

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
APORTACIÓN A LA SUPERVIVENCIA DE LOS
TRATAMIENTOS MÉDICOS COADYUVANTES EN
EL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS
DESPUÉS DE LA NEFRECTOMÍA RADICAL**

D^a. Marta Bargues Balanzá

TESIS DOCTORAL

Julio de 2018

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la aportación a la supervivencia de los tratamientos médicos coadyuvantes en el cáncer renal de células claras después de la nefrectomía radical”, realizada por D^a. Marta Bargues Balanzá, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 31 de Julio de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y LA DRA. Dª. BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA DEL CURSO DE FORMACIÓN ESPECÍFICA DE SUELO PELVIANO DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, URÓLOGA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (TENERIFE).

CERTIFICAN:

Que Dª. Marta Bargues Balanzá ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la aportación a la supervivencia de los tratamientos médicos coadyuvantes en el cáncer renal de células claras después de la nefrectomía radical”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 31 de julio de 2018.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M.Fernanda Lorenzo Gómez Fdo. Prof. Dra. Dña. Bárbara Y. Padilla Fernández

A mis padres y abuelos que me enseñaron el valor de la constancia, que me ha llevado a conseguir cada una de mis metas.

'Las raíces de la educación son amargas, pero sus frutos son dulces'

Aristóteles.

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directoras, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez y la Dra. Bárbara Padilla Fernández, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

Al Dr. D. Ángel Gil, por su inestimable apoyo, comprensión e infinita paciencia, que ha hecho realidad, en la sombra más eficaz posible, el desarrollo de esta tesis.

A mi 'familia' de Reus, compañeros de carrera y de residencia con los que aprendí que existe una familia que se escoge y que desde el primer momento me ofrecieron su apoyo, cariño y colaboración sin ningún interés. Personas en las cuales hoy en día a pesar de que nuestros caminos se separaron hace tiempo, y vivimos en ciudades diferentes, han continuado a mi lado. A Gema, Roque, Juanjo, Miquel, Inma, Blanca y Laura.

En especial a Gema y Roque por ser las personas que han compartido el mayor tiempo a mi lado desde el inicio de la tesis, porque en su compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

A mis 'Vigones', María y Xenia, por ser mi familia en Logroño, por hacerme sentir cómo en casa, por aceptarme a pesar de mis manías y errores y por el apoyo

incondicional que me ofrecéis de forma constante: ‘coRs’, compañeras de piso y amigas sin vosotras esto no hubiera sido posible.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital San Pedro con los que he compartido mis primeros años de profesión, en especial a los residentes por ser compañeros incansables de fatigas.

Un agradecimiento especial al Dr. Cabezudo por la colaboración, paciencia y apoyo que me ha ofrecido durante mi residencia y la elaboración de la tesis. Por los momentos en los más que un profesor se comportó como un amigo y por enseñarme que *tempus fugit*.

Al Dr. Silva, gran cirujano y amigo, por su generosidad y por ser una de las personas de referencia durante mi formación. Sus consejos han sido de gran valor para mí tanto en la vida profesional como personal.

Al Dr. Fernández por brindarme su ayuda cuando más lo necesitaba y por ser una persona con la que puedo contar siempre.

Al equipo de Enfermería de Urología en especial a mis ‘mamis postizas’, Maite y Nieves, gracias por enseñarme y apoyarme en todo momento.

A los pacientes, que cada día suponen un estímulo para continuar trabajando en encontrar mejores y más eficaces soluciones y tratamientos para sus dolencias.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

Y por supuesto, el agradecimientos más profundo y sentido es para mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa. A mis padres, Enrique y Amparo, por su ejemplo de lucha y honestidad. A mis abuelos, Enrique, María, Manolo y Pepita, por su tenacidad y superación gracias a ellos soy cómo soy. A mi hermana Laura, por su paciencia y generosidad. A mis tíos, Manolo

y María Luisa, por ser un ejemplo de capacidad e inteligencia. Porque a pesar de la distancia, su ánimo, apoyo y alegría han sido ingredientes incondicionales para poder continuar adelante en todo momento.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral, con sus altos y bajos. Gracias a todos aquellos que habéis colaborado en mi formación y en este trabajo; por supuesto, también es vuestro.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	24
1. Carcinoma de células claras	24
1.1. Historia	24
1.2. Definición	35
1.2.1. Epidemiología	35
1.2.2. Etiología	37
1.2.3. Diagnóstico	42
1.2.4. Clasificación y estadiaje	46
1.2.5. Anatomía patológica	51
1.2.6. Pronostico	63
1.2.6.1. Normogramas	74
1.2.7. Seguimiento	79
2. Tratamiento	81
2.1. Tratamiento quirúrgico	82
2.2. Tratamiento médico	86
2.2.1. Quimioterapia	86
2.2.1.1. Quimiorresistencia	87
2.2.1.1.1. Glucoproteína P	
2.2.1.1.2. Mecanismo de oxido-reducción mediado por Glutación	92
2.2.2. Inmunoterapia	104
2.2.3. Antiangiogénicos	113
2.2.3.1. Angiogénesis	114
2.2.3.2. Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	122
2.2.3.3. Inhibidores de la vía mTOR	130
2.2.4. Radioterapia	137
2.2.4.1. Radiorresistencia	137
2.2.4.2. Radioterapia estereotáxica	140

2.2.4.3. Radioterapia intraoperatoria	144
2.2.4.4. Radioterapia metabólica	149
2.2.4.5. Radioterapia holocraneal	149
2.2.5. Radiofrecuencia	152
2.2.6. Crioterapia	166

II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO **177**

1.Hipótesis.	177
2.Objetivos del estudio.	177

III.MATERIAL Y MÉTODO **181**

1.Generalidades	182
2.Instalaciones	182
3.Método	183
3.1.Selección muestral	183
3.2.Diseño del estudio	183
3.3.Grupos de estudio	183
3.4.Variables estudiadas	184
4.Consentimientos informados	192
5.Análisis estadístico	192
6.Conflicto de intereses	192

IV.RESULTADOS

1.Generalidades	195
2.Edad.	195
2.01.Edad en grupo General (GG).	195
2.02.Edad en grupo General (GB) y subgrupos.	197
2.03.Relación de la supervivencia con la edad	199
3.Sexo.	202
3.01. Sexo en el grupo general.	202
3.02. Sexo en GB y subgrupos.	203

3.03.Distribución de edad en el sexo en GB y subgrupos	205
4.Índice de Masa Corporal (IMC).	211
4.01. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo general (GG).	211
4.02. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo (GB) y subgrupos.	213
5.Escala ASA.	215
5.01.Escala ASA en grupo general (GG).	215
5.02.Correlación Escala ASA y edad en grupo GG y subgrupos Furhman	218
5.03.CorrelaciónEscala ASA y edad en GA y subgrupos Furhman.	223
5.04.Escala ASA en GB y subgrupos.	227
5.05.CorrelaciónEscala ASA y edad en GB y subgrupos Furhman.	234
6.Diagnósticos secundarios.	237
6.01. Diagnósticos secundarios en el grupo general.	237
6.02. Diagnósticos secundarios en GB y subgrupos.	239
7.Antecedentes quirúrgicos.	250
7.01. Antecedentes quirúrgicos en el grupo general y subgrupos GA y GB.	250
7.02. Antecedentes quirúrgicos en el GB y subgrupos	251
8.Tratamientos concomitantes.	257
8.01. Tratamientos concomitantes en el grupo general y subgrupos GA y GB.	257
8.02. Tratamientos concomitantes en GB y subgrupos.	260
9.Síntomas de inicio.	268
9.01.Síntomas de inicio en el grupo general.	268
9.02.Síntomas de inicio en GB y subgrupos.	271
10.Diámetro del tumor (cm).	284
10.01. Diámetro del tumor (cm) en grupo grupo general.	284
10.02. Diámetro del tumor (cm) en grupo GB y subgrupos.	286
10.03. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GG y subgrupos Furhman.	289
10.04. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GA y Furhman.	293

10.05. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GB y Furhman.	297
10.06. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GG y subgrupos Furhman.	301
10.07. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GA y subgrupos Furhman.	305
10.08. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GB y subgrupos Furhman.	309
11. Estadio p TNM.	312
11.01. Estadio TNM en grupo general (GG).	312
11.02. Correlación Estadio pTNM y edad en grupo general (GG) y subgrupos Furhman.	314
11.03. Correlación Estadio pTNM y edad en GA y subgrupos Furhman.	319
11.04. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GG y subgrupos Furhman.	323
11.05. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GA y subgrupos Furhman.	328
11.06. Estadio TNM en GB y subgrupos	332
11.07. Correlación Estadio pTNM y edad en GB y subgrupos Furhman	341
11.08. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GB y subgrupos Furhman.	345
12. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos.	349
12.01. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general.	349
12.02. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos en GB y subgrupos.	354
12.03.01. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB1.	367
12.03.02. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB2.	377

12.03.03. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB3.	387
12.03.04. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB4.	397
12.03.05. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB5.	407
12.03.06. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB6	415
12.03.06.01. -Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B6	415
12.03.06.02. -Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B6	418
13. Tiempo de control evolutivo (meses).	422
13.01. Tiempo de control evolutivo (meses) en grupo general (GG).	422
13.02. Tiempo de control evolutivo (meses) en grupo (GB) y subgrupos.	424
14. Evolución oncológica.	428
14.01. Evolución oncológica en el grupo general.	428
14.02. Evolución oncológica en el GB y subgrupos.	429
15. Mortalidad.	436
15.01. Mortalidad en el grupo general.	436
15.02. Mortalidad en el GB y subgrupos.	437
15.03. Curvas de supervivencia.	443
15.03.01. Curvas de supervivencia en GA y en GB.	443
15.03.02. Curvas de supervivencia en los subgrupos de GB.	445
16. Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante.	452
16.01. Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el grupo general.	452
16.02. Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el GB y subgrupos.	455
17. Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía.	468
17.01. Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el GB y subgrupos.	468

V.DISCUSIÓN	475
VI.CONCLUSIONES	494
VII.ANEXOS	500
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	502
Anexo 2. Leyenda de figuras	511
Anexo 3. Leyenda de tablas	530
Anexo 4. Cuadernos de recogida de datos	
VIII.BIBLIOGRAFÍA	540

I.INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Cáncer renal de células claras

1.1. Historia

La introducción de la nefrectomía y otras intervenciones quirúrgicas posteriores en las enfermedades renales proporcionó la información clínica y el conocimiento histopatológico que forman la base de los conceptos actuales acerca de los tumores renales (NOVICK, CAMPBELL et al. 2003).

La primera nefrectomía descrita por vía lumbar subcostal fue realizada por el profesor de cirugía de Heidelberg, Gustav Simons en 1869 en una paciente de 46 años que presentaba fistula uretero-vaginal y uretero-cutánea secundaria a una cirugía

ginecológica (Pérez Albacete, Tornero Ruiz et al. 2008). En 1871 realizó la segunda intervención en una paciente diagnosticada de calculosis renal complicada, que falleció en el postoperatorio tardío de un cuadro séptico (Maganto Pavón and Ramos 2000). Los resultados de las primeras nefrectomías no fueron buenos y los pacientes morían en el postoperatorio de peritonitis y shock.

Poco a poco, tras la divulgación de la técnica por Simons, comienzan a describirse en las publicaciones periódicas de la época casos de nefrectomías por vía lumbar y estadísticas comparativas de los resultados postoperatorios entre el abordaje intra y extraperitoneal.

Numerosos cirujanos se apresuraron a plantear la indicación de la extirpación renal. El principal problema que se presentaba para indicar la cirugía consistía en saber cuál era el riñón enfermo, conocer la función del contralateral y asegurar que, con la operación, se lograría la curación. Por lo que se limitaban a intervenir aquellos casos en los que se presentaban cuadros dolorosos, por abscesos, tumoraciones palpables o historia clara de litiasis en un lado. Todo ello unido a la habilidad clínica, a la exploración manual, finura de la palpación y en ocasiones a la punción del órgano afecto y obtener orina se llegó a confirmar el diagnóstico en las hidronefrosis o en las pionefrosis. Unido a la intrepidez de los grandes cirujanos hizo que paulatinamente se afrontase su realización. Fueron los pioneros de la nefrectomía en Alemania, Czerny e Israel, en Francia Le Dentu, Guyon, Tuffier y Albarrán, en Inglaterra, Morris y Newman (Küss and Gregoire 1992).

La polémica sobre la vía de elección se mantuvo hasta finales de siglo. Fue el Dr. James Israel tras exponer sus resultados en 1891 en los que disminuyen las cifras de mortalidad postoperatoria recomendó evitarla apertura del peritoneo, debido al gran riesgo de infección y prolongar lo que fuera preciso la incisión lumbar en las intervenciones por extensos tumores (Pérez Albacete, Tornero Ruiz et al. 2008).

La primera nefrectomía parcial recogida en la literatura médica se realizó en 1890. Otro dato importante a destacar es la fecha de la primera cirugía renal realizada con trombo

tumoral en cava realizada por Berg en 1913 y retomada posteriormente por Walters en 1932.

