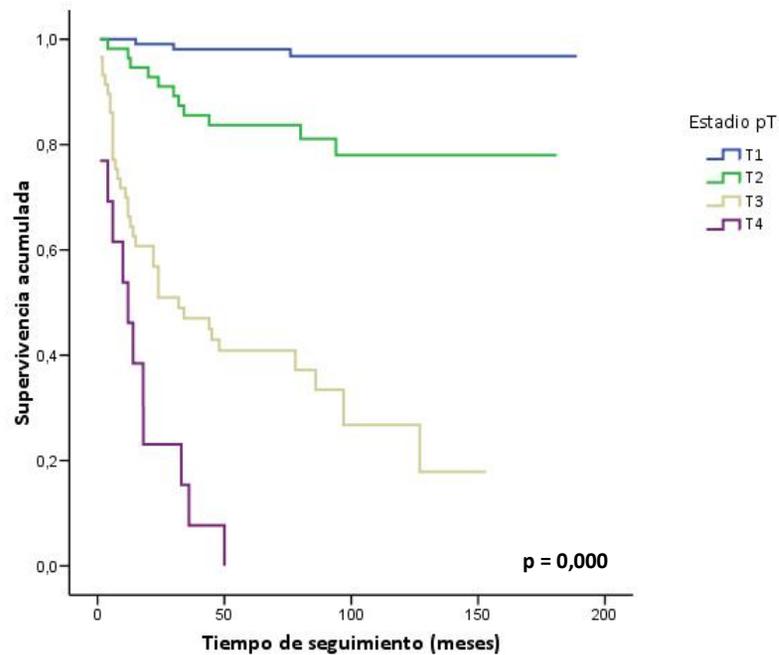


Figura 47. Supervivencia cáncer específica por estadio N 2010

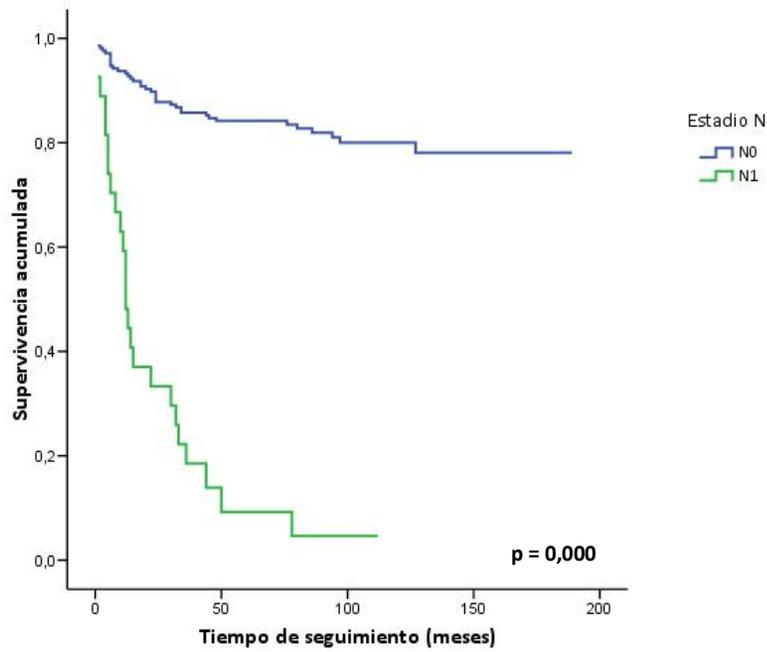


Figura 48. Supervivencia cáncer específica por estadio M 2010

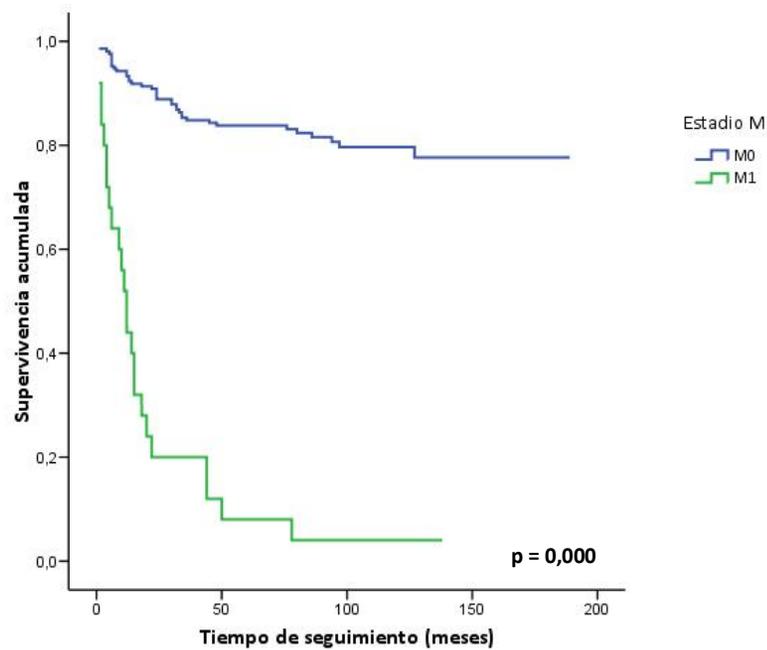
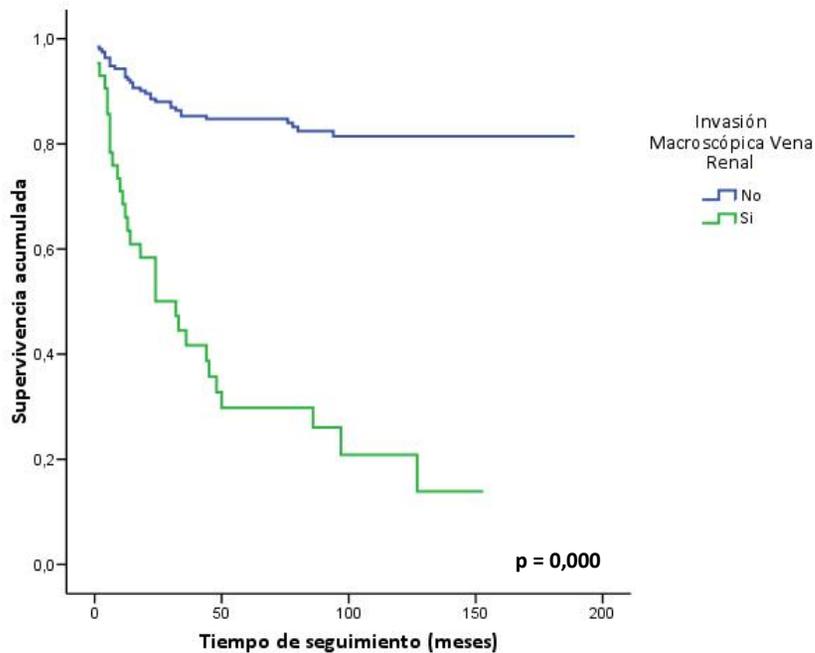


Figura 49. Supervivencia cáncer específica por invasión macroscópica de la vena renal



### 3.2.2. Supervivencia cáncer específica según variables histológicas

En la Tabla 14 se resumen los porcentajes de SCE al año, a los 5 y a los 10 años de seguimiento y la significación estadística (test de Log-rank) obtenida al relacionar la SCE con diferentes variables histológicas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararla con el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), la necrosis tumoral ( $p=0,000$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,000$ ), la invasión microvascular venosa ( $p=0,000$ ), la invasión del sistema colector ( $p=0,000$ ), la invasión de la grasa del seno ( $p=0,000$ ), la invasión capilar microscópica ( $p=0,000$ ) y la invasión de la cápsula renal ( $p=0,000$ ), de modo que la SLP fue mayor cuando el grado tumoral de Fuhrman era más bajo, y cuando el tumor presentó en el estudio histológico cualquiera de los factores histológicos evaluados (necrosis

tumoral, diferenciación sarcomatoide, invasión microvascular venosa, invasión del sistema colector, invasión de la grasa del seno renal, invasión capilar microscópica e invasión de la cápsula renal). La supervivencia acumulada (SCE) en función de cada una de las variables a estudio se muestra en las Figuras 50-58.

**Tabla 14. Tasas de supervivencia cáncer específica (Kaplan-Meier)**

Variable (n = 238)	SCE (%)			P*
	1 año	5 años	10 años	
<b>Grado Fuhrman</b>				
I-II	98,2	96,4	96,4	<b>0,000</b>
III	90,2	69,6	58,6	
IV	55,1	28,1	23,4	
<b>Tipo Histológico</b>				
Células Claras	86,6	72,5	68,3	0,323
Papilar tipo 1	90,0	90,0	90,0	
Papilar tipo 2 y mixto	88,7	76,8	76,8	
Cromóforo	96,2	88,5	79,1	
<b>Necrosis tumoral</b>				
No	95,9	88,1	85,1	<b>0,000</b>
Sí	74,7	54,2	46,1	
<b>Diferenciación sarcomatoide</b>				
No	92,7	82,1	78,2	<b>0,000</b>
Sí	53,6	27,1	20,3	
<b>Invasión microvascular venosa</b>				
No	96,2	91,6	87,7	<b>0,000</b>
Sí	71,8	43,1	36,7	
<b>Invasión sistema colector</b>				
No	91,5	78,3	73,7	<b>0,000</b>
Sí	53,1	48,3	48,3	
<b>Invasión grasa del seno</b>				
No	94,3	84,5	80,3	<b>0,000</b>
Sí	59,8	34,6	27,7	
<b>Invasión capilar microscópica</b>				
No	95,8	88,9	84,9	<b>0,000</b>
Sí	69,5	43,3	37,4	
<b>Invasión capsular</b>				
No	97,6	90,3	86,4	<b>0,000</b>
Sí	62,7	36,5	31,4	

\* Significación estadística basada en el test de log-Rank con ajuste posterior con el test de Finner