La introducción de la nefrectomía por vía lumbar en España fue tardía en relación con el resto de Europa, debido al atraso secular que arrastrábamos, únicamente cuando la técnica quirúrgica se encontraba plenamente desarrollada y las condiciones generales de los quirófanos en los Hospitales, tanto de anestesia como de asepsia y de utillaje quirúrgico, permitían poder abordar con mayor garantía de éxito la operación, se comenzó a realizar. En la bibliografía se describen una única extirpación renal extraperitoneal en el último tercio del siglo XIX.

En España fue el Dr. D. Federico Rubio y Galí (1827-1902), en el Instituto de Operatoria de Madrid, el primero en realizar una nefrectomía por vía lumbar, en 1874, seguida de una segunda, dato expuesto por el autor en una conferencia, citado por el Dr. Sota y Lastra en 1892 y Dr. Riera Palmero (GALÍ 1890). Nuevamente en 1890 publica un caso en el que extirpa un riñón precedido de una punción percutánea aspirativa renal para confirmar el diagnóstico de pionefrosis, con resultado postoperatorio satisfactorio (GALÍ 1890).

En 1901 se recoge en la *Revista de Medicina y Cirugía Práctica* la serie del Dr. Azcárreta Colán de cinco casos de nefrectomía realizada por vía lumbar por tumores de gran tamaño con buena evolución postoperatoria y una supervivencia de cinco años (Ibíd 1901).

CINCO NEFRECTOMÍAS POR TUBERCULOSIS DEL RIÑÓN

POR EL

DOCTOR AZCARRETA.

Es en vano que yo recuerde, puesto que es del dominio general, que la tuberculosis del riñón ocupa lugar preferente en las conquistas de la Cirugía moderna, que, á guisa de Alejandro ó de Napoleón el Grande, sueña, y, por las trazas, parece que consigue, el Imperio universal, desde el momento que no existe para ella lugar sagrado, y que las vísceras más nobles son invadidas por el bistorfí.

Hace pocos años, la tuberculosis del riñón no tan sólo era tributaria de la Patología interna, sino que constituía un terreno inexplorado para el diagnóstico. Comenzaron este bellísimo período de la Cirugía renal: Morris y Newman, en Inglaterra; Czerny é Israel, en Alemania; Le Dentu Guyon y Tuffier, en Francia; en España me cabe el honor de haber sido uno de los primeros en rendir á la humanidad el gran beneficio de librar á algunos de sus miembros de una dolencia tan grave y tan radicalmente curable por la intervención cruenta, como es la tuberculosis primitiva del riñón. Y es que el bacilo de Koch, que en otras vísceras, como en fortaleza inexpugnable, resiste, por desgracia, los embates de la Terapéutica, se rinde en el riñón al soberano poder de la Cirugía.

Desde el momento que la Clínica y la Anatomía patológica aseveraban, bajo la palabra de Bayle, Rayer, Trawellier, Morris, Newman y Guyon, que el bacilo de Koch puede anidarse largos años en un riñón, respetando el resto del organismo, debió surgir, como natural corolario, la idea de extirpar el órgano enfermo, como se reseca un hueso ó se extirpa un testículo tuberculoso.

Figura 1. Descripción por el Dr. Azcárreta de cinco nefrectomías por tuberculosis. Congreso hispano portugués de Cirugía y sus especialidades, Madrid, 1898 (Pérez Albacete, Tornero Ruiz et al. 2008).

El Dr. Salvador Cardenal Fernández (1852 – 1927) cirujano del Hospital de Sagrado Corazón de Jesús de Barcelona en su *Manual práctico de cirugía antiséptica*, indica que en 1894 llevaba realizadas diez nefrectomías por vía lumbar con los diagnósticos de tuberculosis y de tumores. En el mismo año publica *Sarcoma voluminoso de riñón. Nefrectomía* en el que recomienda ante la presencia de masa voluminosa utilizar siempre la vía lumbo-abdominal extraperitoneal (Ibid 1890).

En septiembre de 1888, en el *Congreso de las Ciencias Médicas* celebrado en Barcelona, el Dr. Más y Soler (1847 – 1902) de Valencia, defiende la nefrectomía por vía abdominal frente a la lumbar en las operaciones por grandes tumoraciones renales y presentan dos enfermos intervenidas en ese mismo año por vía transperitoneal (Más y Soler 1889).

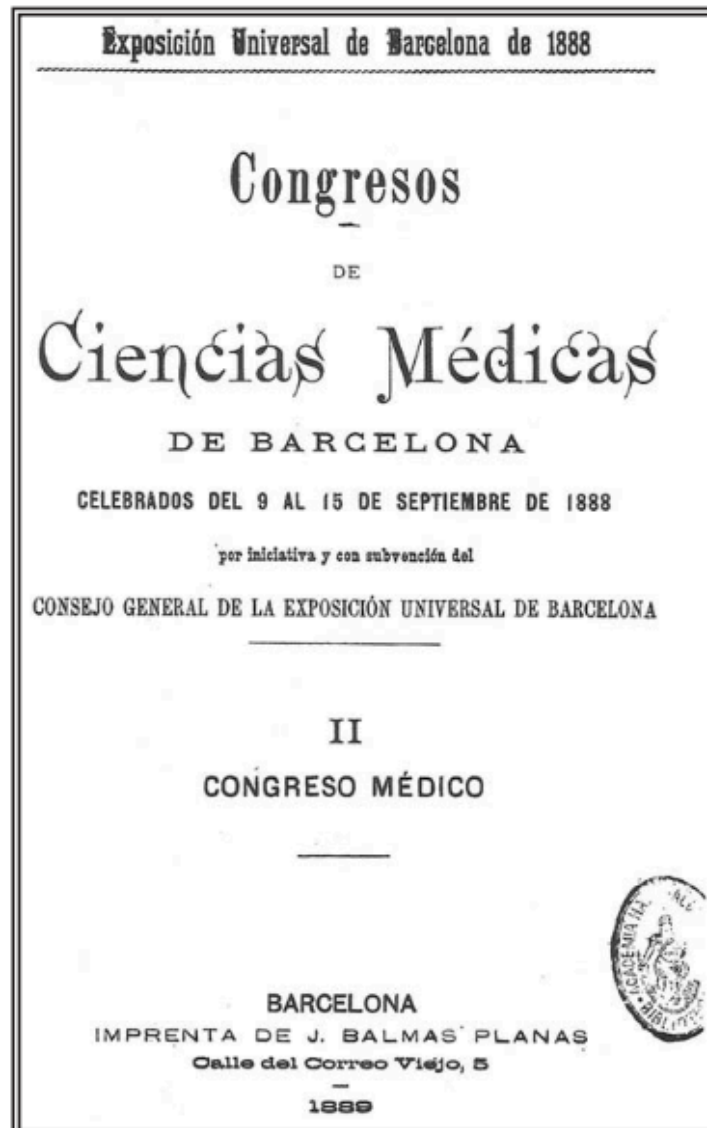


Figura 2. Congreso de las Ciencias Médicas de Barcelona, 1888. La Nefrectomía en Valencia, Dr. Más y Soler (Pérez Albacete, Tornero Ruiz et al. 2008).

El Dr. Juan de la Sota y Lastra, catedrático de Patología General en la Escuela de Medicina de Sevilla en una conferencia dada, el 5 de noviembre de 1891, sobre

Extirpación total de riñón derecho. Consideraciones sobre la nefrectomía(Sota y Lastra 1892), tras presentar un caso de extracción renal transabdominal por una hidronefrosis obstructiva por litiasis seguida de curación, realizada en 1890, efectúa un excelente estudio sobre el desarrollo y evolución del procedimiento y una amplia revisión de la bibliografía publicada hasta esa fecha en libros, revistas, monografías nacionales y extranjeras y extrae un total de 440 nefrectomías llevadas a cabo y publicadas por 156 cirujanos diferentes. De la bibliografía recogida únicamente encuentra realizadas en España, por vía lumbar tres del Dr. Rubio y Galí en Madrid, y una en Sevilla por el Dr. Antonio Salado. Las publicaciones con mayor número de casos son del Dr. Gross y la presentada por el Dr. Henry Morris, con 141 casos. Del total de las operaciones, fueron intraperitoneales 206, con 93 curaciones (45%) y 113 defunciones y por vía lumbar de 201, curaron 125 (62%) y fallecieron 76, las causas del exitus fueron shock, hemorragias y peritonitis en las abdominales y la de sepsis, anuria, convulsiones, vómitos y uremia en las extraperitoneales.

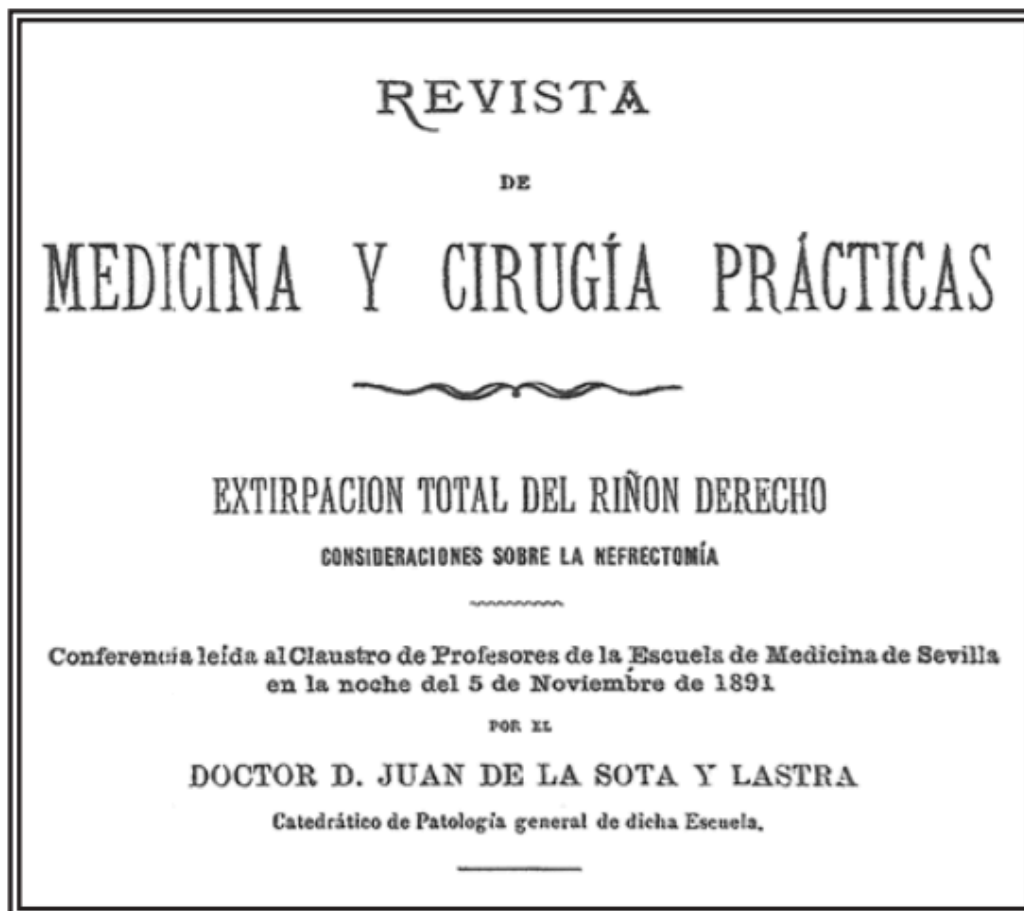


Figura 3. Conferencia del Dr. Sota y Lastra, sobre extirpación total del riñón derecho. Consideraciones sobre la nefrectomía. Sevilla, 1891 (Pérez Albacete, Tornero Ruiz et al. 2008).

CAUSAS DE LA MUERTE	Método intra-peritoneal.	Método extra-peritoneal.
Schock.....	37	33
Peritonitis.....	28	6
Peritonitis séptica.....	8	»
Uremia.....	5	7
Agotamiento.....	4	4
Septicemia y piomea.....	5	10
Anuria.....	3	8
Infarto.....	4	»
Hemorragias.....	8	2
Hemorragia secundaria.....	1	1
Supuración del otro riñon.....	11	1
Vómitos.....	»	3
Convulsiones.....	»	1
Total.	113	76

Figura 4. Causas de fallecimiento en las 189 operaciones (Pérez Albacete, Tornero Ruiz et al. 2008).

Tras la intervención quirúrgica se obtenía tejido para que los anatómo-patólogos realizaran el estudio histológico.

El tumor renal fue descrito en 1826 por Konig y en 1855 Robin sugirió el origen desde el epitelio tubular renal que fue confirmada por Waldeter en 1867 (Mian Naushad 1997). Por desgracia en 1883 Grawitz confundió las consideraciones teóricas y prácticas de los tumores renales, y sostuvo que tales tumores se originaban a partir de vestigios suprarrenales dentro del riñón. Dicha afirmación se fundamentaba tanto en el contenido graso de los tumores cómo en la localización bajo la capsula renal y la cercanía a las glándulas suprarrenales. El introdujo el termino *struma lipomatodes aberrata renis* como nomenclatura para describir los tumores de células claras, que él estimaba que se originaban en las glándulas suprarrenales (NOVICK, CAMPBELL et al. 2003).

Este concepto histológico lo adoptaron patólogos posteriores que aceptaron la idea de que los tumores renales en realidad se originaban a partir de células suprarrenales. En 1894, Lubarch respaldó dicha idea y el término *tumores hipernefroides*, lo que indicaba el origen por encima de los riñones, fue recomendado por Birch-Hirschfeld. Este error llevó a la introducción del término *hipernefroma* (Maldonado, Rodicio et al. 1993).

En 1903 a partir del trabajo de Albarran e Imbert se comenzó a esclarecer el origen tubular del cáncer renal y posteriormente en 1928 Wolff mantuvo la misma línea. Actualmente el concepto de carcinoma de células renales incluye múltiples subtipos histológicos originados en diferentes partes de la nefrona, cada uno con una base genética y una biología tumoral particular.

Una mirada retrospectiva de la evolución en la técnica quirúrgica en las últimas décadas del siglo XX objetiva la búsqueda de técnicas menos invasivas irrumpiendo con fuerza la cirugía laparoscópica y posteriormente la cirugía robótica.

Entendemos por endoscopia al procedimiento por el cual observamos el interior del cuerpo humano mediante la introducción de instrumentos quirúrgicos. Existe la evidencia desde los inicios de la medicina, por el interés en crear instrumentos y procedimientos con este fin. El primero en realizar procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos a través de la endoscopia, fue el griego Hipócrates de Kos (460 AC-370 AC). Se dice que utilizó cánulas para explorar en el interior de la boca y el ano; incluso habría llegado a tratar obstrucciones intestinales, a través de la insuflación de aire con esos instrumentos.

Por otro lado, existen datos fehacientes de que los romanos habrían utilizado diferentes tipos de espéculos, para lograr una visión a través de la vagina y el ano. Algunos de estos instrumentos fueron encontrados en las ruinas de Pompeya.

El pionero de la endoscopia fue Philip Bozzini (1773-1809), quien en 1805 presenta a la comunidad médica de Viena, su *lichtleiter* (Verger-Kuhnke, Reuter et al. 2007), instrumento que permitía dirigir la luz al interior del cuerpo, obteniendo imágenes a través de la proyección y amplificación por medio de lentes y espejos. Sin embargo, su

invento fue calificado como una "curiosidad" y fue amonestado por sus colegas de la época. Nunca llegó a utilizar su instrumento en pacientes, pero no hay duda alguna que los principios de su invento, sirvieron al desarrollo de la laparoscopia como la conocemos hoy.



Figura 5. Lichtleiter de Bozzini (1805). (Bozzini P (1807) Der Lichtleiter oder die Beschreibung einer einfachen Vorrichtung innerer Hohlen und Zwischenraume des lebenden animalischen Korpers. Verlag des Landes Industrie Comptoir, Weimar.)

Hubo que esperar hasta 1853, cuando Antoine Jean Desormaux (1815-1870), en Francia, perfeccionó y utilizó por primera vez en humanos, el lichtleiter de Bozzini. La fuente de luz era una lámpara que hacía arder una mezcla de alcohol y turpentina. Este instrumento fue utilizado mayoritariamente en procedimientos urológicos. El mayor número de complicaciones se debía a las quemaduras de la fuente de luz. Desormaux es considerado el padre de la endoscopia. Sin embargo, no podemos dejar de mencionar que son muchos los colaboradores que, en su mayoría, contribuyeron en forma independiente, con diferentes invenciones que permitieron llegar a la laparoscopia

que hoy utilizamos tan rutinariamente. Entre ellos debemos destacar a George Kelling, que, en 1901, en Berlín, inicia la utilización de un insuflador de aire, que filtraba por medio de algodones, con el fin de distender la cavidad abdominal para así detener sangrados por medio del pneumoperitoneo, lo que más tarde fue utilizado para lograr una mejor visión durante estos procedimientos. La primera nefrectomía por laparoscopia se realiza a principios de 1990 por R. Clayman, a partir de 1998 se acepta el abordaje laparoscópico como técnica realizable en urología.

Pero sin lugar a dudas, una nueva tecnología incorporada, que promete revolucionar la cirugía laparoscópica del futuro, es la cirugía robótica. El desarrollo de la cirugía robótica tiene su inicio en el Departamento de Defensa de Estados Unidos, interesado en la posibilidad de realizar cirugías a distancia en posibles ambientes bélicos mediante telerrobótica. Así nace el Da Vinci Surgical System, creado por la Integrated Surgical System (denominada en 1995, Intuitive Surgical, Mountain View, California, EEUU) (Romero Otero, Paparel et al. 2007). A comienzos de 1999 Intuitive Surgical y Computer Motion fueron acreditadas por la Comunidad Europea, para la utilización de sus sistemas robóticos Da Vinci y AESOP-Zeus. El primer sistema de visión en tres dimensiones para laparoscopia fue el ENDOWRIST (Rassweiler, Frede et al. 2001) de Integrated Surgical System.

Durante el año 2000 la FDA (Food and Drugs Administration) aprobó el uso de estos sistemas para EEUU. Aun cuando se trata de un sistema que permite realizar cirugías a distancia, la FDA aprobó utilizar los comandos de operación a distancia en la misma sala operatoria donde se encuentra la paciente. En el 2001 la compañía Computer Motion creó el sistema SÓCRATES, que incluía equipamiento de telecomunicaciones. Con este sistema se realizó la primera cirugía transatlántica (Rassweiler and Frede 2002). En junio de 2003, ambas compañías se fusionaron, bajo el nombre único de Intuitive Surgical Inc, uniendo las tecnologías en el desarrollo del sistema integrado Da Vinci en el desarrollo de la cirugía laparoscópica robótica.

El próximo paso será lo que podríamos llamar nanorrobótica, es decir la reducción de los tamaños de los instrumentos, junto con el aumento de la complejidad de su

funcionamiento, a favor de la obtención de mejores resultados quirúrgicos y la reducción de la posibilidad de complicaciones inherentes a la cirugía.

Al igual que la cirugía el tratamiento médico del CCR ha evolucionado a lo largo de la historia. Sin embargo es consenso general que el único tratamiento definitivo y curativo del carcinoma renal es el quirúrgico. Desde que Robson (Robson 1963), describió en 1963 la nefrectomía radical en un intento de reducir la recidiva local y la progresión a distancia de la enfermedad muchos han sido los tratamientos empleados para combatirla. *La quimioterapia*, pilar básico en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, basada en diversos regímenes que combinaban *vimblastina*, *5 fluoracilo*, y más recientemente la *gemcitabina* tan solo ha aportado modestas mejorías en la supervivencia, con respuestas escasas casi siempre inferiores al 10% (Stadler, Huo et al. 2003).

En una revisión de 72 agentes citostáticos realizada sobre 3.500 pacientes tratados entre 1983 y 1992 tan solo se encontró una respuesta objetiva global del 5'6%, siendo esta en general de corta duración. La presencia del gen MDR-1 (*multi-drug resistant*) parece explicar esta situación de quimiorresistencia (Sokoloff, Figlin et al. 1996).

Los agentes hormonales, medroxiprogesterona y tamoxifeno, empleados desde que Kirkman descubrió en 1952 tumores renales estrógeno-inducidos, a falta de otras terapias, se comprobaron ineficaces, con tasas de respuestas inferiores al 10% (Yagoda, Abi-Rached et al. 1995).

La radioterapia local aplicada tras la nefrectomía tampoco obtuvo efecto alguno positivo sobre la recidiva local. Tan solo se contempla actualmente su aplicación local sobre metástasis dolorosas y hemorrágicas, sobre todo óseas, buscando su efecto antialgico y antiinflamatorio.

La primera manipulación de orden inmunológico la desarrolló Montie en 1975 mediante la aplicación de BCG en forma de escarificaciones cutáneas, logrando respuestas objetivas entre el 14 y el 22% de los casos (Cozar, Tallada et al. 2002).

De Kernion empleo RNA de linfocitos de sangre periférica de animales previamente inmunizados o contaminados con células tumorales específicas obteniendo respuestas parciales en 25 pacientes (32%) (Dekernion, Ramming et al. 1978).

En 1982 Oldham acuñó el término de “*modificadores de la respuesta biológica*” definiendo así a todos los fármacos, agentes naturales o sintetizados capaces de alterar la respuesta biológica organizada entre el tumor y el sistema inmune del huésped (Cozar, Tallada et al. 2002).

En los inicios de los ochenta los grupos de Quesada y de Quernion (Quesada, Rios et al. 1985) emplearon interferón alfa y el de Rosemberg utilizando IL2 junto a linfocitos T estimulados. Fueron los pioneros en aplicar citocinas en el tratamiento del cáncer renal diseminado (Rosenberg, Lotze et al. 1985).

En la actualidad los agentes terapéuticos utilizados son inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de RAS/RAF, inhibidores de m-TOR e inhibidores de EGFR (Figlin, Seligson et al. 2005), (Hudes, Carducci et al. 2006), (Motzer, Hutson et al. 2007).

1.2. Definición

El CCR es la enfermedad en la cual las células malignas o cancerosas se originan en la corteza renal. El carcinoma de células claras es la lesión sólida más frecuente en el riñón, que se cree que procede de las células del túbulo contorneado proximal, y representa aproximadamente el 90 % de todos los tumores renales malignos (Kovacs, Akhtar et al. 1997).

1.2.1. Epidemiología

El cáncer renal es la undécima neoplasia más frecuente en hombres y la decimoquinta en mujeres a nivel mundial, y representa aproximadamente un 2% de todos los cánceres (Cancer 2010). En nuestro país, el CCR se encuentra en la décima posición en incidencia de todas las neoplasias. Los últimos datos publicados en el Informe Anual de

la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estimaron en España una incidencia de 6.474 casos nuevos en 2016 (Sociedad-Española-de-Oncología-Médica 2016).

A nivel mundial alrededor de 340.000 casos son diagnosticados cada año y unos 144.000 pacientes mueren como consecuencia de esta enfermedad (Ferlay, Soerjomataram et al. 2013). Las tasas de incidencia más elevadas se observan en Europa, Norteamérica y Australia siendo India, Japón, África y China las regiones con las tasas más bajas (Chow, Dong et al. 2010). Dentro de la propia Unión Europea hay una marcada variabilidad y es la Republica Checa el país que ostenta las tasas de incidencia mas elevadas (15.3 casos/100.000 varones). Ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con una razón de género alrededor de 1.5:1 y la máxima frecuencia tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad.

La incidencia del CCR ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas en España y en el resto del mundo occidental, a razón de un 3% anual. Este aumento del número de tumores puede estar influenciado, en gran parte, por una mejor disponibilidad de métodos diagnósticos. Según datos de los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP), se registró un aumento en la incidencia de cáncer renal hasta el año 2000 en ambos géneros (Parkin, Ferlay et al. 2010).

La tasa de supervivencia a cinco años se ha duplicado en los últimos 50 años siendo del 34% en 1954 y de un 73% en el 2011 (Pantuck, Zisman et al. 2001). La mejoría en la supervivencia y en la tasa de mortalidad se atribuyen principalmente a la detección temprana de estos tumores siendo en la mayoría de casos diagnosticados en una etapa precoz en la que se puede ofrecer tratamiento quirúrgico curativo (Ries, Eisner et al. 2000).

La esperanza de vida del CCR depende del estadio del tumor en el momento del diagnóstico, de modo que los pacientes con tumor localizado tienen una probabilidad de curación muy alta y una supervivencia a los 5 años entre el 70 y 90%, mientras que los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico muestran una supervivencia a los 5 años del 10%.

1.2.2. Etiología

En la comprensión de la enfermedad tumoral renal se han producido en los últimos años avances muy significativos que han modificado aspectos tan relevantes como la diversidad y heterogeneidad de la enfermedad, no solo desde el punto de vista morfológico, sino también en la comprensión de los diferentes perfiles genéticos.

La investigación básica y molecular del CCR ha introducido conceptos que han modificado sustancialmente el conocimiento de la biología de la enfermedad y, en ese contexto, la identificación las rutas patogénicas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR) han sido determinantes. Indudablemente, también las alteraciones de la expresión genética asociadas a la enfermedad, así como los más recientes avances relacionados con la conocida interacción de los CCR con el sistema inmune definiendo el papel de los puntos de control del sistema inmune refuerzan todavía más las anteriores afirmaciones. Está establecido que la angiogénesis tumoral juega un papel crucial en la etiopatogenia de CCR.