Figura 50. Supervivencia cáncer específica por grado de Fuhrman

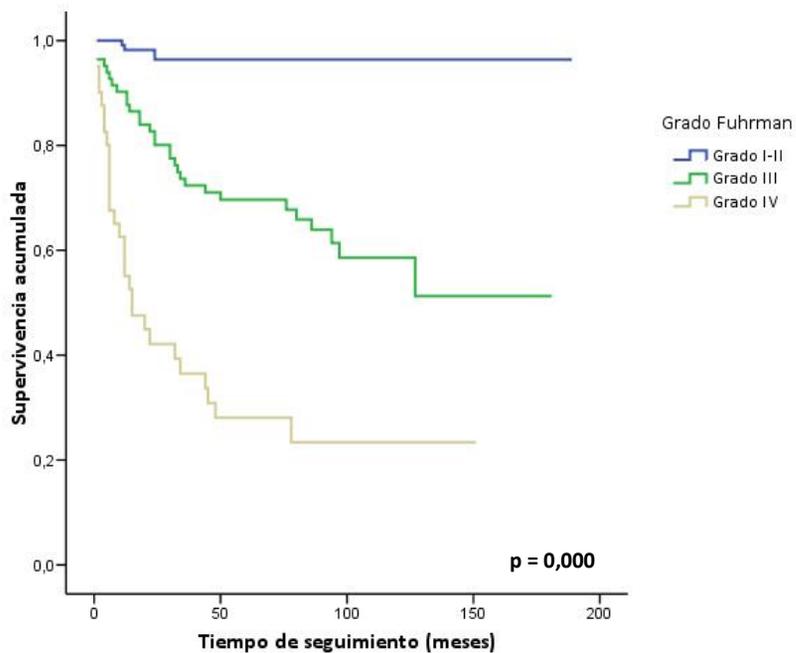


Figura 51. Supervivencia cáncer específica por tipo histológico

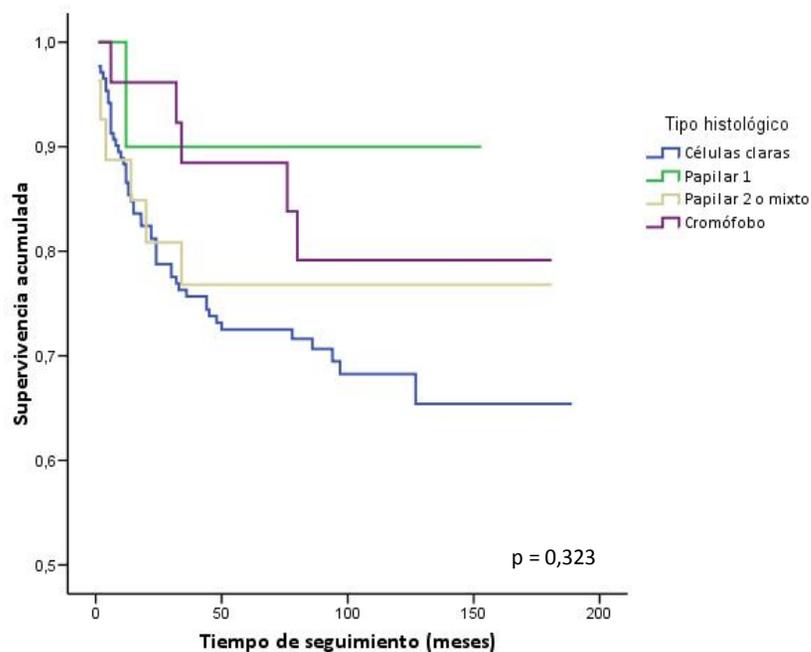


Figura 52. Supervivencia cáncer específica por necrosis tumoral

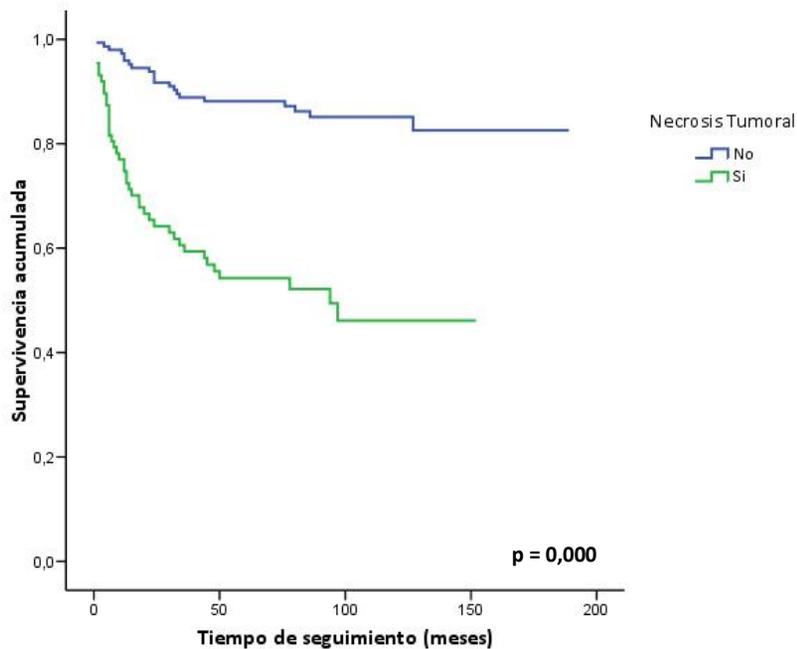


Figura 53. Supervivencia cáncer específica por diferenciación sarcomatoide

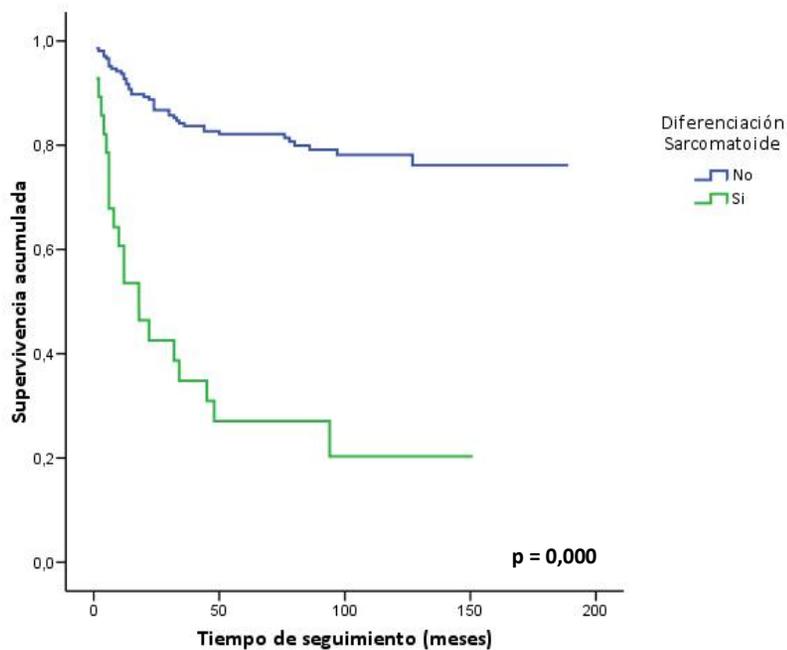


Figura 54. Supervivencia cáncer específica por invasión microvascular venosa

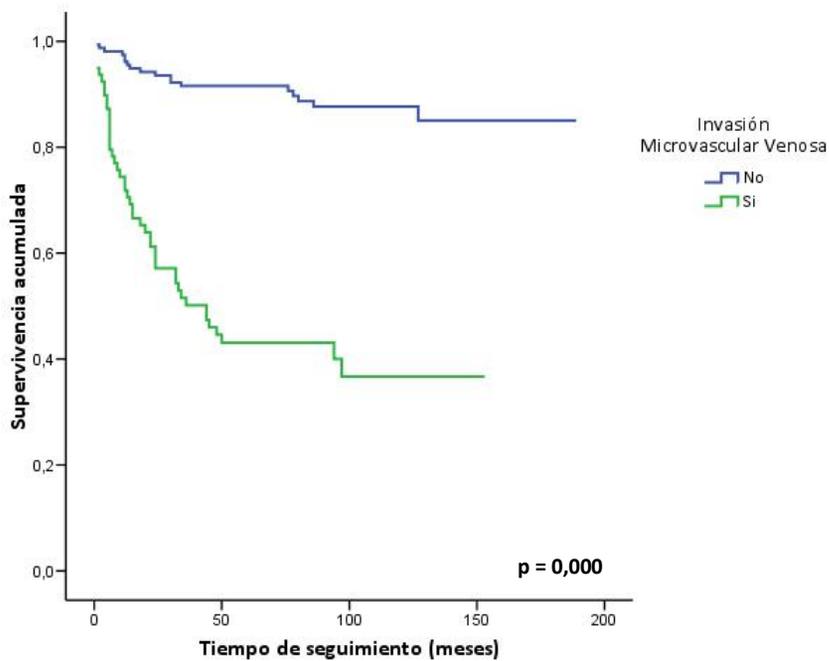


Figura 55. Supervivencia cáncer específica por invasión del sistema colector

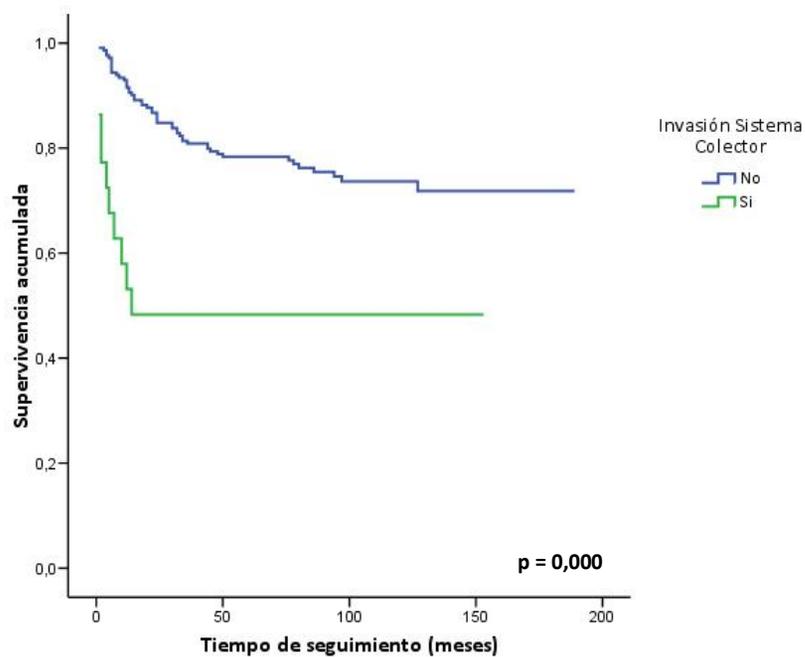


Figura 56. Supervivencia cáncer específica por invasión de la grasa del seno

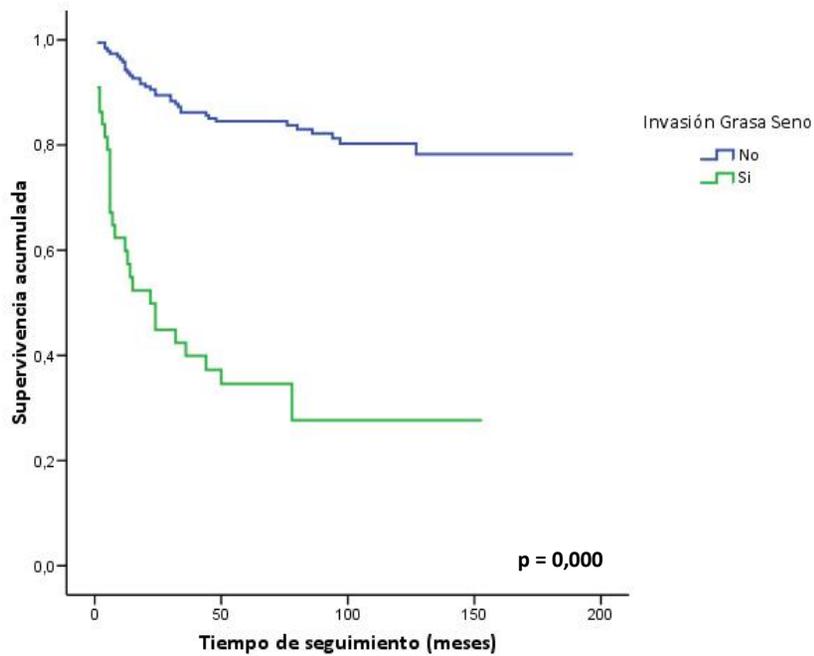


Figura 57. Supervivencia cáncer específica por invasión capilar microscópica

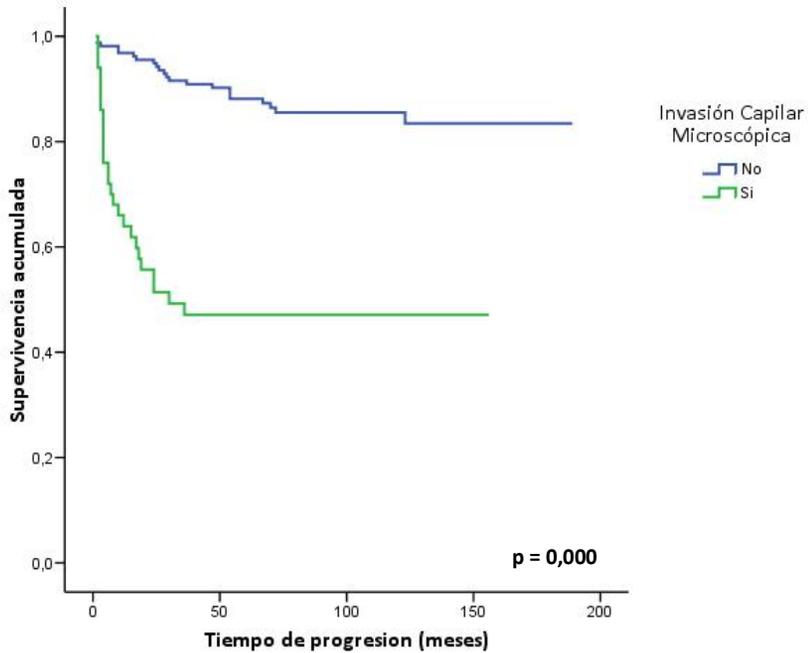
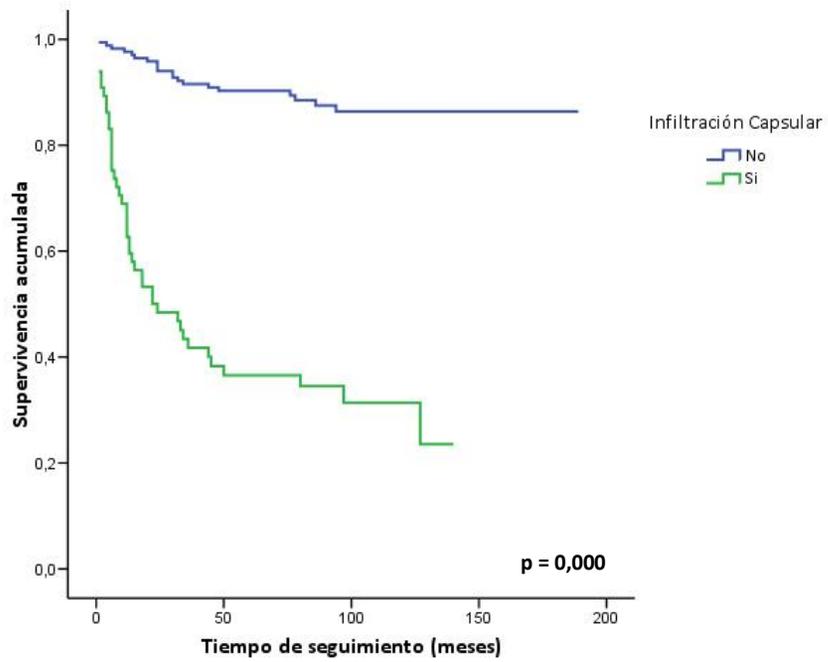


Figura 58. Supervivencia cáncer específica por invasión capsular



#### **4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN COX UNIVARIANTES Y MÚLTIPLES**

##### **4.1. Análisis de Regresión Cox univariante y múltiple para supervivencia libre de progresión**

De los 238 pacientes incluidos en el estudio se excluyeron 25 pacientes que presentaron metástasis a distancia en el diagnóstico inicial para la evaluación de la SLP.

Los factores clínico-patológicos estudiados que se asociaron significativamente en el estudio univariante con la SLP fueron el sexo ( $p=0,029$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ), la necrosis tumoral ( $p=0,000$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,000$ ), la invasión microvascular venosa ( $p=0,000$ ), la invasión venosa macroscópica ( $p=0,000$ ), la invasión de la grasa del seno renal ( $p=0,000$ ), la invasión capilar microscópica ( $p=0,000$ ) y la invasión de la cápsula renal ( $p=0,000$ ).

En el análisis múltiple las variables que finalmente se mostraron como factores predictores de SLP fueron el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT, el tipo histológico y la invasión capilar microscópica. El test de la razón de verosimilitud para comparar el modelo inicial y final no fue significativo ( $G=13,228$ ,  $GL=12$ ,  $p=0,993$ ), ningún individuo sobrepasó la distancia de Cook=1 y se cumplieron las condiciones de riesgos proporcionales (Tabla 15).

Tabla 15. Regresión de Cox para Supervivencia Libre de Progresión

Variable (n = 213)	An. Univariante HR (IC 95%)	P	An. Multivariante HR (IC 95%)	P
Edad 41-50 años (ref. <40años)	2,29 (0,49-10,64)	0,287		
Edad 51-60 años (ref. <40 años)	0,81 (0,14-4,43)	0,810		
Edad >60 años (ref. <40 años)	2,33 (0,56-9,72)	0,245		
Sexo (ref. hombre)	<b>0,49</b> <b>(0,26-0,93)</b>	<b>0,029</b>	<b>0,27</b> <b>(0,14-0,55)</b>	<b>0,000</b>
Tamaño Tumoral 5-6cm (ref ≤4cm)	3,58 (0,76-16,86)	0,107		
Tamaño Tumoral 7-10cm (ref ≤4cm)	<b>14,21</b> <b>(3,38-59,73)</b>	<b>0,000</b>		
Tamaño Tumoral 10cm (ref ≤4cm)	<b>15,02</b> <b>(3,28-68,64)</b>	<b>0,000</b>		
Grado Fuhrman III (ref. grado I-II)	<b>7,88</b> <b>(3,23-19,24)</b>	<b>0,000</b>	<b>6,59</b> <b>(2,39-18,18)</b>	<b>0,000</b>
Grado Fuhrman IV (ref. grado I-II)	<b>23,50</b> <b>(9,18-60,17)</b>	<b>0,000</b>	<b>10,83</b> <b>(3,580-33,48)</b>	<b>0,000</b>
Estadio pT2 2010 (ref. estadio pT1)	<b>5,50</b> <b>(1,93-15,62)</b>	<b>0,001</b>	<b>3,01</b> <b>(0,97-9,33)</b>	<b>0,056</b>
Estadio pT3 2010 (ref. estadio pT1)	<b>22,17</b> <b>(8,43-58,24)</b>	<b>0,000</b>	<b>3,87</b> <b>(1,18-12,65)</b>	<b>0,025</b>
Estadio pT4 2010 (ref. estadio pT1)	<b>121,22</b> <b>(34,08-431,15)</b>	<b>0,000</b>	<b>12,95</b> <b>(2,94-57,00)</b>	<b>0,001</b>
Estadio N1 2010 (ref. N0)	<b>10,35</b> <b>(5,01-21,37)</b>	<b>0,000</b>		
Tipo Histológico Células Claras (ref. cromóforo)	1,69 (0,66-4,28)	0,266	1,47 (0,97-9,33)	0,461
Tipo Histológico Papilar tipo 1 (ref. cromóforo)	0,00 (0,00-0,00)	0,965	0,97 (0,00-0,00)	0,979
Tipo Histológico Papilar tipo 2 y mixto (ref. cromóforo)	0,24 (0,02-2,13)	0,204	<b>0,09</b> <b>(0,01-0,84)</b>	<b>0,035</b>
Necrosis tumoral (ref. no necrosis)	<b>3,45</b> <b>(1,95-6,12)</b>	<b>0,000</b>		
Diferenciación sarcomatoide (ref. no sarcomatoide)	<b>6,87</b> <b>(3,69-12,77)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión Microvascular Venosa (ref. no invasión)	<b>5,52</b> <b>(3,08-9,89)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión venosa macroscópica (ref. no invasión)	<b>7,14</b> <b>(3,99-12,78)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión del sistema colector (ref. no invasión)	0,76 (0,18-3,16)	0,714		
Invasión grasa del seno (ref. no invasión)	<b>6,14</b> <b>(3,36-11,20)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión capilar microscópica (ref. no invasión)	<b>5,58</b> <b>(3,14-9,89)</b>	<b>0,000</b>	<b>2,84</b> <b>(1,36-5,93)</b>	<b>0,005</b>
Invasión capsular (ref. no invasión)	<b>9,17</b> <b>(5,10-16,46)</b>	<b>0,000</b>		

Test de la razón de verosimilitud del modelo: G=124,007, GL=10, p=0,000

### **4.3. Análisis de Regresión Cox univariante y múltiple para supervivencia cáncer específica**

Las variables que alcanzaron significación estadística en los análisis univariantes entre SCE y los diferentes parámetros a estudio fueron el sexo ( $p=0,027$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio M 2010 ( $p=0,000$ ), la necrosis tumoral ( $p=0,000$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,000$ ), la invasión microvascular venosa ( $p=0,000$ ), la invasión venosa macroscópica ( $p=0,000$ ), la invasión del sistema colector ( $p=0,000$ ), la invasión de la grasa del seno renal ( $p=0,000$ ), la invasión capilar microscópica ( $p=0,000$ ) y la invasión capsular ( $p=0,000$ ).

Con relación a la SCE las variables que resultaron ser factores predictores de la misma en el análisis múltiple fueron el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT 2010, el estadio M 2010, la invasión microvascular venosa y la invasión capilar microscópica. El test de la razón de verosimilitud para comparar el modelo inicial y final no fue significativo ( $G=17,599$ ,  $GL=14$ ,  $p=0,226$ ), ningún individuo sobrepasó la distancia de Cook=1 y se cumplieron las condiciones de riesgos proporcionales (Tabla 16).

Tabla 16. Regresión de Cox para Supervivencia Cáncer Específica

Variable (n = 213)	An. Univariante HR (IC 95%)	P	An. Multivariante HR (IC 95%)	P
Edad 41-50 años (ref. <40años)	6,50 (0,85-49,46)	0,071		
Edad 51-60 años (ref. <40 años)	2,30 (0,27-19,17)	0,439		
Edad >60 años (ref. <40 años)	5,67 (0,78-41,22)	0,086		
Sexo (ref. hombre)	<b>0,54</b> <b>(0,31-0,93)</b>	<b>0,027</b>	<b>0,47</b> <b>(0,26-0,85)</b>	<b>0,013</b>
Tamaño Tumoral 5-6(cm) (ref ≤4 cm)	3,99 (0,86-18,47)	0,077		
Tamaño Tumoral 7-10 (cm) (ref ≤4 cm)	<b>13,94</b> <b>(3,33-58,22)</b>	<b>0,000</b>		
Tamaño Tumoral 10(cm) (ref ≤4 cm)	<b>22,73</b> <b>(5,30-97,43)</b>	<b>0,000</b>		
Grado Fuhrman III (ref. grado I-II)	<b>12,71</b> <b>(4,47-36,13)</b>	<b>0,000</b>	<b>4,42</b> <b>(1,46-13,38)</b>	<b>0,008</b>
Grado Fuhrman IV (ref. grado I-II)	<b>39,90</b> <b>(13,93-114,22)</b>	<b>0,000</b>	<b>6,49</b> <b>(2,06-20,42)</b>	<b>0,001</b>
Estadio pT2 2010 (ref. estadio pT1)	<b>7,70</b> <b>(2,14-27,61)</b>	<b>0,002</b>	<b>2,87</b> <b>(0,76-10,88)</b>	<b>0,119</b>
Estadio pT3 2010 (ref. estadio pT1)	<b>42,99</b> <b>(13,14-140-64)</b>	<b>0,000</b>	<b>9,86</b> <b>(2,75-35,35)</b>	<b>0,000</b>
Estadio pT4 2010 (ref. estadio pT1)	<b>116,98</b> <b>(32,49-421-18)</b>	<b>0,000</b>	<b>15,09</b> <b>(3,66-62,21)</b>	<b>0,000</b>
Estadio N1 2010 (ref. N0)	<b>11,00</b> <b>(6,46-18,72)</b>	<b>0,000</b>		
Estadio M1 2010 (ref. M0)	<b>12,39</b> <b>(7,27-21,13)</b>	<b>0,000</b>	<b>2,71</b> <b>(1,55-4,72)</b>	<b>0,000</b>
Tipo Histológico Células Claras (ref. cromóforo)	1,85 (0,74-4,65)	0,187		
Tipo Histológico Papilar tipo 1 (ref. cromóforo)	0,55 (0,06-4,77)	0,594		
Tipo Histológico Papilar tipo 2 y mixto (ref. cromóforo)	1,41 (0,43-4,64)	0,565		
Necrosis (ref. no necrosis)	<b>4,59</b> <b>(2,71-7,78)</b>	<b>0,000</b>		
Diferenciación sarcomatoide (ref. no sarcomatoide)	<b>6,20</b> <b>(3,64-10,55)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión Microvascular Venosa (ref. no invasión)	<b>7,34</b> <b>(4,23-12,74)</b>	<b>0,000</b>	<b>2,06</b> <b>(1,13-3,76)</b>	<b>0,018</b>
Invasión venosa macroscópica (ref. no invasión)	<b>6,66</b> <b>(4,03-11,00)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión del sistema colector (ref. no invasión)	<b>3,42</b> <b>(1,78-6,57)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión grasa del seno (ref. no invasión)	<b>6,53</b> <b>(3,92-10,90)</b>	<b>0,000</b>		
Invasión capilar microscópica (ref. no invasión)	<b>6,15</b> <b>(3,66-10,33)</b>	<b>0,000</b>	<b>1,74</b> <b>(1,00-3,03)</b>	<b>0,049</b>
Invasión capsular (ref. no invasión)	<b>9,12</b> <b>(5,34-15,58)</b>	<b>0,000</b>		

Test de la razón de verosimilitud del modelo:  $G=172,981$ ,  $GL=9$ ,  $p=0,00$



## V. DISCUSIÓN

---



## 1. EDAD Y SEXO

La incidencia de CR aumenta con la edad, y tan sólo el 5% de los tumores renales afectan a pacientes menores de 40 años. Nuestra serie muestra un porcentaje similar al de las series recogidas en la literatura, con un 6,7% de pacientes menores de 40 años.

Diversos estudios han mostrado que pacientes más jóvenes con CR histológicamente confirmado poseen un mejor pronóstico que pacientes de edad más avanzada, lo que parece estar relacionado con un grado y un estadio menores al diagnóstico. Eggener y cols. realizaron un estudio multiinstitucional de pacientes menores de 45 años sometidos a cirugía por CR. El 20% de las lesiones fueron benignas, y las mujeres presentaron así mismo una mayor frecuencia de patología benigna en comparación con los hombres (36% versus 9%,  $p < 0,01$ ). Del 80% restante correspondiente a tumores malignos, el 76% fueron de grado tumoral  $\leq 2$  y el 89% fueron órgano confinados. Globalmente, los pacientes más jóvenes con CR presentaron un pronóstico más favorable [159]. Siemer y cols. también encontraron una mayor incidencia de tumores benignos (40%) en mujeres menores de 40 años [160]. Otro estudio que incluyó 70 pacientes menores de 45 años de un total de 1000 pacientes, reveló que los pacientes más jóvenes presentaban tumores de estadio y grado tumoral menores así como tasas de SCE a los 5 años mayores respecto a los pacientes de edad más avanzada [161]. Igualmente, Jung encontró esta asociación entre la menor edad y tumores de menor estadio y grado, y demostró a aquélla como un factor predictor independiente de supervivencia en pacientes con CR de células claras de bajo estadio patológico [162]. Debemos resaltar otro estudio en el que el grupo de pacientes con CR más jóvenes, a pesar de mostrar características

histopatológicas más desfavorables y mayor incidencia de afectación ganglionar, tuvo unas tasas de SLP y SCE mayores en el análisis multivariante [163].

El estudio de nuestra serie no ha mostrado asociación entre la edad y la progresión ( $p = 0,162$ ), aunque sí lo ha hecho con la mortalidad por cáncer renal ( $p = 0,032$ ). El análisis de supervivencia univariante muestra diferencias en las tasas de SCE respecto a los grupos de edad, pero no así para la SLP. No obstante, el análisis multivariante de nuestro estudio no ha conseguido demostrar el significado pronóstico de la edad en los pacientes con CR sometidos a cirugía.

Nuestros resultados apoyan los de estudios previos mostrando al sexo como un factor predictivo independiente para la SLP y la SCE de pacientes con CR, siendo mayores las tasas de ambas supervivencias para la mujer respecto al hombre.

## **2. ESTADÍO TUMORAL: TAMAÑO TUMORAL, AFECTACIÓN GANGLIONAR REGIONAL Y ENFERMEDAD METASTÁSICA A DISTANCIA**

El estadio patológico es el factor predictor más importante en los pacientes con CR. En casos de enfermedad tumoral no metastásica a distancia, las diferencias en el pronóstico de pacientes con CR de estadio pT1-T2 son marcadas en comparación con pacientes con CR de estadio pT3-T4.

En el grupo de CR de estadio localizado (pT1-T2) el tamaño tumoral es el factor pronóstico más relevante, siendo evaluado de forma amplia en la literatura.

Diversos autores han revelado una asociación entre el riesgo de malignidad y el tamaño tumoral. Frank y cols. en su serie de 2700 pacientes sometidos a cirugía por CR encontraron que el 46% de los tumores <1cm tenían un comportamiento benigno en comparación con el 6% de los tumores >7cm. Por cada aumento del tamaño tumoral en 1cm, la probabilidad de malignidad ascendía un 17% [164]. Igual resultado concluye otro estudio posterior en el que el incremento en 1cm del tamaño tumoral se traduce en un aumento de la probabilidad de un tumor de alto grado en un 25% [165].

El tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con CR tratados mediante cirugía [68, 166, 167]. El estudio de Russo mostró unas tasas de SLP del 98%, 95%, 90% y 70% para pacientes con tumores <2cm, 2-4cm, 4-7cm y >7cm respectivamente [168].

Consecuencia directa de los resultados obtenidos en los diferentes estudios acerca de la significación pronóstica del tamaño tumoral, la clasificación TNM ha ido modificándose en sucesivas ediciones, de forma que el límite establecido para el tamaño tumoral entre los estadios pT1 y pT2 se ha adaptado a las nuevas evidencias. No obstante, y como se comentó en el apartado de Introducción, el tamaño tumoral considerado como variable continua tiene por sí mismo significación pronóstica [68].

En los pacientes con CR localmente avanzado (pT3-T4), son otros los factores pronósticos implicados (por afectación de estructuras anatómicas distintas), y que desarrollamos de forma detenida en subsiguientes apartados.

El estudio de nuestra serie muestra el estadio tumoral como un factor predictor para SLP y SCE en pacientes con CR, demostrando diferencias en ambas para pacientes con tumores en estadio pT3 y pT4 en comparación con los pacientes con tumores en estadio pT1. Sin embargo, no hemos podido demostrar estas diferencias en SLP y SCE en el análisis multivariante en el

grupo de CR localizado, de modo que las tasas de SLP y SCE en pacientes con tumores de estadio pT1 y pT2 no difieren entre sí.

Respecto a la evaluación del tamaño tumoral como variable pronóstica en nuestra serie, el análisis multivariante tampoco ha conseguido mostrar diferencias en SLP ni en SCE entre los distintos “puntos de corte” establecidos, lo que apoya el anterior resultado equiparando los tumores pT1 y pT2.

Las series muestran un porcentaje de pacientes de un 10% que presentan afectación ganglionar al diagnóstico, similar al de nuestro estudio, en el que el 11,3 pacientes presentaron un estadio N1. La presencia de afectación ganglionar se ha mostrado como factor predictivo independiente en la supervivencia de pacientes con CR [79]. Lo que se mantiene en discusión es el valor de la división de los pacientes con afectación ganglionar en dos grupos en función del número de ganglios linfáticos afectados, división que recogía la clasificación TNM de 2002. Nuevos estudios no han demostrado las diferencias en supervivencia que respaldaban esta subdivisión [80, 81], por lo que la edición TNM del año 2010 la obvia, eliminando el subgrupo N2 de la TNM de 2002.

A pesar de que en el análisis univariante de nuestra serie la afectación ganglionar se ha asociado significativamente con la SLP y la SCE, siendo mayores las tasas de ambas supervivencias para el grupo de pacientes sin afectación ganglionar respecto a los pacientes con enfermedad ganglionar regional ( $p < 0,000$ ), el análisis multivariado no ha mostrado que la afectación ganglionar regional se comporte como un factor predictor de SLP ni de SCE.

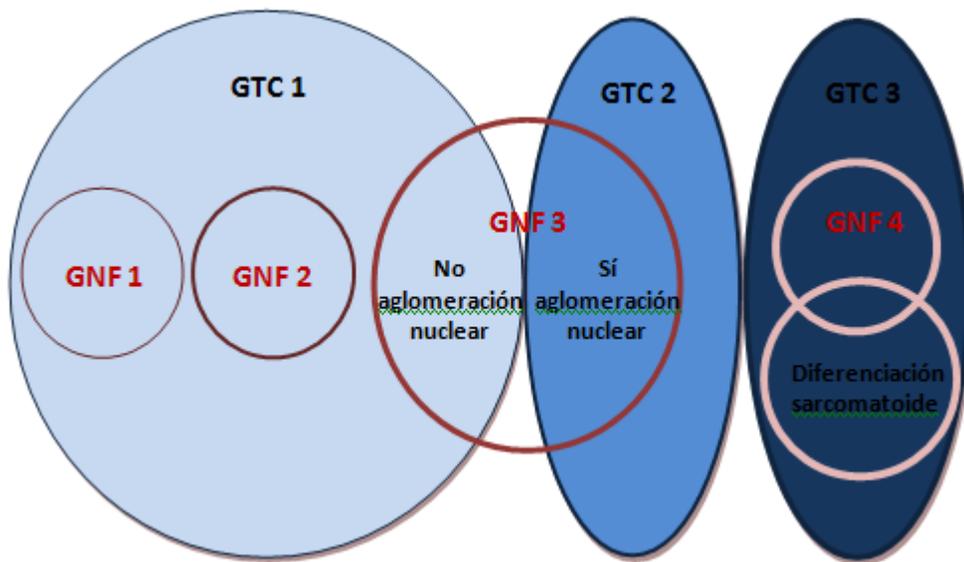
Un 10,5% de nuestros pacientes presentaron enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico [83]. El estadio M1 actúa como un factor determinante en la supervivencia de pacientes con CR. Nuestros resultados apoyan el papel pronóstico de la afectación metastásica a distancia en pacientes con CR, de manera que el análisis multivariante la ha mostrado como factor predictivo independiente para la SCE.

### **3. GRADACIÓN TUMORAL**

El sistema de gradación de Fuhrman descrito por primera vez por Susan Fuhrman en 1982, es el sistema más frecuentemente empleado en Europa y el Norte de América[62]. Aunque algunos estudios han demostrado que el sistema de gradación nuclear de Fuhrman tiene un valor pronóstico independiente en pacientes con CR de células claras [169], otros autores sugieren un pobre papel pronóstico del grado nuclear en el CR papilar y cromóforo [170, 171]. Sin embargo, Klatte, en su serie de 158 casos de CR papilar, pone de manifiesto que el grado nuclear de Fuhrman actúa como factor pronóstico más preciso en comparación con el grado nucleolar [172]. Respecto al CR cromóforo, ninguno de los tres parámetros incluidos en el sistema de gradación de Fuhrman se correlaciona con el pronóstico tumoral si se evalúan de forma independiente, lo que hace cuestionar la validez de este sistema de gradación para este subtipo histológico. Sabemos que el CR cromóforo es un subtipo histológico con un pronóstico favorable (tasas de supervivencia a los 5 años y 10 años del 78-100% y del 80-90% respectivamente), y que generalmente muestra células con núcleos de morfología irregular, nucléolos prominentes y pleomorfismo nuclear, por lo

que a pesar de que el grado nuclear de Fuhrman sea alto en la mayoría de estos tumores, ello no es indicativo de un pronóstico más desfavorable. Recientemente Paner propone un nuevo sistema de gradación para el CR cromóforo que no tiene en cuenta la atipia nuclear innata a este subtipo tumoral, evaluando parámetros como la aglomeración nuclear y la anaplasia y estableciendo con ello tres niveles de gradación. En su serie de 124 CR cromóforos evalúa este nuevo sistema de clasificación con resultados que demuestran un valor pronóstico superior a la clásica gradación de Fuhrman y que potencialmente permite una estratificación de los pacientes con CR cromóforo con mayor riesgo de progresión de la enfermedad (Figura 59)[173].

Figura 59. Correlación entre el nuevo grado de cromóforo y el grado nuclear de Fuhrman (GNF) [173]



La amplia difusión y empleo de la gradación de Fuhrman es probablemente debida a la simplicidad del sistema, a su correlación con otras variables histopatológicas y a su establecido papel pronóstico en la supervivencia de pacientes con CR demostrado en estudios de amplias series multi-institucionales. Estas series muestran tasas de supervivencia a los 5 años del 86-89% para tumores grado 1, del 72-79% para tumores grado 2, del 50-60% para tumores grado 3 y del 28-30% para tumores grado 4 [174, 175]. Aparte del sistema clásico de gradación nuclear de Fuhrman que establece 4 grados nucleares, han sido propuestos otros sistemas de gradación, simplificando aún mas y proponiendo tan sólo dos niveles de gradación (grado 1-2 vs grado 3-4) o tres niveles (grado 1-2 vs grado 3 vs grado 4). De hecho, varios autores insisten en el hecho de que el sistema de gradación inicial con 4 grados nucleares conduce a una mayor variabilidad interobservador, y que sistemas más simples con 2 o 3 grados nucleares reducen la complejidad, con un mayor acuerdo entre diferentes patólogos y una distribución más homogénea de los casos en las diferentes series de estudio. El hecho de emplear un sistema más simplificado debe ser respaldado por la misma evidencia en comparación con el sistema convencional, y varios estudios han demostrado que el grado nuclear de Fuhrman actúa como factor predictor independiente de SCE en pacientes con CR sea cual sea el sistema de codificación empleado (cuatro, tres o dos grados). La inclusión de la gradación nuclear en el análisis multivariado incrementó la precisión pronóstica de forma similar (0,8 % para cuatro, tres o dos niveles de gradación), lo que hace pensar que el empleo de una gradación simplificada en dos grupos es tan preciso y válido como el uso del sistema inicial en cuatro niveles [176]. El punto más crítico a la hora de decidir el empleo de un sistema simplificado en dos o tres niveles se encuentra en los tumores con grado nuclear 3 y 4. De acuerdo a la SCE a los 5

años, las diferencias entre los tumores grado 3 y 4 son significativas (tasas de SCE a los 5 años del 45-65% y del 25-40% en tumores grado 3 y grado 4 respectivamente, dato que es confirmado en nuestro estudio donde la SCE a los 5 años es del 69,6% para el grado III y del 28,1% para el grado IV ( $p=0,000$ )) y clínicamente más relevantes que las observadas entre los grados 1 y 2 [169]. En nuestro estudio hemos empleado una gradación nuclear englobada en 3 grados (grado 1-2 vs 3 vs 4), con el objetivo de diferenciar aquéllos tumores con mejor pronóstico de acuerdo a la gradación nuclear que hemos englobado en un solo grupo (grados 1 y 2) de aquéllos con un grado nuclear de mal pronóstico. No obstante, el empleo de una versión simplificada del sistema de gradación de Fuhrman requiere más estudios y consenso entre patólogos y urólogos.

#### **4. TIPO HISTOLÓGICO**

El CR representa un grupo heterogéneo de neoplasias, en el que se incluyen tres subtipos histológicos principales: células claras, papilar y cromóforo. Numerosos estudios tratan de determinar la posible implicación pronóstica de la tipología histológica en el CR.

Aunque aún existen controversias al respecto, varios estudios que respaldan el pronóstico adverso del CR de células claras en comparación con otros subtipos tumorales [174, 177, 178]. Un estudio reciente de la Clínica Mayo, muestra que el tipo histológico de células claras es un factor pronóstico independiente de SCE y de riesgo de desarrollo de enfermedad metastásica respecto a la tipología histológica papilar y cromófoba [179].

El CR papilar se divide en dos subtipos, papilar tipo 1 y papilar tipo 2, con diferente pronóstico. Los CR papilares tipo 1 muestran de forma general un mejor pronóstico en comparación con los CR de tipo células claras, mientras que los CR tipo 2 se asocian a mayor estadio y grado, presentando un peor pronóstico que los tipo 1 [106, 179].

Respecto al CR cromóforo, son diversos los estudios que muestran un pronóstico más favorable en comparación con el CR de células claras [106, 178].

Al análisis multivariante de nuestra serie de pacientes con CR sólo ha conseguido mostrar al tipo histológico como factor predictor para la SLP (menor riesgo de progresión de CR papilar tipo 2 y papilar mixto en comparación con CR cromóforo), no pudiendo demostrar diferencias en SCE para ninguna tipología histológica.

## **5. INVASIÓN VENOSA MACROSCÓPICA**

Es ampliamente aceptado que los tumores renales que presentan afectación por trombo tumoral son más agresivos y se asocian a un peor pronóstico, presentando mayor grado tumoral, mayor tamaño, rasgos de diferenciación sarcomatoide o enfermedad ganglionar o metastásica a distancia en el momento de la cirugía [69]. Además, estos pacientes con CR y trombo venoso tienen mayores tasas de progresión tumoral y tasas más bajas de SCE. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que una vez realizado el ajuste según parámetros clínicos y patológicos, la presencia de trombo tumoral no actúa como factor pronóstico independiente [69, 74].

En nuestra serie hemos evaluado la invasión venosa macroscópica en función de la presencia o no de trombo tumoral venoso, sin diferenciar localización ni nivel del mismo. Así entendida como presencia versus ausencia de invasión venosa macroscópica, hemos encontrado diferencias en el análisis de supervivencia univariante para tasas de SLP y SCE, presentando los pacientes sin invasión venosa macroscópica tasas de supervivencia mayores al año, los cinco y diez años respecto a los pacientes sin invasión venosa. No obstante el análisis multivariante no fue capaz de demostrar estas diferencias de supervivencia entre ambos grupos.

Como comentamos en el apartado de Introducción, la mayor importancia de la invasión venosa se basa en el nivel de localización del trombo tumoral. Diversos estudios no encuentran diferencias en la supervivencia en relación al nivel del trombo venoso (vena renal o vena cava inferior) [69, 180, 181], y apoyarían por tanto la previa edición TNM de 2002 (pT3b). En contraposición, diversos autores han demostrado en sus respectivas series que pacientes con trombo tumoral que afecta únicamente a la vena renal tienen mejor supervivencia que aquellos en los que el trombo tumoral alcanza la vena cava inferior [70, 72, 75, 182-184], respaldando la actual edición TNM.

Respecto a los diferentes niveles de localización del trombo venoso cuando éste afecta a la vena cava inferior (infradiafragmática versus supradiafragmática), el mayor problema que presentan los estudios que lo evalúan es la pérdida de significación secundaria al pequeño tamaño muestral por el número tan reducido de pacientes en este estadio, incluso el único estudio multiinstitucional realizado por Wagner y cols. (pT3c; n=63) [70, 72, 180, 181]. Martínez-Salamanca publica una serie con 230 pacientes en estadio pT3c, cuyos resultados muestran diferencias de supervivencia

estadísticamente significativas de este subgrupo respecto a los pacientes con estadio pT3b [75], apoyando así la actual clasificación TNM.

## **6. INVASIÓN MICROVASCULAR VENOSA Y CAPILAR MICROSCÓPICA**

En 1997, Van Poppel evalúa la correlación entre IMV y SLP en una serie de 180 pacientes con CR localizado (sin enfermedad metastásica ni afectación ganglionar –M0, N0-), de los que 51 presentaron IMV en el estudio histológico. Estableció que la presencia de IMV en el CR localizado era con mucho el factor pronóstico más importante para la progresión tumoral ( $p < 0.00001$ ) [91]. Griffiths y cols. evaluaron esta misma correlación entre IMV y SLP en una serie de 176 pacientes, y también encontraron asociación, aunque sin alcanzar la significación entre ambas en cuanto a progresión ( $p = 0.057$ ) [88]. Igualmente Goncalves apoya el valor pronóstico de la IMV en el CR en una serie de 95 pacientes, afirmando aquélla como uno de los factores más importantes en la predicción de la SCE y concluyendo la existencia de correlación significativa entre ambos [93]. Posteriormente, tres estudios más obtuvieron similares resultados. Sorbellini y cols. examinaron la mayor serie de pacientes ( $n = 833$ ) y encontraron que sólo la IMV y el grado de Fuhrman se mostraban como factores predictores independientes para la SLP en el análisis multivariante. Madbouly evaluó la implicación de la IMV en el comportamiento clínico y el pronóstico del CR de bajo estadio. En el estudio de su serie que englobó 48 pacientes, la IMV mostró un impacto estadísticamente significativo ( $p < 0.007$ ) en el análisis multivariante con relación a la SLP. Dall'Oglio en 2007 publica su serie de 230 pacientes en la que evalúa el papel de la IMV y su significado como factor pronóstico en el CR

en términos de SLP y SCE. La IMV demostró ser un factor predictor independiente de progresión y el factor más importante con relación a la mortalidad cáncer específica [87, 89, 90, 93]. En contrapartida, diversos estudios no han encontrado relación significativa entre la IMV y la supervivencia. Sevinc evalúa como variable principal la SLP, con una serie de 41 pacientes, sin encontrar correlación significativa entre ambas. [185]. Entre los estudios con resultados que niegan el poder de la IMV tumoral como factor predictivo, la serie más amplia es la de Ishimura y cols., que evalúan una serie de 157 pacientes con CR no metastásico con un periodo de seguimiento medio de 45 meses, estableciendo como “endpoints” la SCE y la SLP. El estudio reveló que únicamente el estadio patológico mantenía significación en el análisis multivariante, mientras que la presencia de IMV no se mostró como un factor pronóstico independiente en pacientes con CR no metastásico, aunque sin embargo podría ser el único factor predictor para la SLP tras cirugía en pacientes con CR pT1 o pT2 [186]. Lang y cols. publicaron en 2004 la serie de mayor seguimiento con una media de 183 meses. En este estudio, los autores concluyen que la IMV es un predictor independiente de supervivencia en pacientes con CR no metastásico en términos de SCE y SG, pero no así en SLP.

Estos estudios tienen limitaciones. Son estudios con tamaños muestrales pequeños que incluyen pacientes que presentan IMV en número de entre 7 y 91, y tan sólo pacientes con CR localizado (sin afectación ganglionar ni metastásica) en los que tampoco se realiza en ningún caso estratificación de los pacientes de acuerdo al subtipo histológico.

Disponemos de dos estudios que comprenden una serie más amplia de pacientes a estudio. El primero de ellos es el de Katz y cols. publicado en 2009, en el que evaluaron el efecto de la IMV sobre la SLP, SCE y SG en una

serie de 841 pacientes con CR tratados mediante cirugía. Mientras que el análisis univariante demostró que la IMV estaba fuertemente asociada con una disminución de las tasas de las tres variables de estudio principales, a saber, SLP, SCE y SG ( $p < 0.0001$ ), en el análisis multivariante la IMV no alcanzó la significación estadística para ninguna de ellas, concluyendo que ésta no actúa como una variable pronóstica independiente en pacientes con CR localizado [187]. El segundo estudio es el llevado a cabo por Kroeger y cols., un estudio multicéntrico con una serie de 2596 pacientes (475 con IMV) para evaluar el valor pronóstico de la IMV en relación a la SLP y la SCE, afirmando una correlación significativa e independiente entre IMV y SLP pero no como factor predictor independiente para la SCE [86].

El análisis multivariante de nuestra serie ha demostrado el valor predictivo independiente de la IMV en la SCE ( $p = 0,018$ ), pero no así en la SLP. No podemos obviar la posibilidad del infradiagnóstico de la IMV debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, siendo posible que dicho diagnóstico pudiera ser estimado de forma más exacta en un estudio prospectivo.

La Tabla 17 muestra las series publicadas en la literatura que evalúan la IMV como factor pronóstico.

Como originalidad del presente estudio y como reseñamos en el apartado de Introducción, hemos evaluado de forma independiente a la IMV el posible papel predictor de la invasión capilar microscópica en la supervivencia de pacientes con CR. A diferencia de la IMV, el análisis multivariante ha demostrado el valor predictivo independiente de la invasión capilar microscópica tanto para SLP ( $p = 0,005$ ) como para SCE ( $p = 0,049$ ).

**Tabla 17. Estudios previos que evalúan el valor pronóstico de la IMV en la supervivencia en un análisis multivariante.**

ESTUDIO (año)	n	% IMV	Supervivencia	P valor para IMV
VAN POPPEL (1997)	180	28,3	SLP	<0.00001
SEVINC (2000)	41		SLP	NS*
GRIFFINS (2002)	176		SLP	0.057
ISHIMURA (2004)	157	44,5	SLP + SCE	NS* para ambos
GONCALVES (2004)	95	25	SCE	<0.05
YILDIZ (2004)	48		SCE	P<0.003
LANG (2004)	225	29	SLP; SCE; SG	NS*; 0.0016; 0.015
SORBELLINI (2005)	833	40,5	SLP	0.012
MADBOULY (2007)	48	16,7	SLP	0.007
DALL’OGLIO (2007)	230	26	SLP + SCE	<0.001 para ambos
KATZ (2009)	841	11	SLP; SCE; SG	NS* para ninguno
KROEGER (2012)	2596	18,2	SLP; SCE	<0.0001; NS*
SANTIAGO (2012)	238	33,2	SLP; SCE	NS*; 0,018

\*NS: no significativo

## 7. NECROSIS TUMORAL

La NT y su implicación en el pronóstico de los pacientes con CR ha sido evaluada ampliamente, y esta relación no se mantiene de manera uniforme en los resultados de los diferentes estudios recogidos en la literatura. Mientras que series previas mostraban que el hallazgo histológico confirmado de NT en la pieza quirúrgica tras la cirugía del CR actuaba como marcador pronóstico adverso y se asociaba con una disminución de la supervivencia [98, 104, 106, 107], otros trabajos no han logrado mostrar esta clara correlación [90, 96, 108].

En las series mayores publicadas, Sengupta y col. estudian más de 3.000 pacientes sometidos a cirugía parcial o radical por CR. Con un seguimiento

medio de 5 años observaron que la presencia de NT se comportaba como un factor pronóstico independiente en cuanto a la supervivencia [92] para los tumores renales clínicamente localizados de estirpe cromófoba y de células claras. El riesgo de muerte (riesgo relativo) en pacientes con cáncer renal y presencia de NT en comparación con los que no tenían necrosis era de 5.27 ( $p < 0.001$ ) [98]. En contraposición, la amplia serie de Sorbellini y col. que engloba 701 pacientes con CR, la NT no alcanza la significación estadística en el análisis multivariante ( $p = 0.441$ ) [90]. Otros dos estudios llevados a cabo por Lam y Minervini apoyan este resultado [96, 188]. Debemos tener en cuenta algunas limitaciones de estos trabajos. En la serie de Sorbellini sólo 23 de los 701 pacientes (3.2%) presentaron NT, un porcentaje menor que el de la mayor parte de las series recogidas en la literatura, y la cohorte analizada por Minervini es mucho menor, con un total de 213 pacientes.

Los resultados de nuestro estudio son equiparables a los de Sorbellini, Lam y Minervini, ya que no hemos conseguido mostrar que la NT actúe como un factor predictor independiente de SLP ni de SCE para pacientes con CR en el análisis univariante.