La mayoría de los casos de CCR se considera que son ocasionales, mientras que se ha estimado que los síndromes de CCR hereditario constituyen el 5 % pero con importantes implicaciones clínicas y científicas. En primer lugar, la identificación del gen predisponente ofrece la posibilidad de realizar pruebas genéticas: la vigilancia de los portadores de la mutación da como resultado un diagnóstico y tratamiento precoces. En segundo lugar, la participación de los mismos genes se demuestra en una serie de CCR esporádicos, que proporcionan información sobre los diversos mecanismos de oncogénesis renal. Hasta la fecha, se han descrito 10 síndromes familiares asociados con uno o más de los diversos subtipos histológicos de CCR, todos ellos heredados con un rasgo autosómico dominante, lo que significa que los portadores de un alelo mutante tienen un 50 % de posibilidades de pasar el mutante gen a la descendencia y, por lo tanto, el trastorno asociado. La naturaleza diversa de estos genes predisponentes implica diferentes mecanismos y vías biológicas en la oncogénesis del CCR. Así, la identificación de mutaciones responsables de estos síndromes en portadores sanos constituye un desafío en el manejo clínico de estos individuos.

El estudio de los factores etiológicos implicados en la epidemiología de los CCR se encuentra continuamente en desarrollo. Destacan los factores que se enumeran a continuación:

- Tabaco

El tabaquismo se considera un factor de riesgo causal en el CCR según la IACC (International Agency for Research on Cancer) (Humans, Organization et al. 2004),(Health and Services 2004). En comparación con las personas que nunca han fumado, el riesgo de desarrollar CCR se incrementa aproximadamente un 50% en varones y 20% en mujeres que consumen tabaco (Hunt, van der Hel et al. 2005). Se observó una clara relación dosis-patrón de respuesta de riesgo con el aumento del número de cigarrillos consumidos. El abandono del hábito tabáquico disminuye este riesgo, pero sólo entre los que dejaron de fumar a largo plazo (10 años o más) (Chow and Devesa 2008).

El tabaquismo, por tanto, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar CCR cómo se confirmó en un metanálisis en el cual se incluyeron 24 estudios que estudiaba el riesgo relativo de CCR para fumadores (Cumberbatch, Rota et al. 2016). Además, el consumo creciente de cigarrillos parece estar asociado con una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico (Tsivian, Moreira et al. 2011).

- Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo para presentar CCR en hombre y en mujeres (Pischon, Lahmann et al. 2006).

En un análisis prospectivo de más de 300.000 participantes, se puso de manifiesto que los individuos con sobrepeso y obesos al inicio del estudio presentaban un mayor riesgo de desarrollo de CCR de una manera dosis-respuesta, estimado en un aumento de riesgo del 24 %, para los hombres, y del 34 %, para las mujeres (Reeves, Pirie et al. 2007). El riesgo relativo del CCR aumenta progresivamente con el índice de masa corporal (IMC) (Adams, Leitzmann et al. 2008).

- Hipertensión

La HTA es una enfermedad crónica grave con prevalencia en aumento, que afecta aproximadamente al 20-40% de la población mundial (Kearney, Whelton et al. 2005), (Mittal and Singh 2010). La HTA no controlada puede conducir a insuficiencia renal crónica (IRC), empeoramiento de la función renal, y tendencia a la progresión a fase terminal de la enfermedad renal, condiciones que pueden predisponer al desarrollo de CCR. La medida en que la creciente prevalencia de la HTA podría haber contribuido a aumentar las tasas de CCR es difícil de estimar, debido a las diferencias entre las poblaciones en la toma de conciencia y la eficacia del control de la HTA y otros riesgos que pueden contribuir o factores de protección.

Existe evidencia suficiente para demostrar que la HTA predispone al desarrollo del CCR. Se han publicado un número importante de estudios que informan de una asociación entre el desarrollo del CCR y antecedentes de HTA a largo plazo, y estudios de cohortes con mediciones de la presión arterial informan generalmente, de una asociación dosis-respuesta (Chow, Gridley et al. 2000),(Choi, Jee et al. 2005), (Vatten, Trichopoulos et al. 2007), (Weikert, Boeing et al. 2008).

Los consumidores de diuréticos y otros medicamentos antihipertensores tienen también un riesgo elevado de CCR, pero no se ha establecido un efecto “per se” de estos agentes independiente de la HTA (Schouten, van Dijk et al. 2005).

En un estudio sueco de cohortes con mediciones secuenciales de la presión arterial, el riesgo de CCR aumentó con la elevación de la presión arterial y disminuyó con la reducción de la misma en el tiempo,(Schouten, van Dijk et al. 2005)lo que indica un efecto de promoción tumoral de este factor, y que el control efectivo de la presión arterial podría reducir el riesgo de CCR. A pesar de la fuerte relación entre la obesidad y la HTA, estos trastornos parecen estar independientemente asociados con el riesgo de CCR. El riesgo de padecer CCR es mayor entre los individuos que son obesos e hipertensos que entre los pacientes que sólo tienen uno de estos trastornos (Setiawan, Stram et al. 2007).

Aunque son poco frecuentes, las células tumorales, en algunos CCR pueden producir renina, lo que conduce a padecer HTA a través de su efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tiene un papel central en la regulación de la presión arterial (Steffens, Bock et al. 1992).

También se ha informado del desarrollo de HTA en un pequeño porcentaje de pacientes con CCR avanzado tratados con sorafenib, un potente inhibidor de la angiogénesis (Maitland, Kasza et al. 2009).

No están claros los mecanismos biológicos que subyacen en la asociación entre HTA y CCR, pero podrían incluir la hipoxia renal crónica y la peroxidación lipídica (Gago-Dominguez, Castelao et al. 2002), (Sharifi and Farrar 2006).

- Factores preexistentes

La historia de diabetes mellitus se ha relacionado con el riesgo de CCR en varios estudios de cohortes (Lindblad, Chow et al. 1999), pero no se ha demostrado de una manera concluyente su papel como factor independiente. El riesgo no fue estadísticamente significativo en algunos estudios y tendió a disminuir a casi la mitad después del ajuste de la hipertensión y el IMC.(Zucchetto, Dal Maso et al. 2007).

Se informó de que los pacientes con enfermedad renal crónica terminal tenían un mayor riesgo de cáncer de células renales durante la hemodiálisis a largo plazo y después del trasplante renal. Además, los pacientes con trasplante renal tienen más probabilidades de tener un cáncer de células renales en sus riñones nativos que en el riñón trasplantado.(Karami, Yanik et al. 2016). También se ha sugerido un mayor riesgo de CCR en pacientes con enfermedad quística renal adquirida y, de hecho, se considera un factor definitivo de riesgo (Brennan, Stilmant et al. 1991).

De la misma forma, se comunicó el riesgo elevado de padecer un segundo cáncer primario de células renales entre los supervivientes de otro tratado previamente (Bassal, Mertens et al. 2006), y que el riesgo de CCR bilateral metacrónico aumentó de forma constante con una edad más temprana en el momento del diagnóstico. La intensificación de la vigilancia clínica entre los pacientes con estas afecciones podría haber contribuido al diagnóstico más frecuente de un cáncer de células renales posteriores.

La historia de infección urinaria iterativa como factor de riesgo independiente para el CCR es controvertida (Ljungberg, Campbell et al. 2011) y no existen estudios que lo respalden de forma fehacientemente.

- Actividad física

La actividad física ha demostrado reducir el peso corporal, la presión arterial, mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación crónica y también el estrés oxidativo, (Solomon, Haus et al. 2009) cambios que hipotéticamente podrían contribuir a reducir el riesgo de cáncer de células renales.

- Dietas y bebidas

Los factores dietéticos y alimenticios han modificado sustancialmente la incidencia de los CCR, por tanto, se considera que los aspectos dietéticos en el contexto de los hábitos y el estilo de vida se relacionan con el riesgo para desarrollar un CCR. (Ljungberg, Campbell et al. 2011).

Las dietas ricas en frutas y verduras están inversamente relacionadas con el riesgo en un análisis agrupado de estudios de cohortes (Neuhouser, Wassertheil-Smoller et al. 2009). Aunque se sugirió el consumo elevado de grasas y proteínas, especialmente las de origen animal, como factor de riesgo potencial, un análisis agrupado reciente de estudios de cohortes y los resultados de otro estudio de cohorte europeo multicéntrico no revelaron ninguna asociación con estos macronutrientes en modelos multivariados (Allen, Roddam et al. 2009).

- Ocupación y medio ambiente

El cáncer de células renales no se considera una típica enfermedad ocupacional, pero el riesgo elevado se ha relacionado con ciertas ocupaciones y la exposición a una serie de agentes industriales (Siemiatycki, Richardson et al. 2004), (Ljungberg, Campbell et al. 2011).

Así, el tricloroetileno (TCE), considerado un carcinógeno humano “probable” del Grupo 2A por la International Agency for Research on Cancer (IARC), es el químico más

ampliamente examinado en relación con el riesgo de CCR. Muy utilizado como desengrasante de metal y aditivo químico, TCE también se ha convertido en un contaminante ambiental común. Se están acumulando evidencias epidemiológicas que vincula el TCE con el riesgo de cáncer de células renales, y la mayoría de los estudios recientes informan un aumento del riesgo con niveles crecientes de exposición (Caldwell, Keshava et al. 2008).

1.2.3. Diagnóstico

- Síntomas

La mayoría de tumores renales son asintomáticos y no palpables hasta las últimas fases de la enfermedad (Jones and Campbell 2007). Cada vez menos pacientes presentan síntomas típicos y alrededor del 40-50 % de los CCR se detectan de forma incidental debido a procedimientos radiológicos realizados por otras indicaciones (Kutikov, Fossett et al. 2006),(Remzi, Ozsoy et al. 2006),(Kane, Mallin et al. 2008).

Entre los síntomas clásicos descritos asociados al CCR encontramos la llamada ‘tríada clásica’ que consiste en la presencia de dolor en la fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable, poco frecuente en la actualidad, oscilando entre el 6 % y 10 % de los tumores.(Lee, Katz et al. 2002). También debemos sospecharlo en pacientes que presentan hematuria (sintomatología que se explicaría por la invasión tumoral del sistema colector), masa en flanco, varicocele no reducible o síntomas que nos indicaran la afectación de la vena cava inferior como edemas en extremidad inferior, ascitis o disfunción hepática.

Se identifican síndromes paraneoplásicos hasta en el 30 % de los pacientes con CCR sintomáticos (policitemia, HTA, caquexia, fiebre, pérdida de peso, neuromiopatía, amiloidosis, anemia, VSG elevada, disfunción hepática e hipercalcemia). Entre ellos destaca el síndrome de Stauffer en el cuál se produce una disfunción hepática en ausencia de metástasis hepáticas y que tras la nefrectomía habitualmente puede observarse una mejora (Chuang, Lin et al. 1997). Algunos pacientes sintomáticos debutan con síntomas de afectación metastásica, como dolor óseo o tos persistente (Kim, Belldegrun et al. 2003).

- Datos analíticos

Los parámetros analíticos evaluados con más frecuencia son creatinina sanguínea, filtración glomerular (FG), hemoglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), fosfatasa alcalina, LDH y calcemia corregida (Motzer, Bacik et al. 2002). Cuando la función renal se encuentra comprometida ha de calcularse la función renal bilateral diferenciada (Huang, Levey et al. 2006).

- Estudios radiológicos

Los pacientes con síntomas, signos o hallazgos sugerentes de posible CCR deben realizarse una evaluación de imágenes para confirmar o descartar la presencia de masa renal. Las pruebas de imagen pueden emplearse para clasificar las masas renales en sólidas o quísticas.

La estrategia tradicional para detectar y caracterizar masas renales consiste en utilizar ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La ecografía con contraste resulta útil en casos concretos, por ejemplo, en insuficiencia renal crónica con contraindicación relativa de la administración de medios de contraste yodados o de gadolinio (Mitterberger, Pelzer et al. 2007). La TC o la RM se utilizan para definir las masas renales, han de obtenerse imágenes antes y después de la administración de un medio de contraste intravenoso para demostrar la presencia de realce.

Tomografía computarizada

En la TC, el realce de las masas renales se determina comparando los valores de unidades Hounsfield (UH) obtenidos antes y después de la administración del contraste. Una variación en 20 UH o más es un dato sólido de realce (Israel and Bosniak 2008). A fin de optimizar el diagnóstico diferencial y la detección, la evaluación debe incluir imágenes de la fase nefrográfica, ya que esta fase permite una representación óptima de masas renales que normalmente no se realizan en la misma medida que el parénquima renal (Song, Bang et al. 2009). La angiografía por TC con contraste abdominal es una herramienta útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre el mapa vascular renal (Ferda, Hora et al. 2007).