En los últimos años ha tomado un valor añadido la posibilidad de que la gradación de la extensión de la NT entendida como porcentaje pueda tener una mayor implicación pronóstica que la simple presencia o ausencia de aquélla. Así, y a diferencia de estudios previos, Klatte y col. en 2009 llevan a cabo el primer estudio prospectivo para evaluar el posible papel pronóstico de la NT en el CR, testando la forma tradicional de ausencia versus presencia de NT con una nueva clasificación que incluye una gradación porcentual de la NT estableciendo el punto de corte en el 20% de extensión de necrosis en la muestra histológica. Sus resultados revelan un cambio importante respecto a las series previas ya que la presencia versus ausencia de NT no se mostró

como factor predictor de supervivencia [92] pero sí lo hizo la gradación de la NT, que alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante ( $p=0.029$ ) [109]. Posterior al trabajo de Klatte y, al igual que éste, basándose en la idea de que un incremento en el porcentaje de afectación de NT podría conllevar peor pronóstico, Katz y col. en 2010 llevan a cabo un estudio que respalda los resultados de la serie de Klatte. En su cohorte, Katz realiza una estratificación de los pacientes según el porcentaje de necrosis presente (no necrosis versus necrosis  $<50\%$  versus necrosis  $\geq 50\%$ ). Hay que añadir que se trata del primer estudio que evalúa la correlación entre NT de acuerdo a los tres “endpoints” primarios (SLP, SCE, SG). Su serie engloba un total de 841 pacientes de los que el 30% (253 pacientes) presentaron NT, incluyendo diferentes subtipos histológicos de CR. Sus resultados revelan que mientras que la NT evaluada como presencia/ausencia no actúa como factor predictor independiente para ninguno de los tres “endpoints” estudiados, el porcentaje de necrosis  $\geq 50\%$  se correlaciona con la SCE y la SG, sin mostrar relación con la SLP [110].

## **8. DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE**

La diferenciación sarcomatoide en el estudio histológico representa la transformación al mayor grado de malignidad, representando la vía final común de la progresión tumoral para todos los subtipos de CR. Aunque fue definida como una categoría tumoral específica en las clasificaciones de la OMS de 1981 y 1998, actualmente se considera como una forma extrema de desdiferenciación para el CR.

Los datos recogidos en la literatura indican que la presencia de diferenciación sarcomatoide en el CR se asocia con una mediana de supervivencia menor de un año, con tasas de supervivencia a los 5 y los 10 años del 22% y el 13% respectivamente. El grupo de la Clínica Mayo publicó unos resultados en los que las tasas de SCE a los 2 años de seguimiento en pacientes sometidos a cirugía por CR de células claras, papilar y cromóforo, con diferenciación sarcomatoide, del 30%, 40% y 25% respectivamente, en comparación con tasas del 84%, 96% y 96% respectivamente, para pacientes con CR de la misma tipología histológica pero sin presentar rasgos sarcomatoides.

De los 238 pacientes de nuestra serie, un 11,8% (28 pacientes) presentaron diferenciación sarcomatoide en el estudio histológico, un porcentaje similar a las mayores series publicadas. El análisis de supervivencia univariante mostró a la presencia de rasgos sarcomatoides como factor pronóstico independiente en cuanto a SLP ( $p < 0,000$ ) y a SCE ( $p < 0,000$ ). Las tasas de SLP al año, los 5 años y los 10 años fueron del 60,3%, 25,1% y 25,1% respectivamente en pacientes con CR con diferenciación sarcomatoide en comparación con tasas del 92%, 84,1% y 81,9% en pacientes con CR que no presentaban esta diferenciación. Igual ocurrió con las tasas de SCE al año, los 5 y los 10 años, que fueron del 53,6%, 27,1% y 20,3% para el grupo de pacientes con CR sarcomatoide y del 92,7%, 82,1% y 78,2% para los pacientes sin diferenciación sarcomatoide. No obstante, el análisis multivariante no mostró que la diferenciación sarcomatoide sea un factor predictivo independiente para la supervivencia de pacientes con CR.

## 9. SISTEMA COLECTOR

En los últimos años se han publicado diversas series que evalúan la ISC como factor pronóstico en el CR. Como comentamos en el apartado de Introducción, la ISC se incluía en la primera clasificación TNM del año 1978. Sin embargo, ni la actual edición TNM ni ningún de los otros sistemas de estadificación para CR la integra como posible factor relacionado con el pronóstico de éste.

Recientemente, seis grupos han evaluado el significado pronóstico de la ISC en pacientes con CR, obteniendo resultados contrapuestos no concluyentes [114-119]. Uzzo y cols. objetivan la presencia de ISC en el 14% de los pacientes de su serie de 426 CR, y describen una asociación entre la ISC con el tamaño tumoral y el grado de diferenciación, pero sin poder identificar la ISC como un factor pronóstico independiente para SCE [118]. Con resultados concordantes al trabajo de Uzzo, Terrone y cols. publican su serie de 671 CR de los que 59 presentaron ISC; el análisis multivariante demostró el significado pronóstico de clásicos factores en el CR, como lo son el estadio y el grado tumoral, pero no de la ISC [117].

Sin embargo, resultados opuestos fueron publicados por Palapattu, quien evalúa una serie de 895 pacientes identificando un 14% con evidencia histológica de ISC, demostrando a ésta como un factor pronóstico independiente relevante en la supervivencia de pacientes con CR junto a otras variables incluidas en el estudio, como el grado tumoral [116]. Más recientemente el mismo grupo ha publicado un segundo análisis, evaluando el papel pronóstico de la ISC sólo en un subgrupo de CR en estadio localizado, con resultados similares, mostrando una asociación entre la ISC y la IMV pero no con el tamaño tumoral, el grado tumoral, el estadio pT, el estadio clínico o

el subtipo histológico, y nuevamente sin poder identificarla como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante [115].

Verhoest y cols. en su estudio de 1.124 pacientes procedentes de cinco centros de Francia e Italia, encuentran una frecuencia de ISC del 11,7%, demostrando su implicación pronóstica tan sólo en un subgrupo de pacientes con enfermedad localizada, pero no en casos de CR avanzado ni en la cohorte completa de pacientes [119]. En contraste, Brookman-Amisshah sí que muestra en los resultados del análisis multivariante de su serie que la ISC es una variable pronóstica independiente, con tasas de SCE menores para los pacientes que la presentaban ( $p=0,03$ ). Hay que mencionar que en análisis subsecuentes sólo se demuestra este efecto pronóstico adverso en el subgrupo de pacientes en estadio pT1a ( $p=0,004$ ) y pT3a ( $p=0,02$ ), pero no en el resto de estadios (pT1b, pT2, pT3b o pT4) [114].

En 2010, Waalkes y cols. publican un estudio retrospectivo multicéntrico con una serie de 1.678 pacientes sometidos a cirugía por CR y evalúan el impacto pronóstico de la ISC, presente en el 8,9% de los pacientes. Encuentran que los pacientes que presentan hallazgos histológicos de ISC presentan tumores con estadio más avanzado o mayor grado nuclear en comparación con aquéllos que no la presentan. Así mismo, la ISC se asocia de manera significativa con mayor afectación de enfermedad ganglionar (N1) o metastásica a distancia (M1) al diagnóstico. Es por ello, que el hallazgo histológico de ISC muy raramente se observa en tumores que no presenten otros factores pronósticos adversos. Según sus resultados, el riesgo relativo de muerte por CR es 1.7 veces mayor en pacientes con ISC respecto a pacientes sin ISC. Sin embargo, la presencia de ISC no se mostró como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante [120].

En nuestra serie de 238 pacientes, encontramos presencia de ISC en 22 pacientes (9,2%), una frecuencia esperada y similar a las series previas publicadas. A diferencia de las series previas, nuestros análisis de resultados no sólo se centran en la SCE, sino que también hemos evaluado la posible implicación pronóstica de la ISC con relación a la SLP. El análisis univariante objetivó que las tasas de SCE a los 5 años en pacientes con ISC fueron significativamente menores que las de los pacientes sin ISC en el estudio histológico (48,3% frente a 78,3% respectivamente,  $p = 0,000$ ), no encontrando diferencias en las tasas de SLP. El análisis multivariante de nuestra serie no muestra la ISC como factor predictor de SCE ni SLP, por lo que de acuerdo a los resultados previamente publicados en la literatura por Uzzo y cols., Terrone y cols. y Waalkes y cols., podemos concluir que la inclusión de la ISC en la actual clasificación TNM para CR es improbable que reporte información pronóstica o terapéutica adicional, al menos hasta que nuevos estudios, preferiblemente de carácter prospectivo, arrojen nuevos resultados que respalden su posible papel pronóstico.

A continuación, la Tabla 18 recoge las principales series publicadas y que hemos comentado anteriormente, con relación a la significación pronóstica de la ISC en el CR.

Tabla 18. Series publicadas que evalúan el significado pronóstico de la ISC en el CR

ESTUDIO (año)	n	n (%) ISC	Supervivencia 5 años	P valor para ISC
UZZO (2002)	426	61 (14)	SCE	NS* (p > 0,05)
PALAPATTU (2003)	895	124 (14)	SG	<b>0,017</b>
TERRONE (2004)	671	59 (8,8)	SCE	NS* (p > 0,05)
BROOKMAN-AMISSAH (2009)	834	90 (10,8)	SCE	<b>p = 0,004 (pT1a); p = 0,02 (pT3a)</b>
VERHOEST (2009)	1.124	132 (11,7)	SCE	<b>p = 0,004 (pT1-T2)</b>
WAALKES (2010)	1.678	149 (8,9)	SCE	NS* (p = 0,49)
SANTIAGO (2012)	238	22 (9,2)	SLP + SCE	NS* (p > 0,05)

\*NS: no significativo

## 10. INVASIÓN DE LA GRASA DEL SENO RENAL

Bonsib en el año 2000 pone de manifiesto el posible papel pronóstico de la IGSR en el CR. En su serie de carácter retrospectivo encuentra un 49,2% de pacientes que presentan IGSR y que estos tumores presentan con mayor frecuencia tipo histológico de células claras, mayor grado tumoral y mayor tamaño, aunque no presenta resultados en relación con la supervivencia de este subgrupo de pacientes [121]. Años más tarde publica de nuevo sus resultados con una serie mayor y confirma los previos [189-191]. Son dos estudios retrospectivos posteriores a los trabajos de Bonsib los que evalúan las diferencias en supervivencia de pacientes con CR e IGSR. Thompson y cols. presentan una serie de 205 pacientes con CR de células claras en estadio pT3a (21% de CR con IGSR), y concluyen que los pacientes con CR e IGSR tienen mayor riesgo de mortalidad por cáncer que los pacientes que sólo presentan invasión de la grasa perirrenal. Incluso tras realizar el ajuste respecto a enfermedad ganglionar y metastásica se mantuvieron las

diferencias en supervivencia entre ambos grupos de pacientes [127]. Margulis y cols. presentan unos resultados totalmente opuestos. En el análisis univariante y multivariante de su serie de CR ni la IGSR ni la extensión a la grasa perirrenal se muestran como factores predictores independientes de SCE, mientras que sí lo hacen el grado tumoral y la diferenciación sarcomatoide [126]. Bertini presenta una serie de 105 CR en estadio pT3a, con un 33% de pacientes con CR e IGSR, encontrando asociación entre la ésta y mayor grado tumoral y presencia de diferenciación sarcomatoide. A pesar de que encuentra diferencias significativas en la SCE en el análisis univariante, el análisis múltiple no mostró el valor predictivo de la IGSR tras el ajuste con los demás factores clínicos y patológicos. Tampoco se alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante tras excluir los pacientes con afectación ganglionar regional o metastásica, al igual que los resultados de Margulis [192].

Nuestra serie presenta un porcentaje del 18,5% de pacientes con IGSR, menores que las series de Bonsib y Thompson. Las características de nuestra serie y la metodología empleada difieren ampliamente del resto de series publicadas, ya que en nuestro caso hemos incluido CR de todas las tipologías histológicas y de todos los estadios, tanto localizados (pT1-T2) como localmente avanzados (pT3-T4), por lo que no podemos realizar una comparativa ni extrapolar nuestros resultados. Aunque el análisis univariante mostró diferencias en SLP ( $p=0,0009$  y SCE ( $p=0,000$ ) con tasas de supervivencia menores para los pacientes con CR e IGSR respecto a los pacientes que no la presentaron, no hemos conseguido alcanzar la significación estadística en el análisis multivariante al realizar el ajuste respecto al resto de variables clínicas y anatomopatológicas evaluadas, no

pudiendo demostrar el valor predictivo independiente de la IGSR en la supervivencia de pacientes con CR.

## **11. INVASIÓN DE LA CÁPSULA RENAL**

Como hemos comentado en el apartado de Introducción, la búsqueda de factores histopronósticos en el CR es de especial importancia en la determinación del riesgo de progresión tumoral o el riesgo de muerte en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.

La invasión de la cápsula renal entendida como uno de estos factores histopronósticos ha sido evaluada por diversos autores, pero aún no se ha llegado a un consenso acerca de cuál es su verdadera implicación pronóstica en el CR [115, 128-132, 193].

La gran mayoría de las series publicadas en la literatura sólo incluyen pacientes con CR en estadio localizado (pT1-pT2) no metastásico (N0M0) (Estadios I y II). Este hecho trata de explicarse con el fin de minimizar cualquier variabilidad que proceda de combinar CR localizado y avanzado; así mismo algunos de estos estudios limitan la inclusión de tumores a una sola tipología histológica, generalmente la convencional de tipo células claras para reducir factores de confusión al incluir diferentes tipos histológicos.

Son difíciles las comparaciones entre estos diferentes estudios debido a las amplias variaciones en los criterios de inclusión, las diferencias en los procedimientos terapéuticos, el tiempo de seguimiento y la definición de los “end points” para la evaluación de los resultados (SCE, SLP o SG). Unido a todo ello, tratar de establecer una comparativa entre los resultados de nuestra serie y los de las series más relevantes publicadas sería

conceptualmente erróneo, ya que nuestro estudio engloba pacientes tanto en estadio localizado (pT1-T2N0M0) como pacientes con estadio avanzado (pT3-T4) o afectación ganglionar o metastásica (N1M1), esto es, mientras que los estudios previos evalúan el papel pronóstico de la invasión capsular en pacientes con CR estadio I o II, nuestra serie también ha contemplado pacientes en estadio III y IV. No obstante debemos matizar que en el análisis de SLP todos los pacientes M1 al diagnóstico fueron excluidos, por lo que el análisis se realizó sobre pacientes con CR en estadio I, II y III (cualquier pT, cualquier N, M0).

Jeong y cols. llevan a cabo el primer estudio que evalúa el significado pronóstico de la invasión capsular en pacientes con CR en estadio localizado. Es un estudio en el que incluyen una serie de 288 pacientes con CR de una misma tipología histológica (células claras) y sometidos a cirugía radical. Su análisis de resultados en términos de SCE no muestra diferencias significativas que apoyen el papel pronóstico de la invasión capsular en pacientes con estadio pT1-pT2, aunque sí en pacientes con estadio pT2 [131]. Posterior al estudio de Jeong, Klatte y cols. publican la serie con mayor número de pacientes (519) con CR localizado, y contrariamente a aquél, sus resultados muestran diferencias en las tasas de SLP con significación estadística, tanto a los 5 como a los 10 años. Klatte concluye como añadido que no existen diferencias en supervivencia en pacientes con CR localizado (pT1-T2) e invasión capsular y pacientes con CR e invasión de la grasa perirrenal (pT3a) [115]. De forma similar, May y cols. ponen de manifiesto que la supervivencia de los pacientes con CR en estadio I y II con invasión capsular renal no difiere de aquellos con estadio pT3a en términos de SLP [129]. Cho y cols., al igual que en el estudio de Jeong, abogan por un análisis sobre una serie de pacientes con CR localizado y de un solo tipo histológico,

---

pero a diferencia de los resultados publicados por Jeong, Cho concluye que aquéllos pacientes con CR e invasión capsular tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad que aquéllos sin invasión capsular [130]. En contrapartida, el estudio dirigido por Süer no identifica la invasión de la cápsula renal como factor con implicación pronóstica en CR localizado, presentando los pacientes con y sin invasión capsular tasas de SCE del 92,68% y el 90,4% respectivamente ( $p < 0,05$ ), resultados apoyados por estudios posteriores [132, 193].

Seis de las principales series que evalúan la invasión capsular como factor histopronóstico en el CR y que hemos comentado anteriormente con más detalle, fueron incluidas en una revisión sistemática publicada este mismo año por Song y cols. (Tabla 19). Hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio: las series incluidas son de carácter retrospectivo; el diseño, las características y criterios de inclusión de los pacientes y el tiempo de seguimiento presenta una amplia variabilidad entre las seis series; las tipologías histológicas incluidas en las diferentes series también son diversas, y mientras que algunas sólo incluyen un tipo histológico, otras incluyen diversas tipologías; existe variabilidad en el análisis de los resultados, en SCE o SLP. A pesar de estas limitaciones que hemos comentado, la revisión apoya el papel pronóstico de la invasión de la cápsula renal en pacientes con CR en estadio localizado, en términos de SLP con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con invasión capsular (HR = 1,8, 95%,  $p = 0,003$ ) y de SCE con un mayor riesgo de muerte relacionada con el cáncer en pacientes con invasión capsular (HR 4,93, 95%,  $P = 0,0002$ ) [128].

**Tabla 19. Series publicadas que evalúan el significado pronóstico de la invasión capsular en el CR**

ESTUDIO (año)	n	n (%) Invasión Capsular	Supervivencia 5 años	P valor para Invasión Capsular
JEONG IG (2006)	180	108 (37,5)	SCE	NS* (p = 0,132)
KLATTE T (2007)	519	112 (21,6)	SLP	<b>0,007</b>
SÜER E (2008)	249	79 (31,7)	SCE	NS* (p > 0,05)
CHO HJ (2009)	299	105 (35,5)	SLP + SCE	<b>0,004 para ambas</b>
ROUACH Y (2009)	305	22 (7,2)	SLP + SCE	NS* para ambas (p > 0,05)
MAY M (2010)	635	146 (23)	SLP	<b>&lt; 0,01</b>
SONG MD (2012)	2295	500 (21,7)	SLP + SCE	<b>0,003; 0,0002</b>
SANTIAGO (2012)	238	66 (27,7)	SLP +SCE	NS* para ambas (p > 0,05)

\*NS: no significativo

En nuestra serie, la presencia de invasión capsular renal se observó en 66 de los 238 pacientes (27,7%), similar al del resto de series publicadas. Aunque el análisis univariante mostró diferencias con significación estadística en SLP y SCE respecto a la presencia o no de invasión capsular en el estudio histológico, en el análisis multivariante la invasión de la cápsula renal no se mostró como factor con significado pronóstico en el CR. Como comentamos anteriormente, es muy probable que el presente estudio tenga algunas limitaciones al no ser capaces de demostrar el valor predictivo independiente de la invasión capsular renal en la progresión tumoral y la supervivencia por cáncer renal, fundamentalmente debido a la escasa restricción en los criterios de inclusión, evaluando pacientes con CR tanto en estadio localizado (pT1-T2) como avanzado (pT3-T4), en los que el estadio tumoral juegue un papel primordial. Además, los CCR “no células claras” comprenden varios subtipos histológicos con un comportamiento biológico heterogéneo, y debido a su pequeño número, las conclusiones basadas en nuestros hallazgos deben ser consideradas con precaución en este tipo de tumores.

## VI. CONCLUSIONES

---



1. El sexo es un factor predictor independiente para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal, siendo mayor el riesgo de progresión y el riesgo de mortalidad por cáncer renal en el hombre respecto a la mujer.
2. El grado tumoral de Fuhrman es un factor predictor independiente para la supervivencia libre de progresión y para la supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal, siendo mayor el riesgo de progresión y mortalidad por cáncer renal en pacientes con tumores de grado tumoral III y grado tumoral IV en comparación con aquellos pacientes que presentan un grado tumoral I-II. Esto apoya el uso combinado del grado histológico (I-II versus III-IV) en la práctica clínica.
3. El estadio pT de la clasificación TNM del 2010 se muestra como factor predictor independiente en cuanto a supervivencia libre de progresión y supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal, observándose que los pacientes con tumores de estadio pT3 y pT4 presentan mayor riesgo de progresión tumoral y de mortalidad por cáncer renal respecto a los pacientes con tumores de estadio pT1. Sin embargo, no hemos podido demostrar diferencias en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia cáncer específica para los tumores de estadio pT2 respecto a tumores de estadio pT1. Esto podría apoyar la tendencia a separar los carcinomas renales en estadio localizado (pT1-T2) versus localmente avanzado (pT3-T4).

4. El estadio M es un factor predictor independiente de supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal, teniendo los pacientes con enfermedad metastásica a distancia mayor riesgo de muerte por cáncer renal en comparación con los pacientes que no la presentan.
5. El tipo histológico es un factor predictor independiente para la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal, observándose un menor riesgo de progresión en pacientes con tumores papilares tipo 2 y mixtos en comparación con aquéllos que presentan tumores de estirpe cromófova. Sin embargo, la tipología histológica no ha mostrado ser un factor predictor de supervivencia cáncer específica.
6. Los pacientes con carcinoma renal que presentan invasión microvascular venosa en el estudio histológico tienen mayor riesgo de muerte por cáncer renal respecto a los pacientes con tumores renales que no la poseen, mostrándose la invasión microvascular venosa como factor predictor independiente de supervivencia cáncer específica. No obstante, no hemos podido demostrar el papel predictivo de la invasión microvascular venosa para la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal.
7. La presencia de invasión capilar microscópica actúa como factor predictor independiente para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal, lo

que apoyaría la inclusión de este parámetro en los informes de biopsia.

8. Otras variables clínico-patológicas estudiadas tales como la edad, el tamaño tumoral, el estadio N, la necrosis tumoral, la diferenciación sarcomatoide, la invasión venosa macroscópica, la invasión del sistema colector, la invasión de la grasa del seno renal y la invasión de la cápsula renal, no han mostrado ser factores predictores independientes de supervivencia libre de progresión ni de supervivencia cáncer específica en nuestra serie de pacientes con carcinoma renal.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

---



1. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
2. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
3. Levi, F., et al., *The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe*. BJU Int, 2008. **101**(8): p. 949-58.
4. Karim-Kos, H.E., et al., *Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s*. Eur J Cancer, 2008. **44**(10): p. 1345-89.
5. Lindblad, P., *Epidemiology of renal cell carcinoma*. Scand J Surg, 2004. **93**(2): p. 88-96.
6. Patard, J.J., et al., *Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours*. BJU Int, 2002. **90**(4): p. 358-63.
7. Luciani, L.G., *Re: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors*. J Urol, 2001. **165**(4): p. 1223.
8. Pantuck, A.J., A. Zisman, and A.S. Belldegrun, *The changing natural history of renal cell carcinoma*. J Urol, 2001. **166**(5): p. 1611-23.
9. Chow, W.H. and S.S. Devesa, *Contemporary epidemiology of renal cell cancer*. Cancer J, 2008. **14**(5): p. 288-301.
10. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The epidemiology of renal cell carcinoma*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2353-8.
11. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. Int J Cancer, 2005. **114**(1): p. 101-8.
12. Drucker, B.J., *Renal cell carcinoma: current status and future prospects*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(7): p. 536-45.
13. Parker, A.S., et al., *Smoking cessation and renal cell carcinoma*. Ann Epidemiol, 2003. **13**(4): p. 245-51.
14. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
15. Adams, K.F., et al., *Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study*. Am J Epidemiol, 2008. **168**(3): p. 268-77.
16. Pischon, T., et al., *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2006. **118**(3): p. 728-38.
17. Chow, W.H., et al., *Obesity and risk of renal cell cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. **5**(1): p. 17-21.
18. Chow, W.H., L.M. Dong, and S.S. Devesa, *Epidemiology and risk factors for kidney cancer*. Nat Rev Urol, 2010. **7**(5): p. 245-57.

19. Armstrong, B. and R. Doll, *Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices*. Int J Cancer, 1975. **15**(4): p. 617-31.
20. Lee, J.E., et al., *Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(6): p. 1730-9.
21. Lee, J.E., et al., *Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(23): p. 1695-706.
22. Lee, J.E., et al., *Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(10): p. 801-10.
23. Lew, J.Q., et al., *Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study*. Br J Cancer, 2011. **104**(3): p. 537-41.
24. Lee, J.E., et al., *Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(6): p. 1204-11.
25. Moore, L.E., et al., *Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants*. Cancer Res, 2010. **70**(16): p. 6527-36.
26. Karami, S., et al., *Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics*. J Occup Environ Med, 2011. **53**(2): p. 218-23.
27. Chow, W.H., et al., *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. N Engl J Med, 2000. **343**(18): p. 1305-11.
28. Weikert, S., et al., *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(4): p. 438-46.
29. Miller, L.R., et al., *Acquired renal cystic disease in end-stage renal disease: an autopsy study of 155 cases*. Am J Nephrol, 1989. **9**(4): p. 322-8.
30. Nouh, M.A., et al., *Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis*. BJU Int, 2010. **105**(5): p. 620-7.
31. Denton, M.D., et al., *Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis*. Kidney Int, 2002. **61**(6): p. 2201-9.
32. Zucchetto, A., et al., *History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer*. Ann Oncol, 2007. **18**(3): p. 596-600.
33. Parker, A.S., et al., *History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(1): p. 42-8.
34. Lopez-Beltran, A., et al., *2004 WHO classification of the renal tumors of the adults*. Eur Urol, 2006. **49**(5): p. 798-805.
35. Thoenes, W., et al., *Cytomorphological typing of renal cell carcinoma--a new approach*. Eur Urol, 1990. **18 Suppl 2**: p. 6-9.
36. Kovacs, G., et al., *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J Pathol, 1997. **183**(2): p. 131-3.

37. Lopez-Beltran, A., et al., *2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults*. Int J Urol, 2009. **16**(5): p. 432-43.
38. Algaba, F., et al., *Current pathology keys of renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 634-43.
39. Grignon, D.J. and M. Che, *Clear cell renal cell carcinoma*. Clin Lab Med, 2005. **25**(2): p. 305-16.
40. Suzigan, S., et al., *Multilocular cystic renal cell carcinoma : a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential*. Am J Clin Pathol, 2006. **125**(2): p. 217-22.
41. Eble, J.N. and S.M. Bonsib, *Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis*. Semin Diagn Pathol, 1998. **15**(1): p. 2-20.
42. Fuzesi, L., et al., *Papillary renal cell carcinoma with clear cell cytomorphology and chromosomal loss of 3p*. Histopathology, 1999. **35**(2): p. 157-61.
43. Chevillet, J.C., et al., *Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(4): p. 435-41.
44. Amin, M.B., et al., *Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(6): p. 621-35.
45. Delahunt, B. and J.N. Eble, *Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors*. Mod Pathol, 1997. **10**(6): p. 537-44.
46. Storkel, S., et al., *Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Cancer, 1997. **80**(5): p. 987-9.
47. Delahunt, B., M. Velickovic, and S.K. Grebe, *Evolving classification of renal cell neoplasia*. Expert Rev Anticancer Ther, 2001. **1**(4): p. 576-84.
48. Delahunt, B., et al., *Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases*. Hum Pathol, 2001. **32**(6): p. 590-5.
49. Crotty, T.B., G.M. Farrow, and M.M. Lieber, *Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases*. J Urol, 1995. **154**(3): p. 964-7.
50. Hes, O., et al., *Chromophobe renal cell carcinoma with microcystic and adenomatous arrangement and pigmentation--a diagnostic pitfall. Morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic report of 20 cases*. Virchows Arch, 2005. **446**(4): p. 383-93.
51. Brunelli, M., et al., *Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma*. Mod Pathol, 2005. **18**(2): p. 161-9.

52. Peyromaure, M., et al., *Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 61 cases*. *Cancer*, 2004. **100**(7): p. 1406-10.
53. Brunelli, M., et al., *Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma*. *Mod Pathol*, 2007. **20**(3): p. 303-9.
54. Rumpelt, H.J., et al., *Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma*. *Histopathology*, 1991. **18**(2): p. 115-22.
55. Perez-Ordóñez, B., et al., *Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases*. *Am J Surg Pathol*, 1997. **21**(8): p. 871-83.
56. Flocks, R.H. and M.C. Kadesky, *Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more*. *J Urol*, 1958. **79**(2): p. 196-201.
57. Petkovic, S.D., *An anatomical classification of renal tumors in the adult as a basis for prognosis*. *J Urol*, 1959. **81**(5): p. 618-23.
58. Robson, C.J., B.M. Churchill, and W. Anderson, *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. *J Urol*, 1969. **101**(3): p. 297-301.
59. Griffiths, I.H. and A.C. Thackray, *Parenchymal carcinoma of the kidney*. *Br J Urol*, 1949. **21**(2): p. 128-51.
60. Myers, G.H., Jr., L.G. Fehrenbaker, and P.P. Kelalis, *Prognostic significance of renal vein invasion by hypernephroma*. *J Urol*, 1968. **100**(4): p. 420-3.
61. Skinner, D.G., et al., *Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases*. *Cancer*, 1971. **28**(5): p. 1165-77.
62. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 1982. **6**(7): p. 655-63.
63. Volpe, A., et al., *The natural history of incidentally detected small renal masses*. *Cancer*, 2004. **100**(4): p. 738-45.
64. Gettman, M.T., et al., *Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system*. *Cancer*, 2001. **91**(2): p. 354-61.
65. Hafez, K.S., A.F. Fergany, and A.C. Novick, *Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging*. *J Urol*, 1999. **162**(6): p. 1930-3.
66. Kinouchi, T., et al., *Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma*. *Cancer*, 1999. **85**(3): p. 689-95.
67. Zisman, A., 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. **166**(1): p. 54-8.
68. Delahunt, B., et al., *Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters*. *Cancer*, 2002. **94**(3): p. 658-64.
69. Kim, H.L., et al., *Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?* *J Urol*, 2004. **171**(2 Pt 1): p. 588-91.

70. Moinzadeh, A. and J.A. Libertino, *Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?* J Urol, 2004. **171**(2 Pt 1): p. 598-601.
71. Thompson, R.H., et al., *Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy.* Cancer, 2005. **104**(1): p. 53-60.
72. Wagner, B., et al., *Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 452-9.
73. Haferkamp, A., et al., *Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup.* J Urol, 2007. **177**(5): p. 1703-8.
74. Mejean, A., S. Oudard, and N. Thiounn, *Prognostic factors of renal cell carcinoma.* J Urol, 2003. **169**(3): p. 821-7.
75. Martinez-Salamanca, J.I., et al., *Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension.* Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 120-7.
76. Han, K.R., et al., *TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion.* J Urol, 2003. **169**(3): p. 899-903; discussion 903-4.
77. Thompson, R.H., et al., *Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a?* J Urol, 2005. **173**(3): p. 918-21.
78. Ficarra, V., et al., *Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome.* Eur Urol, 2007. **51**(3): p. 722-9; discussion 729-31.
79. Karakiewicz, P.I., et al., *Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival.* Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1616-24.
80. Lohse, C.M. and J.C. Chevillet, *A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma.* Clin Lab Med, 2005. **25**(2): p. 433-64.
81. Terrone, C., et al., *Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2006. **49**(2): p. 324-31.
82. Blom, J.H., et al., *Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881.* Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 28-34.
83. Moch, H., et al., *Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2009. **56**(4): p. 636-43.
84. Novara, G., et al., *Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study.* Eur Urol, 2010. **57**(6): p. 1064-71.
85. Heidenreich, A., I.A. Sesterhenn, and J.W. Moul, *Prognostic risk factors in low stage testicular germ cell tumors: unanswered questions regarding clinically useful prognosticators for extratesticular disease.* Cancer, 1997. **79**(9): p. 1641-5; discussion 1646.

86. Kroeger, N., et al., *Prognostic value of microvascular invasion in predicting the cancer specific survival and risk of metastatic disease in renal cell carcinoma: a multicenter investigation.* J Urol, 2012. **187**(2): p. 418-23.
87. Dall'Oglio, M.F., et al., *Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor.* BJU Int, 2007. **100**(3): p. 552-5.
88. Griffiths, D.F., et al., *Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma.* BJU Int, 2002. **90**(1): p. 26-31.
89. Madbouly, K., et al., *Microvascular tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma,* in *Urology.* 2007. p. 670-4.
90. Sorbellini, M., et al., *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma.* J Urol, 2005. **173**(1): p. 48-51.
91. Van Poppel, H., et al., *Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma.* J Urol, 1997. **158**(1): p. 45-9.
92. Kazakov, D.V., et al., *Mucinous carcinoma of the skin, primary, and secondary: a clinicopathologic study of 63 cases with emphasis on the morphologic spectrum of primary cutaneous forms: homologies with mucinous lesions in the breast.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(6): p. 764-82.
93. Goncalves, P.D., et al., *Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter.* J Urol, 2004. **172**(2): p. 470-4.
94. Lang, H., et al., *Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up.* Eur Urol, 2004. **46**(3): p. 331-5.
95. Yildiz, E., et al., *Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma.* BJU Int, 2004. **93**(7): p. 1087-93.
96. Lam, J.S., et al., *Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma.* Cancer, 2005. **103**(12): p. 2517-25.
97. Sabo, E., et al., *Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma.* Clin Cancer Res, 2001. **7**(3): p. 533-7.
98. Sengupta, S., et al., *Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness.* Cancer, 2005. **104**(3): p. 511-20.
99. Hemmerlein, B., et al., *Vascular endothelial growth factor expression, angiogenesis, and necrosis in renal cell carcinomas.* Virchows Arch, 2001. **439**(5): p. 645-52.
100. Pollheimer, M.J., et al., *Tumor necrosis is a new promising prognostic factor in colorectal cancer.* Hum Pathol, 2010. **41**(12): p. 1749-57.

101. Langner, C., et al., *Tumor necrosis as prognostic indicator in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract*. J Urol, 2006. **176**(3): p. 910-3; discussion 913-4.
102. Amtrup, F., J.B. Hansen, and E. Thybo, *Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria*. Scand J Urol Nephrol, 1974. **8**(3): p. 198-202.
103. Leibovich, B.C., et al., *Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1663-71.
104. Frank, I., et al., *An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score*. J Urol, 2002. **168**(6): p. 2395-400.
105. Ficarra, V., et al., *External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1235-9.
106. Amin, M.B., et al., *Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(3): p. 281-91.
107. Zubac, D.P., et al., *Renal cell carcinoma: a clinicopathological follow-up study after radical nephrectomy*. Scand J Urol Nephrol, 2007. **41**(3): p. 191-7.
108. Leibovitch, I., et al., *Extensive necrosis in renal cell carcinoma specimens: potential clinical and prognostic implications*. Isr Med Assoc J, 2001. **3**(8): p. 563-5.
109. Klatte, T., et al., *Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification*. J Urol, 2009. **181**(4): p. 1558-64; discussion 1563-4.
110. Katz, M.D., et al., *Percent microscopic tumor necrosis and survival after curative surgery for renal cell carcinoma*. J Urol, 2010. **183**(3): p. 909-14.
111. de Peralta-Venturina, M., et al., *Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(3): p. 275-84.
112. Mian, B.M., et al., *Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma*. J Urol, 2002. **167**(1): p. 65-70.
113. Shuch, B., et al., *Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma*. BJU Int, 2012. **109**(11): p. 1600-6.
114. Brookman-Amisshah, S., et al., *Urinary collecting system invasion reflects adverse long-term outcome and is associated with simultaneous metastatic spread at the time of surgery and with multilocular dissemination during postsurgical follow-up in renal cell cancer*. World J Urol, 2010. **28**(1): p. 103-9.
115. Klatte, T., et al., *Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma*. BJU Int, 2007. **99**(4): p. 821-4.

116. Palapattu, G.S., et al., *Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies*. J Urol, 2003. **170**(3): p. 768-72; discussion 772.
117. Terrone, C., et al., *Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2004. **46**(4): p. 472-6.
118. Uzzo, R.G., et al., *Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging*. J Urol, 2002. **167**(6): p. 2392-6.
119. Verhoest, G., et al., *Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma*. J Urol, 2009. **182**(3): p. 854-9.
120. Waalkes, S., et al., *Urinary collecting system invasion is no independent prognostic factor in renal cell carcinoma*. World J Urol, 2010. **28**(3): p. 283-8.
121. Bonsib, S.M., et al., *Renal sinus involvement in renal cell carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(3): p. 451-8.
122. Leibovich, B.C., et al., *Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved?* J Urol, 2005. **173**(3): p. 716-9.
123. Terrone, C., et al., *Proposal of an improved prognostic classification for pT3 renal cell carcinoma*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 72-8.
124. Margulis, V., et al., *Redefining pT3 renal cell carcinoma in the modern era: a proposal for a revision of the current TNM primary tumor classification system*. Cancer, 2007. **109**(12): p. 2439-44.
125. Kresowik, T.P., M.T. Johnson, and F.N. Joudi, *Combined renal sinus fat and perinephric fat renal cell carcinoma invasion has a worse prognosis than either alone*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 48-52.
126. Margulis, V., et al., *Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma*. J Urol, 2007. **178**(5): p. 1878-82.
127. Thompson, R.H., et al., *Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?* J Urol, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1218-21.
128. Song, T., et al., *Capsular invasion in renal cell carcinoma: A meta-analysis*. Urol Oncol, 2012.
129. May, M., et al., *Evaluation of renicapsular involvement in Stages I and II renal cell carcinoma from the morphological and prognostic point of view*. Urol Oncol, 2010. **28**(3): p. 274-9.
130. Cho, H.J., et al., *Prognostic value of capsular invasion for localized clear-cell renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2009. **56**(6): p. 1006-12.
131. Jeong, I.G., et al., *Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma*. Urology, 2006. **67**(4): p. 709-12.
132. Suer, E., et al., *Does renal capsular invasion have any prognostic value in localized renal cell carcinoma?* J Urol, 2008. **180**(1): p. 68-71.
133. Latif, F., et al., *Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene*. Science, 1993. **260**(5112): p. 1317-20.

134. Kovacs, G., et al., *Consistent chromosome 3p deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(5): p. 1571-5.
135. Shimizu, M., et al., *Introduction of normal chromosome 3p modulates the tumorigenicity of a human renal cell carcinoma cell line YCR*. Oncogene, 1990. **5**(2): p. 185-94.
136. Kim, W.Y. and W.G. Kaelin, *Role of VHL gene mutation in human cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(24): p. 4991-5004.
137. Kaelin, W.G., Jr., *The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 2): p. 680s-684s.
138. George, D.J. and W.G. Kaelin, Jr., *The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(5): p. 419-21.
139. Maxwell, P.H., et al., *The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis*. Nature, 1999. **399**(6733): p. 271-5.
140. Gnarr, J.R., et al., *Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma*. Nat Genet, 1994. **7**(1): p. 85-90.
141. Cohen, H.T. and F.J. McGovern, *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2005. **353**(23): p. 2477-90.
142. Schraml, P., et al., *Relevance of nuclear and cytoplasmic von hippel lindau protein expression for renal carcinoma progression*. Am J Pathol, 2003. **163**(3): p. 1013-20.
143. Schraml, P., et al., *VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma*. J Pathol, 2002. **196**(2): p. 186-93.
144. Isaacs, J.S., et al., *HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability*. Cancer Cell, 2005. **8**(2): p. 143-53.
145. Kapitsinou, P.P. and V.H. Haase, *The VHL tumor suppressor and HIF: insights from genetic studies in mice*. Cell Death Differ, 2008. **15**(4): p. 650-9.
146. Hanna, S.C., S.A. Heathcote, and W.Y. Kim, *mTOR pathway in renal cell carcinoma*. Expert Rev Anticancer Ther, 2008. **8**(2): p. 283-92.
147. Gunawan, B., et al., *Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors*. Cancer Res, 2003. **63**(19): p. 6200-5.
148. Sanders, M.E., et al., *Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma*. Am J Pathol, 2002. **161**(3): p. 997-1005.
149. Zhuang, Z., et al., *Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas*. Nat Genet, 1998. **20**(1): p. 66-9.

150. Schmidt, L., et al., *Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas*. Nat Genet, 1997. **16**(1): p. 68-73.
151. Lubensky, I.A., et al., *Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype*. Am J Pathol, 1999. **155**(2): p. 517-26.
152. Brown, J.A., et al., *Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma*. J Urol, 1997. **158**(2): p. 370-4.
153. Bandyk, M.G., et al., *Trisomy 7: a potential cytogenetic marker of human prostate cancer progression*. Genes Chromosomes Cancer, 1994. **9**(1): p. 19-27.
154. Corless, C.L., et al., *Papillary renal cell carcinoma: quantitation of chromosomes 7 and 17 by FISH, analysis of chromosome 3p for LOH, and DNA ploidy*. Diagn Mol Pathol, 1996. **5**(1): p. 53-64.
155. Speicher, M.R., et al., *Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization*. Am J Pathol, 1994. **145**(2): p. 356-64.
156. Jones, T.D., et al., *Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation*. Cancer, 2005. **104**(6): p. 1195-203.
157. Chao, D., et al., *Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor*. J Urol, 2002. **167**(1): p. 71-4.
158. Schoenberg, M., et al., *Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney*. Genes Chromosomes Cancer, 1995. **12**(1): p. 76-80.
159. Eggener, S.E., et al., *Renal tumors in young adults*. J Urol, 2004. **171**(1): p. 106-10.
160. Siemer, S., et al., *Outcome of renal tumors in young adults*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1240-3; discussion 1243-4.
161. Denzinger, S., et al., *Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates?* World J Surg Oncol, 2007. **5**: p. 16.
162. Jung, E.J., et al., *Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma*. Urology, 2009. **73**(1): p. 137-41.
163. Sanchez-Ortiz, R.F., et al., *Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2160-5.
164. Frank, I., et al., *Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size*. J Urol, 2003. **170**(6 Pt 1): p. 2217-20.
165. Thompson, R.H., et al., *Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases*. J Urol, 2009. **181**(5): p. 2033-6.
166. Flanigan, R.C., A.J. Polcari, and C.M. Hugen, *Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma*. Int J Urol, 2011. **18**(1): p. 20-31.