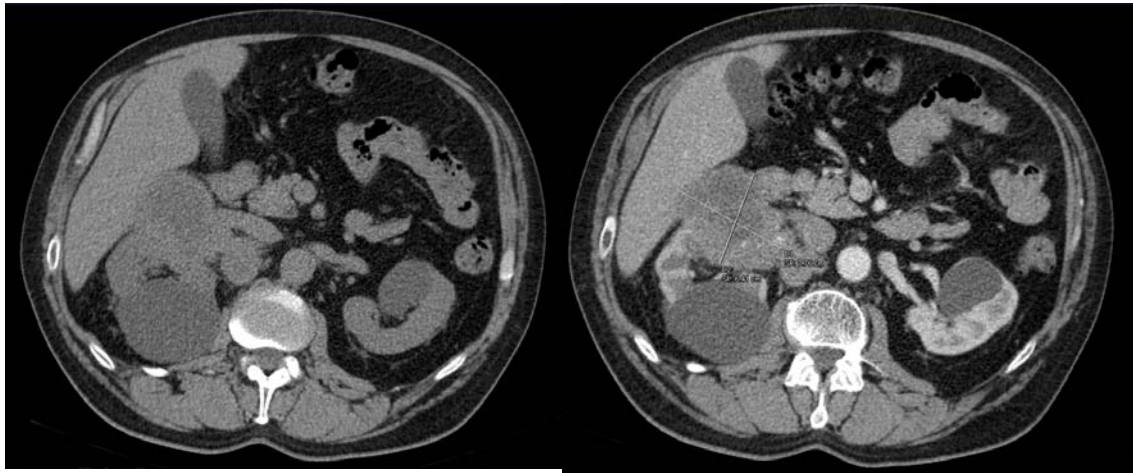


Figura 6. En la primera imagen es una TC sin contraste donde se visualiza tumoración en cara anterior de tercio medio de riñón derecho con probable infiltración de hilio renal que engloba la vena y arteria renal derecha. Tras la administración de contraste IV se confirma el diagnóstico. (Archivo personal del Dr. Cabezudo Hernando).

Resonancia magnética

Cuando los resultados de la TC son imprecisos, la RM puede aportar información adicional con el fin de demostrar realce en masas renales, investigar una neoplasia maligna localmente avanzada o investigar la presencia de afectación venosa cuando en la TC se aprecia una extensión mal definida de un trombo tumoral en la vena cava inferior (Krestin, Gross-Fengels et al. 1992). La RM también está indicada en los pacientes con alergia al contraste intravenoso y en el embarazo sin insuficiencia renal (Putra, Minor et al. 2009). La evaluación de un trombo tumoral también puede realizarse mediante ecografía Doppler (Fritzsche and Millar 1992).

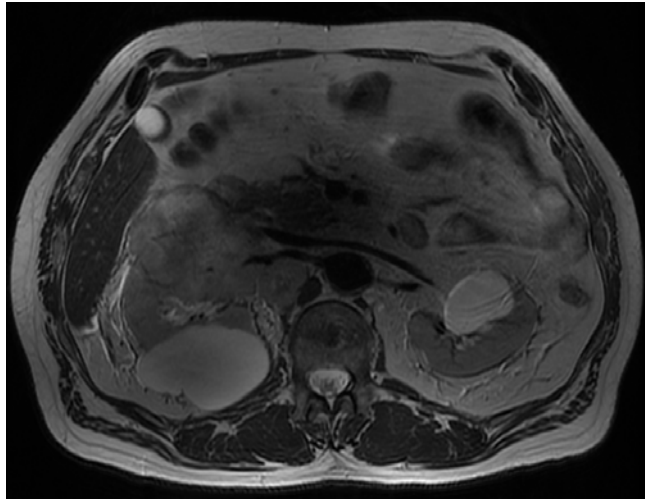


Figura 7. Tumoración que ocupa valva anterior del tercio medio del riñon derecho con captación heterógena de contraste compatible con tumoración maligna. La lesión rodea al hilio vascular con signos de infiltración del mismo hasta contactar con las paredes de vena cava sin signos de ocupación o trombosis de la vena. (Archivo personal Dr. Cabezudo Hernando).

Otras pruebas complementarias

En los pacientes con cualquier signo de disfunción renal ha de contemplarse la práctica de un renograma isotópico y una evaluación de la función renal total para optimizar la decisión relativa al tratamiento. Aún no se ha determinado la verdadera utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento del CCR, de modo que, actualmente, la PET no es una prueba habitual (Park, Jo et al. 2009).

Estudio de extensión

La TC de tórax es la prueba complementaria más útil con fines de estadiaje torácico (Sheth, Scatarige et al. 2001). Existe consenso en que la mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo que normalmente no está indicado efectuar una gammagrafía ósea o TC cerebral sistemática (Gupta, Ansari et al. 2004). Sin embargo, en caso de estar indicadas por síntomas y signos clínicos o analíticos, pueden utilizarse otros procedimientos diagnóstico, tales como gammagrafía ósea, TC o RM cerebrales (Warren and McFarlane 2005).

1.2.4. Clasificación y estadiaje

Históricamente, el estadio tumoral patológico ha sido un importante determinante del pronóstico y en la supervivencia en el carcinoma renal. Los sistemas de estadiaje no solo han proporcionado información pronóstica, también han sido utilizados en la identificación de objetivos en diferentes ensayos clínicos, en trabajos de investigación básica y en la creación de guías para el manejo y el seguimiento de los enfermos (Gettman and Blute 2002).

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

La clasificación de Robson y cols. introducida en 1968 (Robson 1963), ha sido ampliamente utilizada hasta fechas recientes. Sin embargo, ésta presenta algunas deficiencias criticables, como no tener en cuenta el tamaño tumoral o agrupar en el mismo estadio la afectación linfática y la invasión venosa por el tumor. Estas limitaciones fueron demostradas en varios estudios donde se reportaban supervivencias similares al comparar tumores órgano-confinados con tumores con afectación venosa renal y/o de la vena cava sin invasión linfática o de la grasa perirrenal (Tsui, Shvarts et al. 2000), (Gelb, Shibuya et al. 1993).

ETAPA	CARACTERISTICAS
I	Confinado al parénquima renal
II	Invade grasa perirrenal
IIIA	Afecta vena renal o cava inferior
IIIB	Invade ganglios linfáticos regionales
IIIC	Afecta vasos locales y ganglios linfáticos regionales
IVA	Invade órganos vecinos
IVB	Metástasis a distancia

Tabla 1. clasificación de Robson.

En 1978 se creó la primera clasificación del sistema TNM. Esta diferenciaba el tumor en función de la extensión de la lesión primaria, la afectación ganglionar regional y la presencia o ausencia de metástasis. El sistema TNM, intentó corregir los defectos de la clasificación de Robson y cols., pero no fue bien aceptada por utilizar criterios cualitativos de difícil aplicación clínica, que no permitían estratificar adecuadamente los tumores (Harmer 1978), (Gettman and Blute 2002). En un intento de evitar interpretaciones subjetivas de la clasificación tumoral, se introdujeron importantes cambios, que fueron plasmados en la 4ª clasificación del sistema TNM de 1987 (Hermanek, Scheibe et al. 1987).

Desde 1987 a 1997, se publicaron distintos trabajos que demostraban en su mayoría diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes, utilizando diferentes puntos de corte en cuanto a su tamaño (Gelb, Shibuya et al. 1993). Kinouchi y cols encuentran diferencias significativas utilizando como punto de corte 5,5 cm (Kinouchi, Saiki et al. 1999), Targonski y cols, obtienen las mismas conclusiones utilizando como punto de corte 5 cm (Targonski, Frank et al. 1994), mientras Guinan y cols. recomiendan utilizar 7,5 cm como punto de corte para una correcta clasificación de los pacientes (Guinan, Saffrin et al. 1995).

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

En la versión última versión del 2017 se han introducido cambios significativos basados en la bibliografía reciente relacionada con métodos pronósticos.

- La subestratificación pT1, introducida en 2002, se ha validado en varios estudios y ya no es motivo de controversia. (Frank, Blute et al. 2005), (Salama, Guru et al. 2005), (Ficarra, Schips et al. 2005). Aun cuando se ha estudiado menos extensamente, la estratificación del tamaño tumoral de los tumores T2 se ha introducido recientemente en la clasificación TNM de 2009.

- 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. (Bertini, Roscigno et al. 2009).(Poon, Gonzalez et al. 2009),(Bedke, Buse et al. 2009). Muchos estudios han indicado que la invasión suprarrenal tiene un valor pronóstico muy escaso y que los CCR con esta característica deberían clasificarse como tumores pT4. (Han, Bui et al. 2003), .Estos cambios se han introducido en la versión TNM desde el 2009 (Sobin, Gospodarowicz et al. 2010).
- En clasificaciones TNM anteriores, el grupo pT3b incluía la invasión tanto de la vena renal como de la vena cava inferior. Como consecuencia de numerosos estudios sobre el valor pronóstico independiente de la invasión de la vena cava en comparación con la de la vena renal aislada (Moch, Artibani et al. 2009), (Wagner, Patard et al. 2009), en versión el 2009 de la clasificación TNM se han separado estos dos grupos(Sobin and Gospodarowicz 2009).
- Se ha puesto en duda la exactitud de la subclasificación N1-N2 (Terrone, Cracco et al. 2006). Para una estadificación mas adecuada de los pacientes con CCR han de realizarse estudios de imagen preoperatorios exactos (actualmente, TC de tórax y abdomen) (Heidenreich and Ravery 2004), (Sheth, Scatarige et al. 2001). En la última versión en la clasificación del TNM realizada en el 2017 tan sólo se contempla Nx, N0 y N1, considerandose N1 presencia de ganglios positivos.

Tumor primario (T)

<i>Categoría T</i>	Criterio T
<i>Tx</i>	No se puede evaluar el tumor primario
<i>T0</i>	Ausencia de datos de tumor primario
<i>T1</i>	Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
<i>T1a</i>	Tumor < 4 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
<i>T1b</i>	Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión máxima

<i>T2</i>	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón
<i>T2a</i>	Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm en su dimensión máxima
<i>T2b</i>	Tumor > 10 cm limitado al riñón
<i>T3</i>	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsolateral ni sobrepasa la fascia de Gerota.
<i>T3a</i>	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.
<i>T3b</i>	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma.
<i>T3c</i>	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava.
<i>T4</i>	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsolateral).

Ganglios linfáticos regionales (N)

<i>Nx</i>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
<i>N0</i>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales.
<i>N1</i>	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

<i>M0</i>	Ausencia de metástasis a distancia.
<i>M1</i>	Metástasis a distancia.

<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Estadio</i>
<i>T1</i>	N0	M0	I

T1	N1	M0	III
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	III
T3	Nx, N0	M0	III
T3	N1	M0	III
T4	Cualquier N	M0	IV
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 2. Clasificación de carcinoma de células renales por grupos pronósticos (AJCC 2017).

Respecto a los factores histológicos comprenden: grado de Fuhrman, subtipo de cáncer renal, características sarcomatoideas, invasión microvascular, necrosis tumoral e invasión del sistema colector. El grado nuclear de Fuhrman es el sistema de graduación histológica más aceptado en el CCR (Fuhrman, Lasky et al. 1982), aunque se ve afectado por discrepancias intra e interobservadores, es un factor pronóstico independiente (Lang, Lindner et al. 2005). Recientemente, se ha propuesto que un sistema de graduación de Fuhrman simplificado en dos o tres estratos podría ser tan exacto como el esquema de clasificación clásico en cuatro niveles (Rioux-Leclercq, Karakiewicz et al. 2007),(Rioux-Leclercq, Karakiewicz et al. 2007), (Sun, Lughezzani et al. 2009).

	TAMAÑO NUCLEAR	CONTORNO NUCLEAR	NUCLÉOLO
GRADO 1	10 micras	regular	ausente
GRADO 2	15 micras	algo irregular	visible a 400x
GRADO 3	20 micras	irregular	visible a 100x
GRADO 4	20 micras o mas	irregular lobulado	visible con facilidad

Tabla 3. Clasificación de Fuhman (Fuhrman, Lasky et al. 1982).

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Eble 2004), existen tres subtipos histológicos principales de CCR: convencional (de células claras) (80 %-90 %), papilar (10 %-15 %) y de células cromóforas (4-5 %). En un análisis unifactorial se constató una tendencia a un mejor pronóstico de los pacientes con CCR de células cromóforas con respecto al papilar y de éste respecto al convencional de células claras (Cheville, Lohse et al. 2003),(Patard, Leray et al. 2005).

La clasificación en tipos del CCR se ha confirmado a escala molecular mediante análisis citogenéticos y genéticos (Linehan, Vasselli et al. 2004), (Furge, Tan et al. 2007).

Se han desarrollado y validado externamente sistemas y nomogramas pronósticos postoperatorios que combinan factores pronósticos independientes (Patard, Kim et al. 2004),(Karakiewicz, Briganti et al. 2007),(Zigeuner, Hutterer et al. 2010).

Con alto grado de certeza es posible que estos sistemas sean más exactos que el estadio TNM o el grado de Fuhrman aislado para predecir la supervivencia. Una ventaja importante de los nomogramas es su capacidad para medir la exactitud predictiva (EP), lo que permite evaluar objetivamente todos los parámetros predictivos nuevos. Antes de ser adoptado, cada variable o sistema pronóstico nuevo tiene que demostrar que su EP es superior a la de sistemas histopronósticos postoperatorios convencionales (Isbarn and Karakiewicz 2009).