167. Zisman, A., et al., *Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1368-74.
168. Russo, P., et al., *Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004*. Cancer, 2008. **113**(1): p. 84-96.
169. Novara, G., et al., *Grading systems in renal cell carcinoma*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 430-6.
170. Sika-Paotonu, D., et al., *Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(9): p. 1091-6.
171. Delahunt, B., et al., *Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(6): p. 957-60.
172. Klatte, T., et al., *Fuhrman grade provides higher prognostic accuracy than nucleolar grade for papillary renal cell carcinoma*. J Urol, 2010. **183**(6): p. 2143-7.
173. Paner, G.P., et al., *A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(9): p. 1233-40.
174. Patard, J.J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2763-71.
175. Ficarra, V., et al., *Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma*. Cancer, 2005. **103**(1): p. 68-75.
176. Rioux-Leclercq, N., et al., *Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma*. Cancer, 2007. **109**(5): p. 868-74.
177. Delahunt, B., P.B. Bethwaite, and J.N. Nacey, *Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype*. Pathology, 2007. **39**(5): p. 459-65.
178. Moch, H., et al., *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): p. 604-14.
179. Leibovich, B.C., et al., *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma*. J Urol, 2010. **183**(4): p. 1309-15.
180. Klatte, T., et al., *Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1189-95; discussion 1195.
181. Staehler, G. and D. Brkovic, *The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava*. J Urol, 2000. **163**(6): p. 1671-5.
182. Blute, M.L., et al., *The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus*. BJU Int, 2004. **94**(1): p. 33-41.
183. Gettman, M.T., et al., *Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension*. J Urol, 2003. **169**(4): p. 1282-6.
184. Klaver, S., et al., *Analysis of renal cell carcinoma with subdiaphragmatic macroscopic venous invasion (T3b)*. BJU Int, 2008. **101**(4): p. 444-9.

185. Sevinc, M., et al., *Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma*. Eur Urol, 2000. **38**(6): p. 728-33.
186. Ishimura, T., et al., *Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery*. Int J Urol, 2004. **11**(5): p. 264-8.
187. Katz, M.D., et al., *The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection*. Urol Oncol, 2011. **29**(6): p. 738-44.
188. Minervini, A., et al., *Prognostic role of histological necrosis for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma: correlation with pathological features and molecular markers*. J Urol, 2008. **180**(4): p. 1284-9.
189. Bonsib, S.M., *The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(12): p. 1594-600.
190. Bonsib, S.M., *T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1199-202; discussion 1202.
191. Bonsib, S.M., *Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases*. Mod Pathol, 2006. **19**(5): p. 746-53.
192. Bertini, R., et al., *Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases*. J Urol, 2009. **181**(5): p. 2027-32.
193. Rouach, Y., et al., *Capsular involvement in patients undergoing partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma: an adverse pathological finding?* BJU Int, 2010. **105**(5): p. 616-9.

## VIII. ANEXO

---



## What the clinician should know about the pathology of renal cell carcinoma: a 2009 update

A. López-Beltrán<sup>a</sup>, B. Santiago<sup>b</sup>, R. Montironi<sup>c</sup> and L. Cheng<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Anatomical Pathology Unit. Department of Surgery. Faculty of Medicine. Córdoba, Spain. <sup>b</sup>Urology Service. Reina Sofia University Hospital. Córdoba, Spain. <sup>c</sup>Section of Pathological Anatomy. Polytechnic University of the Marche Region. School of Medicine. Ancona, Italy. <sup>d</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, IN, USA.

### Introduction

The classification of kidney tumors in adults expands rapidly with new categories recently incorporated. This will result in the modification of the current 2004 World Health Organisation (WHO) classification of the adult renal epithelial neoplasms (Table 1). Emphasis should be placed in defining risk groups categorized as malignant or benign tumors, including a category of tumors with low malignant potential to accommodate recently recognized categories with extremely good prognosis after surgery. Unusual tumors such as familial renal cell carcinoma (RCC), translocation RCC, renal cell carcinoma after neuroblastoma, tubular mucinous and spindle cell carcinoma, and mixed epithelial and stromal tumors are also presented. A number of recently described entities and morphologic variants of classical categories deserve recognition since they can be important in differential diagnosis. This review emphasizes clinical, pathological and genetic features defining renal epithelial tumors in adults.

### Familial renal cancer

Inherited or familial predisposition to renal neoplasia is present in less than 4% of renal tumors. Each of these

syndromes predisposes to a distinct histologic type of renal cell carcinoma or other kidney tumor. Clinically, hereditary renal cancers show a tendency to be multiple and bilateral, may have a family history, and present at an earlier age than the non familial and non hereditary renal neoplasms. There are four major types of inherited kidney epithelial tumors.

### VHL clear cell RCC

Like its sporadic counterpart, VHL clear cell RCC harbors defective VHL tumor suppressor genes. Genetic al-

**Table 1** Modified classification of renal cell tumors in adults

Familial renal cancer
Malignant renal cell tumors
• Clear cell renal cell carcinoma
• Papillary renal cell carcinoma
• Chromophobe renal cell carcinoma
• Carcinoma of the collecting ducts of Bellini
• Tubulocystic carcinoma
• Renal medullary carcinoma
• Renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions (MiTF/TFE family translocation carcinomas)
• Renal cell carcinoma in long term survivors after neuroblastoma
• Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
• Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney
• Renal cell carcinoma unclassified
Renal cell neoplasms in end-stage renal disease
• RCC associated to acquired cystic disease
• Clear cell papillary RCC
Renal cell neoplasms of low malignant potential
• Multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential (Multilocular clear cell renal cell carcinoma)
Benign renal cell tumors
• Papillary adenoma
• Oncocytoma
• Metanephric adenoma and adenofibroma
Mixed stromal and epithelial tumors (renal epithelial and stromal tumor)
• Cystic nephroma
• Mixed epithelial and stromal tumor

A. López-Beltrán (✉)  
Unit of Anatomical Pathology  
Department of Surgery  
Faculty of Medicine  
Avda. Menéndez Pidal, s/n  
ES-14004 Córdoba, Spain  
e-mail: emllobea@uco.es

teration in the VHL gene in the tumor can include deletion, nonsense or frame-shift mutations or mis-sense mutations.

#### *Hereditary papillary RCC*

HPRCC are typically bilateral, multifocal type 1 papillary renal cell carcinomas. Genetic alterations involve a proto-oncogene, *c-MET*, located at 7q31.1. Similar to what is found in sporadic papillary renal cell carcinoma, trisomy 7 and 17 are characteristically identified in these tumors.

#### *Hereditary leiomyomatosis RCC*

HLRCC patients develop cutaneous and uterine leiomyomas and type 2 papillary RCC. The pathologic findings in this disease are caused by mutations in the fumarate hydratase gene located at 1q42. A single copy of chromosomal 1q42-44 is found in 82% of the patients. Several different architectural patterns have been described at histologic level, that is papillary (most common), tubulo-papillary, tubular, and solid. Mixed patterns can also be present. The most important histologic feature of these neoplasms, which is suggested being the hallmark of the HLRCC tumors, is the presence of a characteristic large nucleus with a very prominent eosinophilic nucleolus, surrounded by a clear halo. These tumors are associated with poor prognosis and frequent spread to regional lymph nodes.

#### *Birt-Hogg-Dube syndrome*

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS) is an autosomal dominant cancer syndrome characterized by benign skin tumors, renal tumors, and spontaneous pneumothorax. The disease related gene has been mapped to chromosome 17p11.2. BHDS is characterised by a spectrum of mutations, and clinical heterogeneity both among and within families. Renal epithelial tumors with hybrid features are seen in this syndrome (e.g., oncocytic tumor with clear cell carcinoma).

### **Malignant renal cell tumors**

#### *Clear cell RCC*

All kidney tumors of the clear cell type of any size are considered malignant according to 2004 WHO classification. Most clear cell RCC are solitary cortical neoplasms that occur with equal frequency in either kidney. Multicentricity (4%) and bilaterality (0.5 to 3.0%) may

be seen. The size is variable, but the frequency of small lesions increases due to imaging techniques. Clear cell RCC is typically golden yellow. Necrosis, cystic degeneration, hemorrhage, calcification, ossification, extension into the renal vein and sarcomatoid change may occur. Microvascular invasion might be a relevant clinical prognostic parameter for low clinical stage RCC and could be the only independent predictor of disease-recurrence after radical surgery. RCC clear cell type may progress into a sarcomatoid carcinoma that is an ominous prognostic sign. Clear cell RCC has a worse prognosis when compared with chromophobe or papillary subtypes.

Fuhrman nuclear grade after stage is the most important prognostic predictor in RCC. Sporadic clear cell RCC displays frequent chromosome 3p losses.

The term "granular cell" indicates RCC with acidophilic cytoplasm, a specific tumor category in the 1998 WHO classification. RCCs with this morphology are now included among the clear cell type based in the absence of genetic and clinical differences between both types. Clear cell RCC with pseudo-papillary architecture is difficult to distinguish from conventional papillary RCC. Clear cell RCCs with papillary architecture has chromosomal aberrations characteristic of clear cell RCC, with 3p loss and monosomy 14. None of the tumors exhibited trisomy of chromosomes 7 or 17, or loss of Y chromosome, as would have been expected in papillary RCC.

A major advance in RCC is the finding of molecular pathways for the pathogenesis of RCC that can also be used in targeted therapy protocols. Two key pathways are essential to the pathophysiology of the clear cell RCC subtype: (1) the hypoxia-inducible pathway associated with frequent mutations of the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene and (2) the mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway. Recently reported clinical data with inhibitors targeting various aspects of these pathways suggest the onset of a new therapeutic era for patients with metastatic clear cell RCC. The utility of these novel therapies in non-clear cell subtypes of RCC needs to be established although it represents a active field of research currently.

#### *Papillary RCC*

Papillary RCC has a less aggressive clinical course than clear cell RCC. Papillary RCC has variable proportions of papillae and may be bilateral or multifocal with frequent hemorrhage, necrosis and cystic degeneration. The papillae contain a fibrovascular core with aggregates of foamy macrophages, calcified concretions and frequent hemosiderin granules. Cellular type 1 and type 2 tumors have been recognised with papillae covered by small cells with scanty cytoplasm arranged in a single

layer in type 1, and tumor cells of higher nuclear grade, eosinophilic cytoplasm and pseudostratified nuclei in type 2. This terminology is preferred in the current WHO classification. There are prognostic differences between type 1 and 2 categories with high-grade lesions (type 2) better characterized at histologic evaluation. Type 1 tumors have longer survival. Associated sarcomatoid change is rare. Trisomy or tetrasomy 7, trisomy 17 and loss of chromosome Y are the earliest karyotypic change.

Fuhrman's tumor grade, stage, tumor proliferation and sarcomatoid change being correlated with outcome. One recent study showed nucleolar grade to be superior to classic Fuhrman grade in papillary RCC. Age and sex distribution of papillary RCC is similar to clear cell RCC. Recent molecular genetic studies provide evidences for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas.

#### *Chromophobe RCC*

Less aggressive than other RCCs, the chromophobe type is characterised by huge pale cells with reticulated cytoplasm and prominent cell membrane. It accounts for 5% of renal epithelial tumors. Chromophobe RCC is solid and appears orange turning grey or sandy after fixation. The eosinophilic variant needs to be differentiated from oncocytoma. Sarcomatoid transformation is associated to aggressive disease. Diffuse cytoplasmic Hale's iron colloid stain is characteristic. The relationship between oncocytoma and chromophobeRCC is still under investigation. Both are considered to be derived from the intercalated cell of the collecting duct, both have alterations of mitochondria, that is, rearrangement of mitochondrial DNA and increased mitochondria in oncocytoma and numerous mitochondria-derived microvesicles in chromophobe RCC, and both are frequently observed in the oncocytosis with or without BHD syndrome. In addition, there are reports of hybrid tumor composed of oncocytic and chromophobe elements. Therefore, oncocytoma might be the benign counterpart of chromophobe RCC. Loss of several chromosomes characterises chromophobe RCC. Recognising occasional occurrence of metastases and 10% mortality rate represents an advance with clinical relevance. Fuhrman grading seems not to be appropriated to grade chromophobe RCC.

#### *Carcinoma of the collecting ducts of Bellini*

Collecting duct carcinoma (CDC) is centrally located in the kidney, ranges 2.5 to 12 cm and typically shows a firm grey-white appearance. When small, origin within a medullary pyramid may be seen. Most tumors are in

advanced stage with metastasis at diagnosis. The cells of CDC display Fuhrman 3 and 4 nuclear features. CDC is positive for keratins of low (LMW) and high molecular weight (HMW) and vimentin, but molecular alterations of CDC are poorly understood. The main differential diagnoses of CDC include type 2 PRCC, renal pelvic adenocarcinoma or urothelial carcinoma with glandular differentiation. Upper tract imaging often suggests urothelial carcinoma and patients may have positive urine cytology.

#### *Tubulocystic carcinoma*

The nature of tubulocystic carcinoma, a rare renal tumor, may represent a low-grade collecting duct carcinoma of the kidney despite the lack of sufficient molecular and pathologic evidence. The genomic alterations of tubulocystic carcinoma are alike but not identical to those of papillary RCC. Like papillary RCC, it often exhibits trisomy of chromosome 17, but it does not show trisomy 7. It does not exhibit monosomy of chromosomes 1, 6, 14, 15, and 22 and frequent allelic loss on chromosomal arms 1q, 6p, 8p, 13q, and 21q, which are frequently seen in collecting duct cancer. The tumor express CD10 (85%), AMACR (77%), parvalbumin (100%), 34βE12 (15%) and CK19 (100%). A recent report on 13 cases showed one with metastasis, and the tumor may coexist with papillary RCC or adenoma. It is considered at present time a poorly defined entity.

#### *Renal medullary carcinoma*

It is a rapidly growing rare tumor of the renal medulla regarded as an aggressive variant of collecting duct carcinoma. With few exceptions this tumor is seen in young male blacks with sickle cell trait (mean age 22 years), presenting with hematuria, flank pain, weight loss and palpable mass. Metastatic deposits may be the initial clinical evidence and the reported prognosis is poor.

#### *Renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions (MiTF/TFE family translocation carcinomas)*

This type of RCC is defined by different translocations involving chromosome Xp11.2, all resulting in gene fusions involving the TFE3 gene. This carcinoma predominantly affects children and young adults, but may be seen in adults. The ASPL-TFE3 translocation carcinomas characteristically present at an advanced stage associated with lymph node metastases. RCC associated with Xp11.2 translocations resemble clear cell RCC on gross examination and seems to have an indolent evolu-

tion, even with metastasis. The histopathologic appearance is that of a papillary carcinoma with clear cells and cells with granular eosinophilic cytoplasm; these cells display nuclear immunoreactivity for TFE3 protein. Another subset of renal tumors are associated with a translocation t(6;11)(p21;q12) involving the transcription factor EB (TFEB). It has recently been proposed to regroup these neoplasms under the category of "MiTF/TFE family translocation carcinomas". Translocation involving TFE3 and TFEB can be specifically identified by immunohistochemistry. A recent report on 31 such cases showed 29 cases diagnosed as TFE3 and 2 as TFEB renal translocation carcinomas. Twelve patients were N+ or M+ and 5 have died of disease. Both TFE3 and TFEB renal translocation carcinomas expressed CD10 and alpha-methylacyl-coenzyme-A racemase in all cases.

#### *Renal cell carcinoma in long term survivors after neuroblastoma*

A few cases of RCC arise in long-term survivors of childhood neuroblastoma. This group is heterogeneous that shows oncocytoid features. Allelic imbalances occur at the 20q13 locus. The prognosis is similar to other RCC. Males and females are equally affected with a mean age of 13.5 years, being uni- or bilateral.

#### *Mucinous, tubular and spindle cell carcinoma*

This entity, included by the first time in the current WHO classification, is a low-grade carcinoma composed of tightly packed tubules separated by pale mucinous stroma and a spindle cell component. It seems to derive from the distal nephron. This tumor has a combination of losses involving chromosomes 1, 4, 6, 8, 13 and 14 and gains of chromosome 7, 11, 16 and 17. A recent immunohistochemical analysis found a significant immunophenotypic overlap with papillary RCC, and some authors believe this is a variant of papillary RCC with spindle cell differentiation. One patient developed metastases on follow-up. It is currently considered a poorly defined entity.

#### *Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney*

Two cases of unusual renal tumor that show similar histology to thyroid follicular carcinoma, have recently been reported. Both patients were 29 and 32-year-old asymptomatic women that had no lesions in the thyroid. Immunohistochemically, the tumor cells showed intensive staining for cytokeratin AE1/AE3 and CD10 and were not reactive to thyroid transcription factor-1 and thyroglobulin. Genetics is dissimilar to previously classi-

fied renal tumors with variable chromosomal gains and losses.

#### *Renal cell carcinoma, unclassified*

In surgical series, it represents 4-6% of renal tumors and at presentation; most are of high grade and stage at diagnosis with poor survival. Features which might place a carcinoma in this category include: i) composites of recognized types, ii) pure sarcomatoid morphology without recognizable epithelial elements, iii) mucin production, iv) rare mixtures of epithelial and stromal elements, and v) unrecognizable cell types. Limited reported data suggests that it is an aggressive form of RCC, mainly because most cases are at advanced stage at presentation.

#### *RCC with sarcomatoid change*

Sarcomatoid change may be seen in all types of RCC with no evidences supporting that RCC develops "de novo" as sarcomatoid carcinoma, therefore the 2004 WHO classification does not consider it as an entity but rather as a progression of any RCC main type. RCC with sarcomatoid elements show high proliferative activity and usually exhibit highly malignant behavior with higher likelihood of distant metastasis. Sarcomatoid components have been seen in all of the common types of renal cell carcinoma: clear cell, papillary, chromophobe and collecting duct. It is speculated that the sarcomatoid components of renal cell carcinomas represent areas of dedifferentiation. Clonality analysis showed the same pattern of nonrandom X-chromosome inactivation in both clear cell and sarcomatoid components in 13 of the 14 cases studied. However, different patterns of allelic loss were seen in the clear cell and co-existing sarcomatoid components in 15 cases. The results suggested that both clear cell and sarcomatoid components of renal cell carcinomas are derived from the same progenitor cell. While loss of 3p has been found in the sarcomatoid components of some clear cell RCC, the chromosomal changes in sarcomatoid renal cell carcinomas vary from case to case.

#### **Renal cell neoplasms in end-stage renal disease**

Two new histologic subtypes of RCC have been seen recently to occur in patients with end-stage renal disease, that is:

#### *Acquired cystic disease-associated renal tumors*

Acquired cystic disease-associated renal cell carcinomas are composed of cells with abundant eosinophilic

cytoplasm and variably solid, cribriform, tubulocystic and papillary architecture. No VHL gene deletions were present, although gains of chromosomes 7 and 17 were observed in some cases. Three eosinophilic epithelial tumors recently reported to arise in kidneys with acquired cystic disease had calcium oxalate crystals in each tumor. Fluorescence in situ hybridization analysis showed no losses or gains of chromosomes 1, 2, 6, 10, or 17 in one tumor; gains of chromosomes 1, 2, and 6 were noted in two tumors, and one of these tumors also showed gains of chromosome 10.

#### *Clear cell papillary renal cell carcinoma*

These recently described renal carcinomas are composed mainly of papillary structures proliferating within cystic spaces, lined by cells with clear cytoplasm, and occurring in patients with and without end-stage kidney disease. A report on seven tumors lack of the gains of chromosome 7 and loss of Y that are typical for papillary renal cell carcinoma and furthermore lack the 3p deletion which is typical of clear cell RCC.

### **Renal cell neoplasms of low malignant potential**

#### *Multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential (Multilocular cystic renal cell carcinoma)*

The 2004WHO classification of kidney tumors recognizes multilocular cystic renal cell carcinoma (MCRCC) as a rare variant of clear cell RCC with a good prognosis. This is a tumor with excellent outcome and entirely composed of cysts of variable size separated from the kidney by a fibrous capsule. A single layer of clear to pale cells that occasionally form small papillae lines the cysts. The septa are composed of fibrous tissue that may have epithelial cells with clear cytoplasm that resemble those lining the cysts. Cases with expansive nodules are excluded. VHL gene mutations in MCRCC support its classification as a type of clear cell RCC. No progression of MCRCC has been observed and the diagnostic criteria and its good prognosis have been noticed in the current WHO classification that considers it a specific entity. A recent report by our group on 45 MCRCC cases classified according to 2004 WHO criteria modified to accept Furhman grade 2 cases, showed that all patients were alive with no evidence of disease at mean follow-up of 66 months, confirming an extremely good prognosis after surgery and a 5-year disease-specific survival rate of 100%. To rename this tumor as multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant have been proposed.