Así se concluye que en los pacientes con CCR debe identificarse el estadio TNM, el grado nuclear según Fuhrman y el subtipo de CCR (Eble 2004), ya que aportan información pronóstica importante. Los sistemas pronósticos deberían utilizarse actualmente en un contexto metastásico y continúan en investigación en la enfermedad localizada.

1.2.5. Anatomía patológica

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud los tumores renales (Eble 2004), pueden dividirse en:

- Carcinoma de células claras

El CCR corresponde a aproximadamente 90 % de las neoplasias que se originan en el riñón del adulto. Es el tumor epitelial más frecuente. Los carcinomas renales de células claras presentan una coloración amarillenta y un aspecto multilobulado, con áreas sólidas y quísticas, y con hemorragia y necrosis, circunstancias que normalmente acompañan a los casos de gran tamaño. En estos casos, la pieza quirúrgica remitida puede llegar a pesar varios kilos. Sin embargo, esta circunstancia es hoy en día excepcional. La mayor concienciación de la población frente a los síntomas, la estructura sanitaria y el elevado grado de refinamiento que han alcanzado las técnicas de imagen, hacen que cada vez más se detecten casos confinados al riñón y de pequeño tamaño (Park, Cadeddu et al. 2007).



Tabla 8. Imagen macroscópica de un carcinoma de células claras esporádico mostrando un tumor de color amarillento con áreas hemorrágicas y con zonas centrales cicatriciales

blanquecinas. La tumoración se encuentra bien delimitada del tejido renal adyacente(López, Ugalde et al. 2008).

Los carcinomas renales de células claras, independientemente de si son familiares, asociados a enfermedad de VHL o esporádicos, coexpresan citoqueratinas de bajo peso molecular (CKs 8, 18, 19) y vimentina (Zhou, Roma et al. 2005). Esta doble tinción es característica, lo cual es un dato importante a la hora de valorar el origen tumoral en una metástasis a distancia de un primario desconocido. Asimismo, resulta positiva la inmunotinción con EMA, marcador de carcinoma renal (CCR), CD10, CD13, CD15 y MUC-1. (Zhou, Roma et al. 2005). Como consecuencia de la alteración genética del cromosoma 3 que subyace en prácticamente todos los casos, la tinción con CA9 y con ciclina D1 también es positiva.

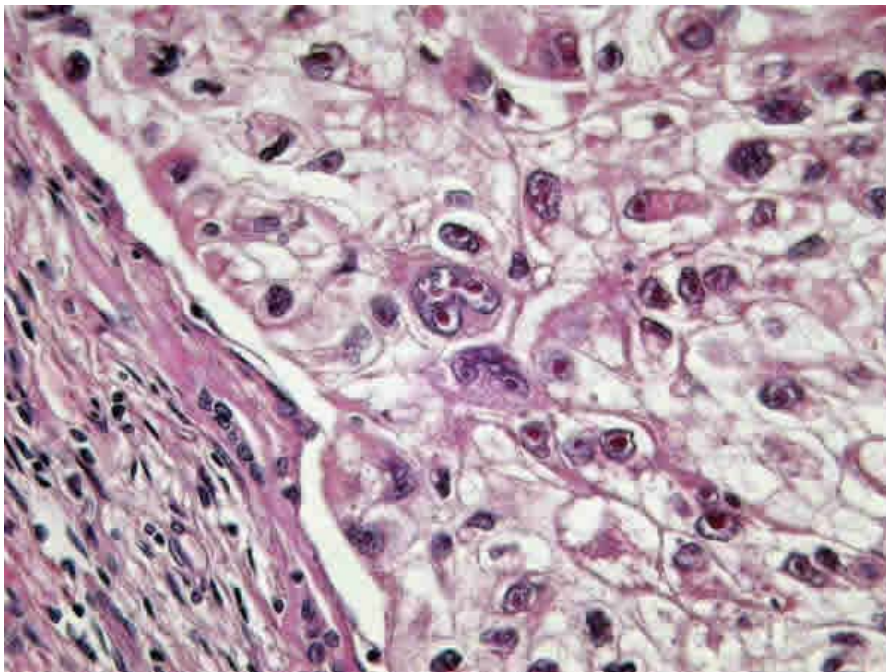


Figura 9. Detalle citológico de un carcinoma de células claras esporádico de alto grado nuclear mostrando pleomorfismo nuclear marcado y nucleolos evidentes (Hematoxilina-Eosina, x400)(López, Ugalde et al. 2008).

- Carcinoma quístico multilocular de células claras.

Tumor quístico en cuyos tabiques se halla aislados grupos de células claras de bajo grado nuclear. Son de muy buen pronóstico y no dan metástasis. Es poco frecuente (1-5 % de tumores epiteliales). La variante multilocular está constituida por quistes de tamaño variable, sin componente sólido acompañante. Los tabiques son de pared fina y están tapizados por células claras de morfología característica. La luz contiene un material acelular eosinófilo.



Figura 10. Detalle citológico de un carcinoma de células claras esporádico, variedad multilocular, mostrando paredes finas tapizadas por células claras típicas de bajo grado nuclear (Hematoxilina-Eosina, x400) (López, Ugalde et al. 2008).

- Carcinoma Cromóforo

Al microscopio, la variedad clásica está compuesta por células grandes de contorno poliédrico, con membrana citoplásmica evidente y citoplasma finamente granular o claro, dispuestas en nidos, cordones, o ductos, que pueden ser confundidas con un carcinoma renal de células claras que contenga células granulares, hecho que ocurre con cierta frecuencia. Los oncocitomas y el resto de tumores oncocíticos, incluyendo la variedad eosinofílica del carcinoma de células cromóforas, tienen un citoplasma intensamente eosinofílico y granular y normalmente no plantean problemas

diagnósticos. Sin embargo, se ha visto que las células de estos tumores, cuando están localizadas en la cicatriz central, pueden mostrar cierto aclaramiento del citoplasma y este hecho puede plantear eventualmente cierta confusión.

El perfil inmunohistoquímico más común en el carcinoma de células cromófobas incluye positividad para CK7, EMA, MUC1, e-cadherina, c-kit y parvalbúmina. Resultan negativos CK20, marcador de carcinoma renal (RCC marker), CD10, vimentina, racemasa (p504S) y queratinas de alto peso molecular (Zhou, Roma et al. 2005). La mortalidad asociada a este tipo tumoral es de alrededor de 10 %. Comprende a 5 % de los tumores epiteliales.

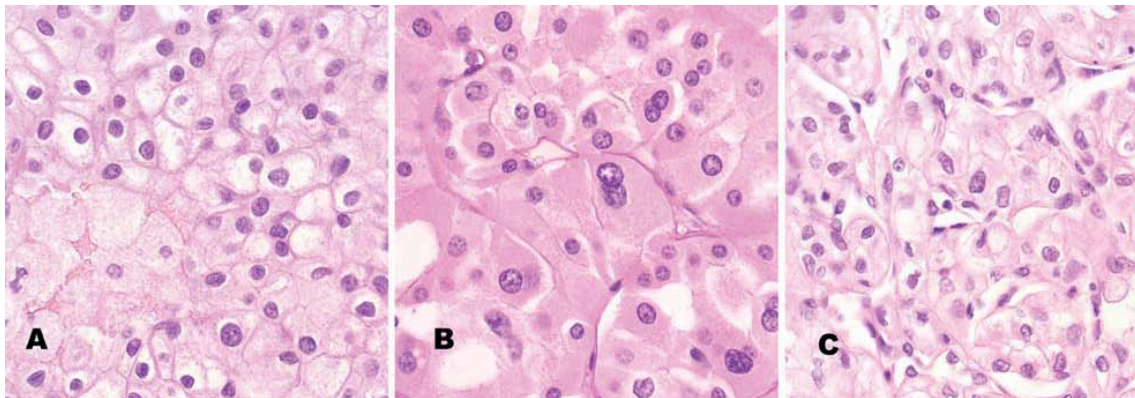


Figura 11. Comparación entre las características histológicas típicas del carcinoma cromóforo, el oncocitoma y el carcinoma convencional. (A) Células eosinofílicas con frecuentes halos perinucleares; hay abundante citoplasma reticularpálido, con acentuación periférica de la granularidad hacia la membrana celular: carcinoma cromóforo. (B) Células con abundante citoplasma finamente granular y eosinofílico, distribuidas en nidos y túbulos, sin halos perinucleares: oncocitoma.(C) Arquitectura alveolar, compacta, sólida con característica vascularización prominente que se interconecta; no hay acentuación en las membranas celulares: carcinoma convencional.

A, B y C: Hematoxilina-eosina, aumento originalX400.

(Arias, Hernández et al. 2008).

- Carcinoma Papilar

El carcinoma renal papilar tipo 1 es el más frecuente. Está constituido por células pequeñas, con escaso citoplasma basófilo y núcleo redondeado sin nucléolo, dispuestos en hilera simple en el eje hialino-vascular de la papila. Se trata de tumores de grado bajo que contienen abundantes acúmulos de histiocitos espumosos y cuerpos de psammoma en las papilas.

El carcinoma renal papilar tipo 2 se caracteriza por papilas irregulares y células de gran tamaño con citoplasma amplio y eosinofílico y núcleo voluminoso con nucléolo prominente. Las células a menudo muestran imágenes de pseudoestratificación en las papilas. Los cuerpos de psammoma y los acúmulos histiocitarios aparecen en menor cantidad que en el tipo 1.

Normalmente el grado (Fuhrman, Lasky et al. 1982) es mayor en el tipo 2 que en el tipo 1 (Delahunt, Eble et al. 2001). Recientemente se ha propuesto que los carcinomas renales papilares deben ser graduados en base al grado nucleolar y no mediante el sistema de Fuhrman (Sika-Paotonu, Bethwaite et al. 2006). Asimismo, el estadio TNM (39 Sobin LH, Wittekind C, editores. TNM classification of Malignant Tumours, 6th edition, New Jersey: John Wiley & Sons; 2002) suele ser más avanzado en el tipo 2.

Como el resto de carcinomas renales, el carcinoma papilar puede presentar transformación sarcomatoide (Cossu-Rocca, Eble et al. 2006). En ocasiones el tumor es de morfología sólida (Shen, Ro et al. 2007) o mixta, tubular y papilar y, más raramente, de predominio tubular y en este terreno pueden producirse ciertas dificultades diagnósticas. A veces muestran transformación oncocítica de sus células (Lefevre, Couturier et al. 2005).

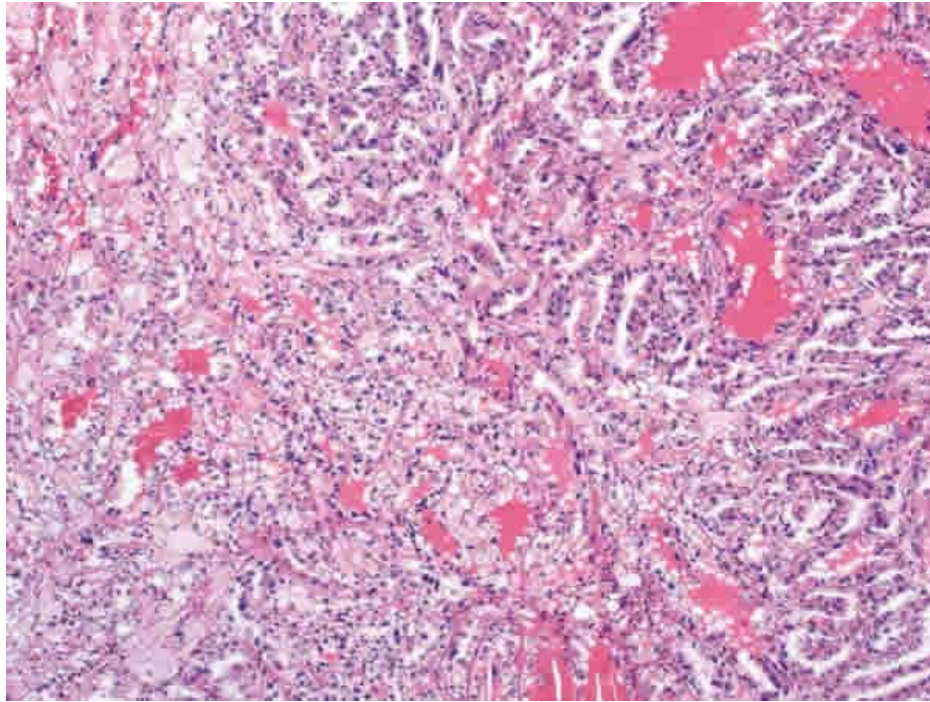


Figura 12. Imagen representativa de un carcinoma renal papilar con áreas papilares y áreas de células claras (hematoxilina-eosina x100)(López, Ugalde et al. 2008).

- Carcinoma de los conductos colectores de Bellini

El carcinoma de los ductos colectores, o carcinoma de los ductos de Bellini, es una forma poco frecuente de carcinoma renal, aconteciendo en aproximadamente el 1% de los casos de carcinoma renal en adultos. Característicamente tiene mal pronóstico, como demuestran Tokuda y cols. (Tokuda, Naito et al. 2006) en la mayor serie recogida hasta la fecha en la literatura con 81 pacientes.

Macroscópicamente es un tumor que forma masas blanquecinas, no amarillentas, de consistencia firme, que tienden a afectar fundamentalmente la médula renal, y en este sentido puede distinguirse del resto de carcinomas renales. Histológicamente, el carcinoma de los ductos colectores está constituido por múltiples estructuras ductales de contorno irregular inmersas en un estroma fibroso, a veces incluso desmoplásico (Kobayashi, Matsuzaki et al. 2008). Las células neoplásicas muestran atipia intensa, pleomorfismo, hipercromatismo y mitosis, con elementos frecuentes «en tachuela» o «en anillo de sello» (Li, Vuolo et al. 2001). Desde el punto de vista

histológico debe distinguirse del carcinoma renal papilar y del carcinoma urotelial de alto grado (Tokuda, Naito et al. 2006).

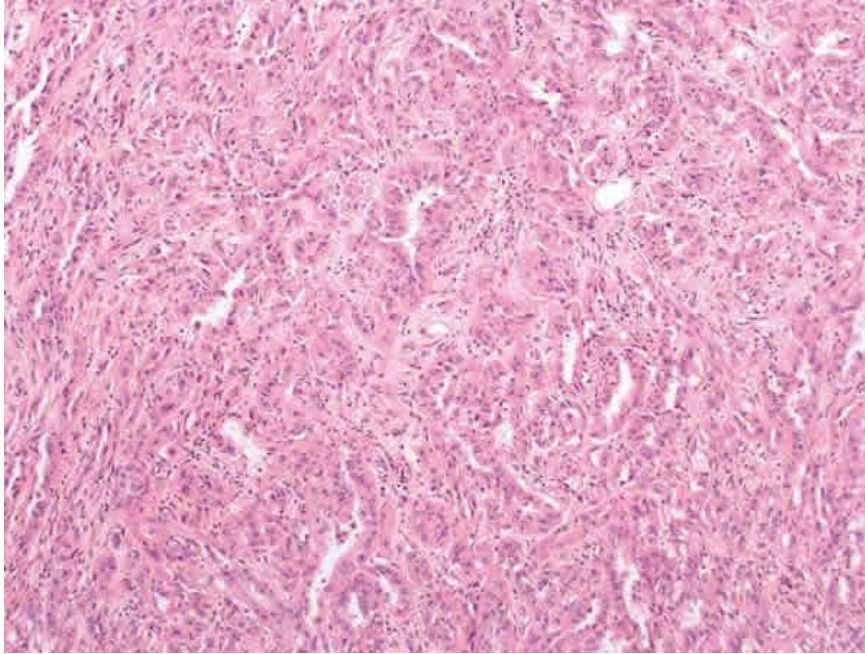


Figura 13. Patrón arquitectural tubular irregular en el seno de un estroma fibroso en un caso de carcinoma de los túbulos colectores (hematoxilina-Eosina, x100) (López, Gaafar et al. 2009).

- Carcinoma Medular

Este tipo de neoplasia es aún más rara y aún más agresiva que la anterior. Tumor de crecimiento muy rápido asociado casi exclusivamente a anemia falciforme (OMS). Aparece en edades muy jóvenes (10-40 años) con un promedio de 22 años y es más frecuente en varones. Síntomas inespecíficos (dolor y hematuria) pero con cierta frecuencia debuta ya con metástasis y, a veces, con masa palpable. Los estudios radiológicos se asemejan a los del carcinoma de los ductos colectores, pero el contexto clínico ayuda mucho al radiólogo a orientar el caso. El pronóstico es infausto. El tiempo medio de supervivencia es de 15 semanas desde el diagnóstico. Hay metástasis frecuentes a hígado, pulmón y ganglios.

En la pieza quirúrgica es un tumor de predominio medular constituido por tejido grisáceo de bordes mal definidos y con focos de necrosis y hemorragia.

Microscópicamente es un tumor de alto grado con células de citoplasma eosinófilo y núcleos pleomórficos que adopta un patrón reticular o, a veces, criboso. Puede haber células de aspecto rabdoide o escamoide. El infiltrado inflamatorio es frecuente, como ocurre en los carcinomas de Bellini. Es posible identificar hematies falciformes.

Es una entidad controvertida en la que hay autores que opinan que es una variante más agresiva del carcinoma de los ductos colectores (Polascik, Bostwick et al. 2002),(Eble 1996).

Algunos estudios hechos con microarrays de ADN, los coloca más cerca de los carcinomas uroteliales que del resto de carcinomas renales (Yang, Sugimura et al. 2004).

- Carcinoma asociado a Translocación Xp11

Con este nombre se agrupan una serie de carcinomas renales que se presentan en la edad pediátrica y que tienen en común una translocación en la que el punto de ruptura está en Xp11.2. Como consecuencia de ello se producen fusiones del factor de transcripción TFE3, que es el que se codifica precisamente en esa región cromosómica, con otros genes(Argani and Ladanyi 2005)(Argani and Ladanyi 2006), (Clark, Lu et al. 1997).

Hasta la fecha se han descrito 5 diferentes fusiones que afectan al TFE3 (Argani, Antonescu et al. 2002) (tabla 4). Una de ellas, la ASPL-TFE3, es idéntica a la que se produce en el sarcoma alveolar de partes blandas. Muchos de estos pacientes se caracterizan por haber recibido, varios años antes, tratamientos de quimioterapia citotóxica por leucemias y otros tumores, e incluso por lupus eritematoso sistémico(Argani and Ladanyi 2005).

CARCINOMAS RENALES CON TRANSLOCACIÓN XP11.2

ASPL-TFE3	t(X;17)(p11.2;q25)
PRCC-TFE3	t(X;1)(p11.2;q21)
PSF-TFE3	T(X;1)(p11.2;p34)
NONO-TEF3	Inv(X)(p11q;q12)
CLTC-TFE3	T(X;17)(p11.2;q23)

Tabla 4. Carcinomas renales con translocación Xp11.2

Los carcinomas renales con translocación Xp11.2 tienen una morfología típica. El examen macroscópico es superponible al carcinoma de células claras convencional. Se trata de carcinomas compuestos por células claras de gran tamaño que forman nidos, alvéolos y papilas acompañados de abundantes cuerpos de psammoma. A veces presentan citoplasmas levemente eosinófilos. Todos estos carcinomas, antes de ser evaluados e identificados genéticamente, pertenecían al raro grupo de carcinomas renales de la infancia y adolescencia.

Así, Chian-Garcia y cols, Atinok y cols y Bruder y cols. encuentran que el 41%, el 75% y el 20%, respectivamente, de los carcinomas renales de sus archivos pertenecientes a este rango de edad eran carcinomas con translocación Xp11.2. De forma característica, estos tumores son positivos con los marcadores inmunohistoquímicos del melanoma (Melan A y HMB45) y no expresan, o lo hacen muy débilmente, citoqueratinas y vimentina (Argani and Ladanyi 2005). También se detecta positividad con CD10 y con el marcador del carcinoma renal. Más específicamente, este grupo de carcinomas muestra positividad nuclear con el factor de transcripción TFE3 en inmunohistoquímica de material incluido en parafina (Argani and Ladanyi 2006).

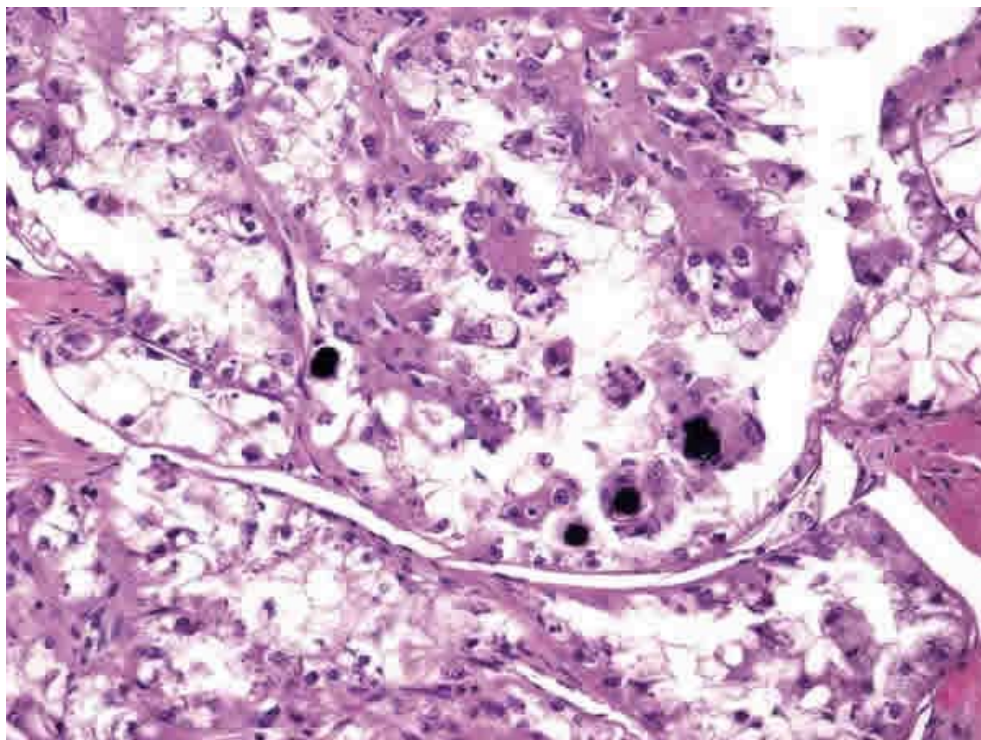


Figura 14. Imagen histológica de un carcinoma renal con translocación Xp11.2 y fusión PRCC-TFE3 mostrando células claras, papilas y cuerpos de psammoma (Hematoxilina-Eosina, x100) (López, Ugalde et al. 2008).

- Carcinoma asociado a Neuroblastoma

Tumor poco frecuente, morfológicamente heterogéneo que aparece en niños que sobrevivieron a un neuroblastoma.

- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes

Neoplasia poco frecuente que comprende menos del 1% de los carcinomas renales. Se presenta más frecuentemente en mujeres y suelen ser tumores bien circunscritos de bajo grado, con pronóstico favorable. El inmunofenotipo es complejo y variable, sin un perfil claramente definido.

- Carcinoma de células renales no clasificable

La mayor parte de ellos se incluyen bajo este epígrafe ante la ausencia de datos histológicos específicos o reconocibles.

Como puede esperarse el patrón inmunohistoquímico en este grupo es muy heterogéneo. El EMA (100%) y la Cam 5.2 (78,9%) son los marcadores más consistentemente encontrados. La citoqueratina 34βE12 es positiva en el caso que presentaba fenotipo neuroendocrino. La CK20 resulta negativa en todos los casos.

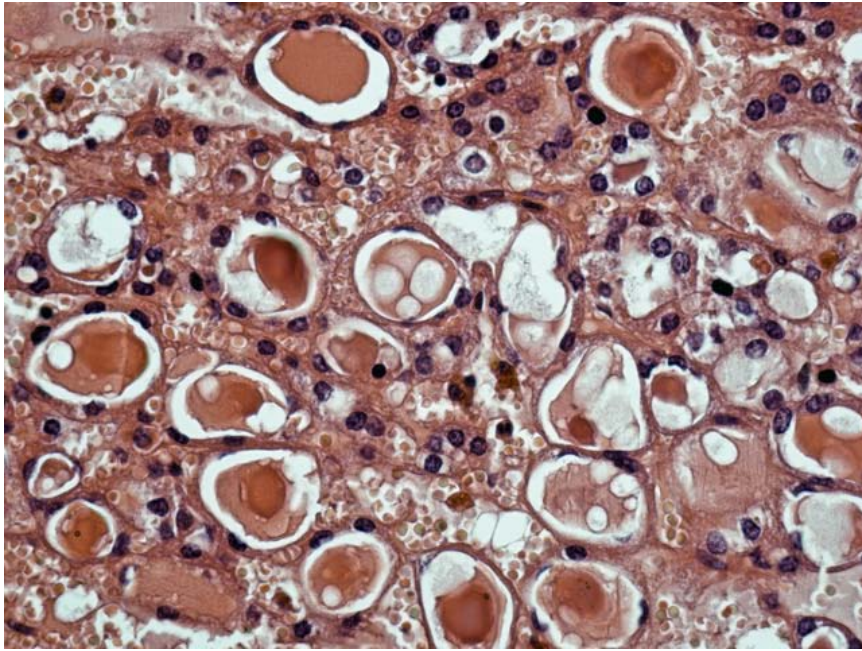


Figura 15. CCR no clasificable con un patrón folicular similar al tejido tiroideo. (Jose Ignacio Lopez.El cancer renal en pacientes jóvenes.Patología Quirúrgica.nº1563.)