### **Benign tumors**

#### *Papillary adenoma*

Papillary adenoma (0.5 cm or smaller) is usually solitary, well-circumscribed, greyish or white lesion in the renal cortex that shows a tubulo-papillary architecture similar to cellular types 1 and 2 in papillary RCC. Papillary adenoma is the most common neoplasm of the epithelium of the renal tubules and shows genetic alterations similar to papillary RCC but less extensive. "Renal adenomatosis" refers to the occasional occurrence of multiple and/or bilateral papillary adenomas.

#### *Oncocytoma*

Oncocytoma is a benign renal epithelial neoplasm that derives from the intercalated cells. It is well-circumscribed, non-encapsulated, mahogany-brown or pale yellow with a central stellate scar. The "oncocyte" has densely granular eosinophilic cytoplasm and round and regular nuclei. Mitotic activity and necrosis are uncommon. Chromosomes 1 and/or 14 loss and alterations of mitochondrial DNA are frequent. Oncocytoma comprises 3% to 9% of all primary renal neoplasms. Males are affected twice as often as females. Most are incidental.

The eosinophilic variants of chromophobe RCC are frequently difficult to distinguish from renal oncocytomas on histologic sections. The distinction is important, as chromophobe renal cell carcinoma is a malignant tumor while oncocytoma is considered to be a benign lesion. The Hale's colloidal iron stain shows a diffuse and strong reticular pattern in almost 100% of chromophobe RCC, and it is frequently patchy and focal in oncocytoma. Chromophobe RCC frequently shows loss of chromosomes 1 and 17.

The term oncocytosis (oncocytomatosis) refers to a small subset of oncocytic tumors removed surgically because of a dominant mass that microscopically has the features of oncocytoma, although some may have either chromophobe RCC or hybrid features.

#### *Metanephric adenoma and adenofibroma*

Metanephric adenoma is an epithelial neoplasm that occurs in children and adults (fifth and sixth decades). There is a female preponderance, half are incidental but may present with polycythemia. An exceptional case with metastasis has been reported, and therefore, appropriated follow-up is advised. Patients range 5 months to 36 years and may coexist with Wilms tumor or RCC. A case of high grade sarcoma arising in association with metanephric adenoma (metanephric adenofibroma) has been described. Metanephric adenofibroma shows an

epithelial component identical to that of metanephric adenoma that is embedded in a fibroblast-like stroma. Metanephric adenoma has a normal karyotype.

---

### Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumors

Cystic Nephroma is a benign mixed epithelial and stromal neoplasm frequently unilateral, solitary and multilocular. It is encapsulated with no solid areas or necrosis.

Adult cases present after age of 30 with female predominance. Some are associated with pleuropulmonary blastoma. Nonrandom X chromosome inactivation supports its neoplastic nature.

Mixed epithelial and stromal tumor of kidney is a rare renal neoplasm composed of a mixture of stromal solid areas and epithelial (mostly cystic) elements previously reported as cystic hamartoma of renal pelvis or adult mesoblastic nephroma. Some stromal cells react with antibodies to estrogen and progesterone. There is a female predominance with history of estrogen therapy. All cases have been seen in adults. Some may experience malignant transformation. A recent report suggests that cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumors are part of the same spectrum of lesions, and therefore, they should be named as "renal epithelial and stromal tumor". This hypothesis awaits confirmation.

---

### Conclusions

Current data suggests that RCC it is not a single disease since biological and clinical properties define a number of entities whose recognition is of value in daily clinical

practice. The classification of epithelial tumors of the kidney has been expanded in recent years and a modified classification is now used in daily practice. The fact that different histologic subtypes have different clinical outcomes, and show different response to therapy, represents an important advance in recent years. Some categories of suggested good prognosis (e.g., tubulocystic carcinoma and tubular, mucinous and spindle cell carcinoma) need to be better defined before appropriated management protocols can be developed.

*Acknowledgment* Supported in part by the grant SAF2007-64942, Ministry of Education, Madrid, Spain.

*No conflicts of interest.*

---

### Recommended reading

- Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol*. 2006;49:798-805.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon, IARC Press, 2004.
- Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R. Cytomorphological typing of renal cell carcinoma—a new approach. *Eur Urol*. 1990;18 (Suppl 2):6-9.
- Kovaacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997;183:131-3.
- Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Cheng L, Egevad L, Requeiro JC, Blanca A, et al. Targeted therapy and biologic modifiers in urologic tumors: pathobiology and clinical implications. *Semin Diagn Pathol*. 2008;25:232-44.
- Montironi R, Scarpelli M, Martignoni G, Cheng L, Lopez-Beltran A. Splitting and lumping adult renal epithelial tumours: is that what the urologists want? *Eur Urol*. 2008;53:673-5; discussion 676-68.
- Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Drut R, Romero A, Hayashi T, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:17-22.
- Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, et al. Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7226-33.
- Lopez-Beltran A, Carrasco J, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2008 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*. 2009 (in press).
- Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol*. 2009;40:10-29.

Apreciado/a Mrs. SANTIAGO AGREDANO:

Le comunicamos que su manuscrito "Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales." (Ref. ACURO-D-12-00144) ha sido aceptado para su publicación en Actas Urológicas Españolas.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Reciba un cordial saludo,

Marisa Del Barrio  
Journal Manager  
Actas Urológicas Españolas

\*\*\*\*\*  
Dear Mrs. SANTIAGO AGREDANO,

We are glad to inform you that your article "Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales." (Ref. ACURO-D-12-00144) has been accepted for its publication in Actas Urológicas Españolas.

Please remember that, before publication, you will receive an e-mail with the galley proofs of your article in pdf format.

Thank you for your contribution to the journal.

Yours sincerely,

Marisa Del Barrio  
Journal Manager  
Actas Urológicas Españolas

Manuscript Number:

Title: Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales.

Article Type: Artículo original

Keywords: Carcinoma renal; factor pronóstico; invasión microvascular; supervivencia.

Renal cell carcinoma; prognostic factor; microscopic vascular invasion; survival.

Corresponding Author: Mrs. BEATRIZ SANTIAGO AGREDANO,

Corresponding Author's Institution: HOSPITAL INFANTA MARGARITA (UNIDAD GESTION CLÍNICA UROLOGIA HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA)

First Author: BEATRIZ SANTIAGO AGREDANO

Order of Authors: BEATRIZ SANTIAGO AGREDANO; José Álvarez-Kindelán, Dr.; Pilar Font-Ugalde, Prof., Dra. ; Ana Blanca-Pedregosa; Antonio López-Beltrán, Prof., Dr. ; María José Requena-Tapia, Prof., Dra.

Abstract: Objetivos

Evaluar el significado de la invasión microvascular y de otras variables clinicopatológicas como factores pronósticos en la supervivencia libre de progresión y supervivencia cáncer específica de pacientes con carcinoma renal tras cirugía.

Material y Métodos

Se realizó un estudio analítico retrospectivo sobre 238 pacientes consecutivos con carcinoma renal sometidos a nefrectomía entre 1990 y 2006, incluyendo tanto casos de enfermedad localizada como aquéllos con afectación locorregional o con enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico (T1-T4; N0-N1; M0-M1). Se evaluó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia cáncer específica tras un seguimiento medio de 75 meses (rango 1-189). Las variables analizadas fueron edad, sexo, tamaño tumoral, clasificación TNM 2010, gradación nuclear, subtipo histológico e invasión microvascular.

Resultados

Se evidenció existencia de invasión microvascular en 79 casos (33,2%). La presencia de invasión microvascular tumoral en el estudio histológico se asoció estadísticamente con la edad ( $p=0,010$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ) y el estadio M 2010 ( $p=0,000$ ). En el análisis múltiple las variables que finalmente se mostraron como factores predictores de supervivencia libre de progresión fueron el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT y el tipo histológico, mientras que lo fueron para supervivencia cáncer específica el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT 2010, el estadio M 2010, el tipo histológico y la invasión microvascular.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio muestran que la invasión microvascular es un factor predictor de supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal.

Objective

To assess microvascular tumor invasion and others histological parameters as potential prognostic factors in surgically treated renal cell carcinoma.

#### Materials and methods

Surgical specimens from 238 consecutive patients who underwent radical or partial surgery between 1990 and 2006 were retrospectively evaluated. The series included clinically localized or metastatic renal cell carcinoma (pT1-4; N0-1; M0-1). Disease-free and cancer-specific survival assessments were the end points with median follow-up of 75 months (range 1-189 months). The studied variables included: age, sex, tumor size, TNM 2010 classification, Fuhrman grade, histological subtype and microvascular tumor invasion.

#### Results

Microvascular tumor invasion was observed in 79 patients (33.2%) and was significantly associated with age ( $p=0.010$ ), tumor size ( $p=0.000$ ), Fuhrman grade ( $p=0.000$ ), pT stage 2010 ( $p=0.000$ ), N stage 2010 ( $p=0.000$ ) and M stage 2010 ( $p=0.000$ ). Multivariate analyses determined that sex, Fuhrman grade, pT stage 2010 and histological subtype were independent prognostic factors of disease-free survival, while sex, Fuhrman grade, pT stage 2010, M stage 2010, histological subtype and microvascular invasion were prognostic factors for cancer-specific survival.

#### Conclusions

Our study shows that microvascular tumor invasion is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma.

Suggested Reviewers:

Opposed Reviewers:

**Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales.**

Beatriz Santiago-Agredano<sup>1</sup>, José Álvarez-Kindelán<sup>1</sup>, Pilar Font-Ugalde<sup>2</sup>, Ana Blanca-Pedregosa<sup>1</sup>, Antonio López-Beltrán<sup>3</sup>, María José Requena-Tapia<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Urología. Unidad de Gestión Clínica de Urología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Córdoba. IMIBIC. España.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Córdoba. España.

1  
2  
3 **Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en**  
4 **el carcinoma de células renales.**

5  
6 **Objetivos**

7  
8  
9  
10 Evaluar el significado de la invasión microvascular y de otras variables  
11  
12 clinicopatológicas como factores pronósticos en la supervivencia libre de progresión y  
13  
14 supervivencia cáncer específica de pacientes con carcinoma renal tras cirugía.  
15  
16

17  
18  
19 **Material y Métodos**

20  
21  
22 Se realizó un estudio analítico retrospectivo sobre 238 pacientes consecutivos con  
23  
24 carcinoma renal sometidos a nefrectomía entre 1990 y 2006, incluyendo tanto casos  
25  
26 de enfermedad localizada como aquéllos con afectación locorregional o con  
27  
28 enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico (pT1-4; N0-1; M0-  
29  
30 1). Se evaluó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia cáncer específica  
31  
32 tras un seguimiento medio de 75 meses (rango 1-189). Las variables analizadas fueron  
33  
34 edad, sexo, tamaño tumoral, clasificación TNM 2010, gradación nuclear, subtipo  
35  
36 histológico e invasión microvascular.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

45 **Resultados**

46  
47  
48 Se evidenció existencia de invasión microvascular en 79 casos (33,2%). La presencia de  
49  
50 invasión microvascular tumoral en el estudio histológico se asoció estadísticamente  
51  
52 con la edad ( $p=0,010$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el  
53  
54 estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ) y el estadio M 2010 ( $p=0,000$ ).  
55  
56

57  
58 En el análisis múltiple las variables que finalmente se mostraron como factores  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 predictores de supervivencia libre de progresión fueron el sexo, el grado de Fuhrman,  
2 el estadio pT y el tipo histológico, mientras que lo fueron para supervivencia cáncer  
3 específica el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT 2010, el estadio M 2010, el tipo  
4 histológico y la invasión microvascular.  
5  
6  
7  
8  
9

### 10 **Conclusiones**

11 Los resultados de nuestro estudio muestran que la invasión microvascular es un factor  
12 predictor de supervivencia cáncer específica en pacientes con carcinoma renal.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

### 23 **Palabras clave**

24 Carcinoma renal, factor pronóstico, invasión microvascular, supervivencia.  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

### 35 **Objective**

36 To assess microvascular tumor invasion and others histological parameters as potential  
37 prognostic factors in surgically treated renal cell carcinoma.  
38  
39  
40  
41  
42

### 43 **Materials and methods**

44 Surgical specimens from 238 consecutive patients who underwent radical or partial  
45 surgery between 1990 and 2006 were retrospectively evaluated. The series included  
46 clinically localized or metastatic renal cell carcinoma (pT1-4; N0-1; M0-1). Disease-free  
47 and cancer-specific survival assessments were the end points with median follow-up of  
48 75 months (range 1-189 months). The studied variables included: age, sex, tumor size,  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

TNM 2010 classification, Fuhrman grade, histological subtype and microvascular tumor invasion.

### **Results**

Microvascular tumor invasion was observed in 79 patients (33,2%) and was significantly associated with age ( $p=0,010$ ), tumor size ( $p=0,000$ ), Fuhrman grade ( $p=0,000$ ), pT stage 2010 ( $p=0,000$ ), N stage 2010 ( $p=0,000$ ) and M stage 2010 ( $p=0,000$ ). Multivariate analyses determined that sex, Fuhrman grade, pT stage 2010 and histological subtype were independent prognostic factors of disease-free survival, while sex, Fuhrman grade, pT stage 2010, M stage 2010, histological subtype and microvascular invasion were prognostic factors for cancer-specific survival.

### **Conclusions**

Our study shows that microvascular tumor invasion is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma.

### **Key words**

Renal cell carcinoma; prognostic factor; microscopic vascular invasión; survival.

## **INTRODUCCION**

A lo largo de los últimos años, el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) ha sufrido una importante evolución, y su histopatología ha ganado importancia en la identificación de factores pronósticos correlacionados con la progresión y la supervivencia tras la cirugía. Factores pronósticos como el estadio, el grado, el subtipo

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

histológico o la presencia de diferenciación sarcomatoide han sido evaluados de forma amplia y son empleados para determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Así, el sistema de estadificación del CCR utiliza hallazgos patológicos tales como el tamaño tumoral, el estado de los ganglios regionales y la presencia o ausencia de metástasis (TNM). Mientras que la invasión macroscópica vascular en la vena renal y/o vena cava está bien establecida como factor pronóstico en el CCR, la significación de la invasión microvascular tumoral (IMV) en la identificación de pacientes con formas biológicas más agresivas de CCR no está claramente definida. La IMV es un factor de riesgo con significado pronóstico establecido en diversas neoplasias de origen urológico, como el carcinoma testicular o el carcinoma de urotelio<sup>1,2</sup>. Sin embargo, su implicación pronóstica en la identificación de pacientes con formas biológicas más agresivas de CCR aún no ha sido definida de forma clara. La IMV ha sido definida como la invasión de células neoplásicas en vasos microscópicos o la existencia de trombos tumorales en vasos microscópicos intratumorales<sup>3</sup> Diversos estudios han evaluado la correlación existente entre la IMV y la supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>3-8</sup>, la supervivencia cáncer específica (SCE)<sup>4,9-11</sup> y la supervivencia global (SG)<sup>10</sup>, estableciéndola como factor pronóstico en el CCR localizado. No obstante, existen estudios con resultados controvertidos que hacen discutible el papel de la IMV como factor pronóstico en el CCR.

En el presente estudio analizamos el valor pronóstico de la IMV en la SLP y la SCE incluyendo los diferentes subtipos histológicos de carcinoma renal y evaluando tanto pacientes con CCR localizado como aquéllos con afectación ganglionar o metastásica a distancia en el momento del diagnóstico (pT1-4; N0-1; M0-1).

## MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio analítico retrospectivo en el que hemos revisado el archivo patológico de todos los tumores renales intervenidos mediante nefrectomía durante el periodo comprendido entre Enero de 1990 y Diciembre de 2006 por el Servicio de Urología del Hospital Universitario "Reina Sofía" de Córdoba. El análisis de seguimiento fue realizado en Diciembre de 2010 con un periodo de observación que osciló entre 4 y 20 años.

Se incluyeron en el estudio todos los casos de tumor renal, tanto de enfermedad localizada como aquéllos con afectación locorregional o con enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico. Todos los casos fueron sometidos a nefrectomía radical o parcial, tanto para enfermedad unilateral como bilateral. El número total de casos seleccionados para el estudio fue de 238 pacientes consecutivos. Se realizó cirugía mediante nefrectomía radical versus nefrectomía parcial en función del estadio clínico tumoral así como las condiciones anatómicas y funcionales con relación al riñón contralateral individualizadas para cada paciente.

Todas las muestras histopatológicas fueron revisadas por el mismo patólogo (Dr. López Beltrán) sin conocimiento de la evolución clínica de la enfermedad en ningún caso. Se evaluaron datos clínicos e histopatológicos incluyendo edad, sexo, tamaño tumoral, clasificación TNM 2010, gradación nuclear según el sistema de clasificación de Fuhrman (grado 1, 2, 3 y 4)<sup>12</sup>, y subtipo histológico de acuerdo con la clasificación histopatológica de la OMS<sup>13</sup>. La IMV fue definida como la invasión de células neoplásicas en vasos microscópicos o la existencia de trombos tumorales en vasos microscópicos intratumorales.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Se definió el seguimiento total como el número de meses transcurrido desde la cirugía renal hasta la fecha de la última revisión del paciente en consulta. Se definió la progresión tumoral como el desarrollo de un tumor nuevo en un paciente tras cirugía, matizando el tipo de progresión en local o metastásica. Se definió la SCE como el periodo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables calculando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y media aritmética, valor mínimo y máximo, para las cuantitativas. En el análisis bivalente se empleó la Prueba Chi-Cuadrado y el test de Fisher. Posteriormente tomando como variables principales el tiempo libre de progresión (meses) y el tiempo de supervivencia por muerte cáncer específico (meses) se realizaron análisis de supervivencia relacionando ambas variables con el resto de variables mediante el método no paramétrico de Kaplan y Meier (test log Rank). Mediante las tablas de supervivencia se calcularon los porcentajes de pacientes libres de evento, al año, 5 y 10 años. Así mismo se llevaron los oportunos análisis de regresión cox univariantes y múltiples con el fin de evaluar y cuantificar la asociación de dichas variables principales con el resto de variables, mediante el cálculo de *hazard ratio* y su intervalo de confianza al 95% de seguridad.

Se utilizó el test de FINNER para corregir el valor de “p” en las comparaciones múltiples.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos aquellos con una  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 19.0.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 238 pacientes sometidos a cirugía por tumor renal en el periodo de tiempo a estudio. La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía fue de  $62,1 \pm 12,5$  años con un rango comprendido entre 30 y 84 años. El grupo de edad más frecuente fue el de los mayores de 60 años, que representa el 58,4% del total. De la cohorte de pacientes, 141 (59.2%) eran varones con una proporción hombre/mujer 1.4/1. El tamaño medio tumoral fue de  $7,23 \pm 3,5$  cm, con un rango que osciló entre 1 y 19cm. Predominó el CCR de tipo células claras con 173 de los 238 pacientes (72,7%). Menor porcentaje de otros subtipos histológicos entre los que incluimos carcinoma renal papilar con un 15,5% (tipo I, tipo II y mixto) y un 11,8% de carcinoma renal cromóforo. La mayor parte de los pacientes presentaron gradación tumoral II y III, con menor porcentaje de pacientes con grado de Fuhrman I o IV. De los 238 pacientes, 110 (46,2%) presentaron un estadio pT1, 56 (23,5%) pacientes presentaron un estadio pT2, 59 (24,8%) un estadio pT3 y 13 pacientes (5,5%) presentaron un estadio pT4. Respecto a la afectación ganglionar y metastásica a distancia, 211 pacientes (88,7%) no presentaron extensión linfática y había afectación metastásica a distancia en el momento del diagnóstico en 25 de los 238pacientes (10,5%). Se evidenció existencia de IMV en 79 casos (33,2%) (Tabla 1).

La presencia de IMV tumoral en el estudio histológico se asoció estadísticamente con la edad ( $p=0,010$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ) y el estadio M 2010 ( $p=0,000$ ), no encontrándose dicha relación con el sexo ni el tipo histológico (Tabla 2).

#### *SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN*

De los 238 pacientes incluidos en el estudio se excluyeron 25 pacientes que presentaron metástasis a distancia en el diagnóstico inicial para la evaluación de la SLP.

Los factores clínico-patológicos estudiados que se asociaron significativamente en el estudio univariante con la SLP fueron el sexo ( $p=0,026$ ), el tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), el grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), el estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), el estadio N 2010 ( $p=0,000$ ), el tipo histológico ( $p=0,013$ ), así como nuestro factor principal de estudio, la IMV ( $p=0,000$ ) (Tabla 3).

En el análisis múltiple las variables que finalmente se mostraron como factores predictores de SLP fueron el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT y el tipo histológico (Tabla 4).

#### *SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA*

Las variables que alcanzaron significación estadística en los análisis univariantes entre SCE y los diferentes parámetros a estudio fueron las siguientes: edad ( $p=0,030$ ), sexo ( $p=0,024$ ), tamaño tumoral ( $p=0,000$ ), grado de Fuhrman ( $p=0,000$ ), estadio pT 2010 ( $p=0,000$ ), estadio N 2010 ( $p=0,000$ ), estadio M 2010 ( $p=0,000$ ) e IVM ( $p=0,000$ ) (Tabla 5).

Con relación a la SCE las variables que resultaron ser factores predictores de la misma en el análisis múltiple fueron el sexo, el grado de Fuhrman, el estadio pT 2010, el estadio M 2010, el tipo histológico y la IMV (Tabla 6).

## DISCUSIÓN

1  
2  
3 Son diversos los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de pacientes  
4  
5 con CCR que han sido evaluados ampliamente en la literatura. La identificación de  
6  
7 estos factores predictores es esencial en la selección de aquéllos pacientes con mayor  
8  
9 riesgo de recidiva tumoral tras la cirugía. El papel de la IMV en la supervivencia de  
10  
11 pacientes con CCR es aún controvertido. Mientras que la implicación pronóstica de la  
12  
13 IMV en el CCR localizado no metastásico ha sido ampliamente estudiada, su evaluación  
14  
15 en pacientes con CCR que presentan afectación ganglionar o metástasis a distancia al  
16  
17 diagnóstico es limitada, y este dato sería de crucial importancia dado que la progresión  
18  
19 sistémica del CCR depende en gran medida del acceso del tumor a la  
20  
21 microvasculatura<sup>8</sup>.  
22  
23  
24  
25  
26  
27

28  
29 En el presente estudio evaluamos 238 pacientes con CCR tanto localizados como  
30  
31 metastásicos estableciendo la relación de la IMV con otros hallazgos clinicopatológicos  
32  
33 así como su papel en la SLP y la SCE. Los pacientes con IMV se presentaron con mayor  
34  
35 edad, en su mayoría varones, alto grado de Fuhrman, estadio pT avanzado y con mayor  
36  
37 frecuencia tenían afectación ganglionar o metástasis distantes. El análisis de regresión  
38  
39 univariado y multivariado ha demostrado que la IMV es factor pronóstico  
40  
41 independiente para la SCE, no así para la SLP, pero en el conjunto de todos los CCR  
42  
43 localizados y metastásicos, a diferencia de la mayoría de estudios previos realizados  
44  
45 sobre series de pacientes no metastásicos.  
46  
47  
48  
49  
50  
51

52  
53 Numerosos estudios han demostrado que la IMV es uno de los factores de riesgo más  
54  
55 importantes relacionados con la SCE<sup>4,9-11</sup>. Dall'Oglio y cols. demuestran en una serie de  
56  
57 230 pacientes que la IMV es factor independiente de progresión y el factor más  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

importante en la SCE, datos concordantes con nuestro estudio y con un tamaño muestral similar, y que coincide con los datos de Lang y cols. en términos de SCE pero no de SLP. Igualmente Goncalves sobre 95 pacientes estima que la IMV es uno de los factores pronóstico más importantes en la SCE.

Otros estudios, sin embargo, encuentran mayor correlación entre la IMV y la SLP, dato que sólo es significativo en el estudio univariado de nuestra serie, pero que no alcanza la significación estadística en el análisis multivariado a pesar del largo periodo de seguimiento. Ya Van Poppel y cols en 1997 establece la IMV como el factor pronóstico más importante para SLP en CCR localizado, datos que se apoyan en resultados de otras series<sup>5-7</sup>. Sorbellini y cols. evalúan una amplia serie de 883 pacientes encontrando como únicas variables independientes para la SLP la IMV y el grado de Furhman.

En contrapartida diversos trabajos no han encontrado relación significativa entre la IMV y la supervivencia<sup>14,15</sup>. Aunque Sevine no encontró significación estadística para la IMV en el análisis multivariado, esta variable sí adquirió relevancia cuando se la consideró junto con el grado, dato que corrobora Dall'Oglio que consigue aumentar notablemente la capacidad de predecir el comportamiento biológico del CCR asociando las variables grado, tamaño e IMV. Nuestro estudio comparte estos datos respecto a la SCE donde el grado y el estadio pT suponen el mayor riesgo relativo (grado IV: RR 6,89; estadio pT4: RR 18,229) mientras que la IMV tiene un RR de 2,019 similar a la presencia de metástasis (RR 2,83).

Hay que considerar que la mayoría de estudios previos sobre IMV en CCR se han desarrollado sobre tamaños muestrales con frecuencia pequeños, y con periodos de

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

seguimiento relativamente cortos. Igualmente la mayoría de ellos han estudiado pacientes seleccionados sin afectación locorregional ni metástasis a distancia, siendo nuestro estudio original en cuanto a la inclusión de todos los pacientes con enfermedad localizada o metastásica, y estratificando a los pacientes de acuerdo al subtipo histológico.

Disponemos de dos estudios que comprenden una serie más amplia de pacientes a estudio. El primero de ellos es el de Katz y cols. en el que se evalúa el efecto de la IMV sobre la SLP, SCE y SG en una serie de 841 pacientes. Mientras que el análisis univariante demostró que la IMV estaba fuertemente asociada con una disminución de las tasas de SLP, SCE y SG ( $p < 0.0001$ ), en el análisis multivariado la IMV no alcanzó la significación estadística para ninguna de ellas, por lo que no actúa como una variable pronóstica independiente en pacientes con carcinoma renal localizado<sup>16</sup>. El segundo estudio es el llevado a cabo por Kroeger y cols., un estudio multicéntrico con una serie de 2596 pacientes (475 con invasión microvascular) para evaluar el valor pronóstico de la IMV en relación a la SLP y la SCE, encontrando una correlación significativa e independiente entre IMV y SLP pero no como factor predictor independiente para la SCE<sup>3</sup>.

El presente estudio tiene algunas limitaciones al no ser capaces de demostrar el valor predictivo independiente de la IMV en la SLP, aunque estos resultados podrían cambiar con un seguimiento a más largo plazo. Tampoco se puede obviar la posibilidad del infradiagnóstico de la IMV debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, siendo posible que dicho diagnóstico pudiera ser estimado de forma más exacta en un estudio prospectivo. Además, los CCR “no células claras” comprenden varios subtipos

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

histológicos con un comportamiento biológico heterogéneo, y debido a su pequeño número, las conclusiones basadas en nuestros hallazgos deben ser consideradas con precaución en este tipo de tumores.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Heidenreich, A., I.A. Sesterhenn, and J.W. Moul. Prognostic risk factors in low stage testicular germ cell tumors: unanswered questions regarding clinically useful prognosticators for extratesticular disease. *Cancer*, 1997. 79(9): p. 1641-5; discussion 1646.
2. Novara, G., Matsumoto K., Kassouf W., Walton T., Fritsche H., Bastian P., et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol*, 2010. 57(6): p. 1064-71.
3. Kroeger, N., Rampersaud E., Patard J., Klatte T., Birkhäuser F., Shariat S., et al. Prognostic value of microvascular invasion in predicting the cancer specific survival and risk of metastatic disease in renal cell carcinoma: a multicenter investigation. *J Urol*, 2012. 187(2): p. 418-23.
4. Dall'Oglio, M.F., Antunes A., Sarkis A., Crippa A., Leite KR., Lucon A., Srougi. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int*, 2007. 100(3): p. 552-5.
5. Griffiths, D., Verghese A., Golash A., Kynaston HG., Matthews PN., Hart A., Court JB. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2002. 90(1): p. 26-31.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

6. Madbouly, K., Al-Qahtani SM., Ghazwani Y., Al-Shaibani S., Mansi M. Microvascular tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma, in *Urology*. 2007. p. 670-4.
7. Sorbellini, M., Kattan M., Snyder M., Reuter V., Motzer R., Goetzl M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173(1): p. 48-51.
8. Van Poppel, H., Hans V., Dristien B., Veerle M., Hans G., Darin H., et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 1997. 158(1): p. 45-9.
9. Goncalves, P.D., Srougi M., Dall'Oglio M., Leite K., Ortiz V., Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic
10. 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. 46(3): p. 331-5.
11. Yildiz, E., Gokce G., Kilicarslan H., Ayan S., Goze OF., Gultekin E. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2004. 93(7): p. 1087-93.
12. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982. 6(7): p. 655-63.
13. Lopez-Beltran, A., Scarpelli M., Montironi R., Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol*, 2006. 49(5): p. 798-805.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

14. Sevinc, M., Kirkali Z., Yörükoğlu K., Mungan U., Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2000. 38(6): p. 728-33.
15. Ishimura, T., Sakai I., Hara I., Eto H., Miyake H. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. *Int J Urol*, 2004. 11(5): p. 264-8.
16. Katz, M.D., Serrano MF., Humphrey P., Grubb R., Skolarus T., Gao F., Kibel AS. The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection. *Urol Oncol*, 2011. 29(6): p. 738-44.

**Tabla 1. Características clínicas y patológicas de los pacientes**

<b>Variable (n = 238)</b>	<b>Media (±SD)</b>	<b>Rango</b>
<b>Edad (años)</b>	62,1 (± 12,5)	30-84
<b>Tamaño Tumoral (cm)</b>	7,23 (± 3,5)	1-19
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Grupos de edad</b>		
≤ 40	16	6,7
41-50	41	17,2
51-60	42	17,6
> 60	139	58,4
<b>Sexo</b>		
Varón	141	59,2
Mujer	97	40,8
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>		
≤4	56	23,5
5-6	66	27,7
7-10	81	34
>10	35	14,7
<b>Grado de Fuhrman</b>		
I	17	7,1
II	96	40,3
III	84	35,3
IV	41	17,2
<b>Estadio pT 2010</b>		
T1	110	46,2
T2	56	23,5
T3	59	24,8
T4	13	5,5
<b>Estadio N 2010</b>		
N0	211	88,7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

N1	27	11,3
<b>Estadio M 2010</b>		
M0	213	89,5
M1	25	10,5
<b>Tipo Histológico</b>		
Células Claras	173	72,7
Papilar	37	15,5
Cromóforo	28	11,8
<b>Invasión Microvascular</b>		
No	159	66,8
Si	79	33,2

---

**Tabla 2. Características clinicopatológicas según IMV**

Variable (n = 238)	Invasión Microvascular n (%)		Valor P ( $\chi^2$ )
	Negativa	Positiva	
<b>Grupos de edad</b>			
≤ 40	13 (81,3)	3 (18,8)	<b>0,010</b>
41-50	21 (51,2)	20 (48,8)	
51-60	35 (83,3)	7 (16,7)	
> 60	90 (64,7)	49 (35,3)	
<b>Sexo</b>			
Varón	94 (66,7)	47 (33,3)	0,956
Mujer	65 (67)	32 (33)	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>			
≤4	49 (87,5)	7 (12,5)	<b>0,000</b>
5-6	48 (72,7)	18 (27,3)	
7-10	50 (61,7)	31 (38,3)	
>10	12 (34,3)	23 (65,7)	
<b>Grado de Fuhrman</b>			
I	17 (100)	0 (0)	<b>0,000</b>
II	81 (84,4)	15 (15,6)	
III	54 (64,3)	30 (35,7)	
IV	7 (17,1)	34 (82,9)	
<b>Estadio pT 2010</b>			
T1	95 (86,4)	15 (13,6)	<b>0,000</b>
T2	41 (73,2)	15 (26,8)	
T3	20 (33,9)	39 (66,1)	
T4	3 (23,1)	10 (76,9)	
<b>Estadio N 2010</b>			
N0	150 (71,1)	61 (28,9)	<b>0,000</b>
N1	9 (33,3)	18 (66,7)	
<b>Estadio M 2010</b>			

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

M0	151 (70,9)	62 (29,1)	<b>0,000</b>
M1	8 (32,0)	17 (68,0)	
<b>Tipo Histológico</b>			
Células Claras	114 (65,9)	59 (34,1)	0,176
Papilar	29 (78,4)	8 (21,6)	
Cromóforo	16 (57,1)	12 (42,9)	

Tabla 3. Tasas de supervivencia libre de progresión (Kaplan-Meier)

Variable (n = 213)	SLP (%)			Valor P (Test log-rank)
	1 año	5 años	10 años	
<b>Grupos de edad</b>				
≤ 40	100	93,3	84	0,132
41-50	84,8	72,1	72,1	
51-60	92,1	89,5	89,5	
> 60	87,6	74,3	72	
<b>Sexo</b>				
Varón	85,3	74,2	70,8	<b>0,026</b>
Mujer	94,1	84,1	84,1	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>				
≤4	100	98	95,8	<b>0,000</b>
5-6	95,2	90,1	87,8	
7-10	77,8	59,4	57,4	
>10	78,3	55,8	55,8	
<b>Grado Fuhrman</b>				
I	100	100	100	<b>0,000</b>
II	98,9	94,4	93	
III	83,5	68,7	64,9	
IV	58,5	27,2	0	
<b>Estadio pT 2010</b>				
T1	100	97	94,6	<b>0,000</b>
T2	94,2	78,8	76,2	
T3	66,8	39,2	39,2	
T4	0	0	0	
<b>Estadio N 2010</b>				
N0	92,8	82,1	80	<b>0,000</b>
N1	25,2	26,8	0	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

---

<b>Tipo Histológico</b>				
Células Claras	85,4	73,5	71,6	<b>0,013</b>
Papilar	96,6	96,6	96,6	
Cromóforo	96,3	84,7	80,3	
<b>Invasión Microvascular</b>				
No	94,5	89,6	86,9	<b>0,000</b>
Sí	67,9	49,2	49,2	

---

Tabla 4. Regresión de Cox para Supervivencia Libre de Progresión

Variable (n = 213)	An. Univariante RR (IC 95%)	Valor P	An. Multivariante RR (IC 95%)	Valor P
<b>Edad 41-50 años</b>	2,298	0,287		
(ref. <40años)	(20,496-10,641)			
<b>Edad 51-60 años</b>	0,812	0,810		
(ref. <40 años)	(0,149-4,434)			
<b>Edad &gt;60 años</b>	2,333	0,245		
(ref. <40 años)	(0,560-9,725)			
<b>Sexo</b>	<b>0,493</b>	<b>0,029</b>	<b>0,351</b>	<b>0,002</b>
(ref. hombre)	(0,261-0,931)		(0,182-0,676)	
<b>Tamaño Tumoral 5-6(cm)</b>	3,581	0,107		
(ref ≤4)	(0,760-16,864)			
<b>Tamaño Tumoral 7-10(cm)</b>	<b>14,217</b>	<b>0,000</b>		
(ref ≤4)	(3,384-59,739)			
<b>Tamaño Tumoral 10(cm)</b>	15,025	0,000		
(ref ≤4)	(3,289-68,649)			
<b>Grado Fuhrman III</b>	<b>7,884</b>	<b>0,000</b>	<b>5,309</b>	<b>0'001</b>
(ref. grado I-II)	(3,230-19,242)		(1,931-14,599)	
<b>Grado Fuhrman IV</b>	<b>23,508</b>	<b>0,000</b>	<b>11,260</b>	<b>0,000</b>
(ref. grado I-II)	(9,184-60,173)		(3,583-35,390)	
<b>Estadio pT2 2010</b>	<b>5,501</b>	<b>0,001</b>	<b>3,471</b>	<b>0,030</b>
(ref. estadio pT1)	(1,938-15,620)		(1,130-10,665)	
<b>Estadio pT3 2010</b>	<b>22,171</b>	<b>0,000</b>	<b>5,435</b>	<b>0,004</b>
(ref. estadio pT1)	(8,439-58,247)		(1,693-17,448)	
<b>Estadio pT4 2010</b>	<b>121,225</b>	<b>0,000</b>	<b>29,608</b>	<b>0,000</b>
(ref. estadio pT1)	(34,084-431,152)		(7,316-119,827)	
<b>Estadio N1 2010</b>	<b>10,354</b>	<b>0,000</b>		
(ref. N0)	(5,017-21,370)			

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

<b>Tipo Histológico Papilar</b>	<b>0,102</b>	<b>0,024</b>	<b>0,075</b>	<b>0,013</b>
(ref. células claras)	(0,014-0,739)		(0,010-0,573)	
<b>Tipo Histológico Cromóforo</b>	0,591	0,266	0,574	0,284
(ref. células claras)	(0,234-1,494)		(0,208-1,584)	
<b>Invasión Microvascular</b>	<b>5,526</b>	<b>0,000</b>		
(ref. no invasión)	(3,088-9,890)			

Tabla 5. Tasas de supervivencia cáncer específica (Kaplan-Meier)

Variable (n = 238)	SCE (%)			Valor P (Test log-rank)
	1 año	5 años	10 años	
<b>Grupos de edad</b>				
≤ 40	93,8	93,8	93,8	<b>0,030</b>
41-50	82,5	67	62,5	
51-60	95,2	88	85	
> 60	86,8	72,1	67,1	
<b>Sexo</b>				
Varón	86,3	71,3	65,5	<b>0,024</b>
Mujer	90,6	81,8	79,7	
<b>Tamaño Tumoral Grupos (cm)</b>				
≤4	100	96,2	96,2	<b>0,000</b>
5-6	92,4	89,3	86,9	
7-10	83,4	63,6	55	
>10	71,4	45,2	38,8	
<b>Grado Fuhrman</b>				
I	100	100	100	<b>0,000</b>
II	97,9	95,8	95,8	
III	90,2	69,6	58,6	
IV	55,1	28,1	23,4	
<b>Estadio pT 2010</b>				
T1	100	98,1	96,8	<b>0,000</b>
T2	96,4	83,7	78	
T3	66,3	40,9	26,8	
T4	46,2	0	0	
<b>Estadio N 2010</b>				

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

---

N0	93,2	84,2	80	<b>0,000</b>
N1	48,1	9,3	0	
<b>Estadio M 2010</b>				
M0	93,3	83,8	79,7	
M1	44	8	0	
<b>Tipo Histológico</b>				
Células Claras	86,6	72,5	68,3	0,233
Papilar	89	80,5	80,5	
Cromóforo	96,2	88,5	79,1	
<b>Invasión Venosa Microscópica</b>				
No	96,2	91,6	87,7	<b>0,000</b>
Sí	71,8	43,1	36,7	

---

Tabla 6. Regresión de Cox para supervivencia cáncer específica

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Variable (n = 238)	An. Univariante RR (IC 95%)	Valor P	An. Multivariante RR (IC 95%)	Valor P
Edad 41-50 años (ref. <40años)	6,502 (0,855-49,460)	0,071		
Edad 51-60 años (ref. <40 años)	2,309 (0,278-19,176)	0,439		
Edad >60 años (ref. <40 años)	5,672 (0,780-41,225)	0,086		
Sexo (ref. hombre)	0,540 (0,312-0,932)	0,027	0,491 (0,276-0,873)	0,016
Tamaño Tumoral 5-6(cm) (ref ≤4)	3,991 (0,862-18,473)	0,077		
Tamaño Tumoral 7-10(cm) (ref ≤4)	13,943 (3,339-58,227)	0,000		
Tamaño Tumoral 10(cm) (ref ≤4)	22,738 (5,306-97,437)	0,000		
Grado Fuhrman III (ref. grado I-II)	12,717 (4,476-36,135)	0,000	4,161 (1,360-12,731)	0,012
Grado Fuhrman IV (ref. grado I-II)	39,902 (13,939-114,226)	0,000	6,896 (2,156-22,050)	0,001
Estadio pT2 2010 (ref. estadio pT1)	7,703 (2,149-27,618)	0,002	3,161 (0,835-11,969)	0,090
Estadio pT3 2010 (ref. estadio pT1)	42,992 (13,142-140-645)	0,000	11,801 (3,298-42,221)	0,000
Estadio pT4 2010 (ref. estadio pT1)	116,986 (32,493-421-188)	0,000	18,229 (4,362-76,181)	0,000
Estadio N1 2010	11,001	0,000		

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

<b>(ref. N0)</b>	<b>(6,464-18,722)</b>			
<b>Estadio M1 2010</b>	<b>12,397</b>	<b>0,000</b>	<b>2,835</b>	<b>0,000</b>
<b>(ref. M0)</b>	<b>(7,271-21,139)</b>		<b>(1,610-4,995)</b>	
<b>Tipo Histológico Papilar</b>	<b>0,625</b>	<b>0,243</b>		
<b>(ref. células claras)</b>	<b>(0,284-1,377)</b>			
<b>Tipo Histológico Cromóforo</b>	<b>0,538</b>	<b>0,187</b>		
<b>(ref. células claras)</b>	<b>(0,215-1,349)</b>			
<b>Invasión Microvascular</b>	<b>7,347</b>	<b>0,000</b>	<b>2,019</b>	<b>0,024</b>
<b>(ref. no invasión)</b>	<b>(4,234-12,746)</b>		<b>(1,098-3,713)</b>	