- Adenoma papilar

Tumor de estructura papilar menor de 5 mm de diámetro que puede aparecer en forma solitaria o múltiple y que sería la contrapartida benigna de los carcinomas papilares. Es muy frecuente, especialmente en pacientes dializados por largos períodos.

- Oncocitoma

El oncocitoma renal es un tumor benigno que constituye alrededor del 5% de las neoplasias renales del adulto y que se origina a partir de las células intercalares (López Luque, Gómez Bermudo et al. 2006). Con frecuencia es un tumor asintomático que se descubre casualmente al estudiar el retroperitoneo por otras causas. El oncocitoma es un tumor bien delimitado, no encapsulado, de color marrón oscuro, que muestra a veces una cicatriz fibrosa central típica. Las células del oncocitoma contienen abundantes mitocondrias y son negativas con la técnica del hierro coloidal. El diagnóstico diferencial debe incluir sobre todo al carcinoma renal de células cromóforas y al carcinoma renal de células claras, variante de células granulares, (Abrahams 2005),

debido al diferente pronóstico que comportan estas otras entidades. Aparte de las características puramente histológicas, la inmunohistoquímica y los estudios moleculares pueden ayudar decisivamente a distinguirlos. No obstante, algunos casos aislados plantean grandes dudas. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, el oncocitoma renal es positivo con CD15, e-cadherina, parvalbúmina, c-Kit, y con la citoqueratina 20. La citoqueratina 7 puede ser positiva de manera focal (Zhou, Roma et al. 2005). Estudios recientes muestran positividad para claudina 8 (Lechpammer, Resnick et al. 2008) y para ciclina D1 (Sukov, Carlson et al. 2008). El oncocitoma muestra pérdidas de material en los cromosomas 1 y 14, así como alteraciones del ADN mitocondrial.

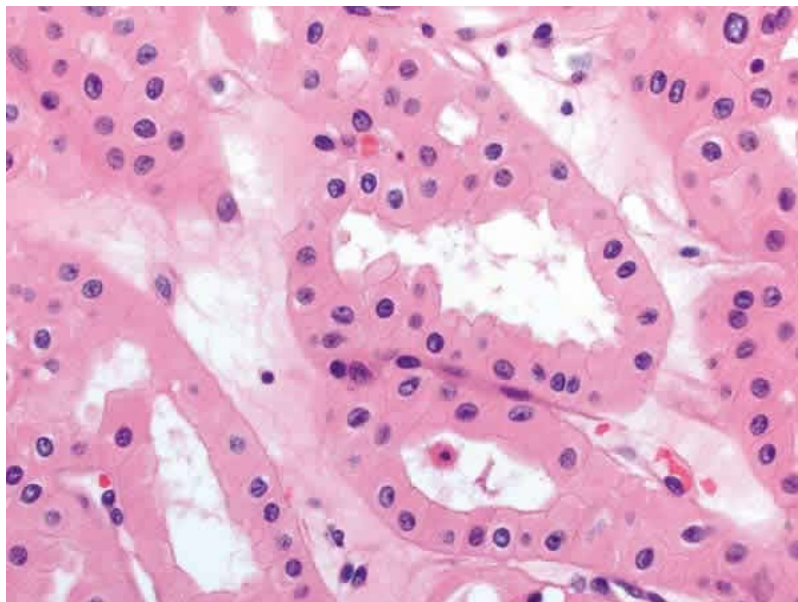


Figura 16. Patrón de crecimiento pseudoglandular en un oncocitoma renal (Hematoxilina-Eosina, x250) (López, Ugalde et al. 2008).

1.2.6. Pronóstico

Pueden clasificarse los diferentes factores pronósticos estudiados hasta el momento en 4 grupos (Lane and Kattan 2005), (Belldegrun 2007). Anatómicos, clínicos, histológicos y moleculares.

Factores pronósticos carcinoma renal			
Anatómicos	Clínicos	Histológicos	Moleculares
Tamaño tumoral	Sintomatología	Grado tumoral	CA IX
Extensión tumoral	Performance status	Tipo histológico	VEFG
Metástasis a distancia	Trombocitosis Caquexia Neutrofilia	Rasgo sarcomatoide Necrosis	K167 P53

Tabla 5. Clasificación factores pronósticos.

- Factores anatómicos

En este grupo de factores encontramos a aquellos directamente relacionados con el tamaño tumoral y su extensión, tanto local, ganglionar, vascular, y/o metastásica.

Como es evidente, los pacientes con tumores organoconfinados presentan un mejor pronóstico en relación a los que sufren enfermedad diseminada. Evaluando la implicación pronóstica del estadiaje establecido por la clasificación TNM, un análisis multivariante publicado en 2000 muestra que la supervivencia se encuentra significativamente relacionada con él. De esta forma, la supervivencia cáncer específica a los 5 años para los pacientes en estadio I se sitúa en el 94%, 74% para el II, 67% para el III y 32% para el estadio IV (Tsui, Shvarts et al. 2000).

En relación a este sistema y sus implicaciones pronósticas han surgido diferentes críticas, sugiriendo su reevaluación, dada la discrepancia en los límites marcados para el tamaño tumoral en comparación con estudios más recientes, y la importancia fundamental de la existencia de trombo tumoral, afectación perirrenal y de la grasa del seno, así como de la afectación adrenal y ganglionar, al margen de no incluir otros factores, clínicos e histológicos, vitales para el pronóstico (Pettersson, Sabirsh et al. 2005), (Park and Eisen 2007).

Tamaño tumoral

Siguiendo lo pautado en la clasificación TNM, el límite de 4 cm clasificará al tumor como T1a o T1b, con las correspondientes implicaciones en las decisiones quirúrgicas y de seguimiento posterior, dado que la seguridad y eficacia de la cirugía conservadora de nefronas, según estudios multicéntricos, parece demostrada para tumores menores de 4 cm.(Patard, Shvarts et al. 2004).

En este sentido, existe un estudio de validación con 2746 pacientes que establece diferencias de supervivencia cáncer-específica a los 5 años en relación al tamaño tumoral, situándola en el 97% para los T1a (<4 cm), 87% para los T1b (4-7 cm) y 71% para los T2 (>7 cm). (Knight and Morris 2011), (Frank, Blute et al. 2005).

Por otro lado, emerge una corriente que aboga por elevar el límite del tamaño tumoral de 4 hasta 7 cm para la decisión de cirugía conservadora en base a la ausencia de diferencias pronósticas significativas. Un estudio publicado por Leibovich et al, que incluía 932 pacientes con CR entre 4 y 7 cm sometidos a tratamiento quirúrgico, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a cirugía conservadora o radical, por lo que concluye que la cirugía conservadora en paciente con este tamaño tumoral no ensombrece el pronóstico(Leibovich, Blute et al. 2004).

Un estudio multicéntrico realizado en Europa por Ficarra et al, defiende situar el corte en 5,5 cm en base a implicaciones pronósticas, dadas las diferencias encontradas, estadísticamente significativas, en la supervivencia específica a los 5 y 10 años, que resultaron ser del 93,2% y 87,9% respectivamente para los =5,5 cm, y del 79,95 y 73,5% para los >5,5cms ($p<0,0001$) (Ficarra, Guillè et al. 2005), (Ficarra, Prayer-Galetti et al. 2004).

En nuestro país, encontramos igualmente disparidad en los resultados publicados. Existen grupos que en el análisis de su serie no encuentran diferencias en la supervivencia entre los T1a/b y los T2, situándolas entre el 95 y 100% a los 5 años (Ortiz Gorraiz, Vicente Prados et al. 2005), (Budía Alba, Gómez Pérez et al. 2007).

Por el contrario, otros sí aprecian diferencias significativas, con una supervivencia a los 5 años entre el 95 y 100% para los T1a, 87% para los T1b y del 66- 79,9% para los T2.(Medina López, Congregado Ruiz et al. 2001), (Giménez Bachs, Donate Moreno et al. 2007).

En líneas generales, en estudios multivariantes, el tamaño tumoral suele mostrarse como una variable pronóstica independiente (Dall'Oglio, Ribeiro-Filho et al. 2007).

Extensión tumoral

El grado de extensión del CCR compromete su pronóstico. Múltiples estudios muestran datos sobre las diferencias pronósticas en relación a la afectación de la cápsula renal, del sistema colector, de la grasa perirrenal/glándula suprarrenal (T3a), vascular (T3b-c) o ganglionar (N1-2).

- Afectación de la cápsula/sistema colector

En un estudio publicado por Klatte et al. (Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, et al. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. BJU Int. 2007;99(4): 821-824.), se analizó la influencia pronóstica de estos dos factores en los tumores en estadio I y II en una serie de 519 casos, llegando a la conclusión, mediante un análisis multivariante, que la afectación de la cápsula renal (invasión pero sin penetración) y del sistema colector son factores pronósticos independientes, hasta tal punto que cuando existe alguna de ellas la supervivencia de los T1N0M0 y los T2N0M0 llega a no alcanzar diferencias significativas en relación a los T3aN0M0.

En relación a la invasión capsular, la proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años varía del 75.6% de aquellos con invasión al 86.9% en los que no la presentan. En cuanto a la afectación del sistema colector, esta proporción varía del 56.9% en los que la sufren al 86.3% en los que no está presente.

- Afectación grasa prerrrenal/glándula suprarrenal

Analizados de forma global, la supervivencia de los CCR T3a se sitúa según diferentes grupos entre el 50-75% a los 5 años (Frank, Blute et al. 2005), (Ortiz Gorraiz, Vicente Prados et al. 2005).

En un estudio realizado por Han et al. en 1.087 pacientes intervenidos, donde analizan por separado la supervivencia de los CCR con afectación o no de la glándula suprarrenal, muestran que dicha afectación ensombrece significativamente el pronóstico, encontrando una supervivencia a los 5 años del 36% para los casos con afectación de la grasa, reduciéndose al 0% en los casos con afectación adrenal (Han, Bui et al. 2003).

- Afectación vascular

La invasión vascular puede ser micro o macroscópica. La existencia de invasión microscópica se muestra como un factor pronóstico independiente desfavorable (Dall'Oglio, Ribeiro-Filho et al. 2007), (Van Poppel, Vandendriessche et al. 1997), (Bogdanovic 2004), (Ishimura, Sakai et al. 2004), (Madbouly, Al-Qahtani et al. 2007). Posee un pronunciado efecto negativo sobre el período libre de recurrencia, incluso en los pacientes con estadios bajos, pudiendo, en estos casos, descender la supervivencia a los cinco años desde el 90% de aquellos que no la presentan hasta el 45% de los que la poseen.

Según el estudio de Van Poppel et al (Van Poppel, Vandendriessche et al. 1997), el 28,3% de los pacientes con CCR incluidos en su serie, presentaban invasión microscópica vascular, de ellos el 39,2% presentaron progresión de la enfermedad, con un intervalo libre de 72 meses. De los casos sin invasión vascular, sólo el 6,2% experimentaron progresión, con un intervalo libre de 160 meses.

En relación al desarrollo de metástasis, un 50% de los afectados por invasión microvascular las desarrolla frente al 5% de los casos con ausencia de la misma (Madbouly, Al-Qahtani et al. 2007).

La afectación vascular macroscópica viene dada por la tendencia del CCR a crecer intraluminalmente en el sistema venoso, fundamentalmente hacia la vena renal y cava inferior. Puede afectar en torno al 10% de los casos al diagnóstico (Kim, Zisman et al. 2004), (Moinzadeh and Libertino 2004) y su existencia clásicamente se ha asociado a mayor recurrencia y disminución de la supervivencia tras la cirugía, aunque existen publicaciones en pro y en contra de esta afirmación.

De esta forma, Kim et al. muestran que a los 3 años el 78% de los casos sin afectación vascular sometidos a nefrectomía se encontrarían libres de enfermedad, frente al 60% de los que presentaban trombo en vena renal, el 46% si afectaba la cava infradiafragmática y el 34% si presentaban trombo en cava supradiafragmática y se realizó cirugía sobre el mismo (Kim, Zisman et al. 2004).

Por otro lado, un reciente estudio publicado por Lambert et al. muestra ausencia de significación estadística en la supervivencia cáncer-específica a los cinco años en relación al nivel del trombo. La mayor diferencia la marcaría la existencia o no de metástasis asociadas, con una buena supervivencia a los 5 años tras el tratamiento quirúrgico; 60,3% frente al 10% sin o con metástasis respectivamente (Lambert, Pierorazio et al. 2007).

En esta misma línea, Boorjian et al. comunican una supervivencia a los 5 años del 44,6% en los pacientes con trombo en vena renal/cava infradiafragmática (T3b) y del 47,4% en los que presentaban trombo supradiafragmático (Boorjian, Sengupta et al. 2007)

Muy probablemente estos resultados tengan una estrecha relación con la experiencia del equipo en esta compleja cirugía, y siempre en ausencia de invasión de la pared vascular por el trombo, dado que este hecho empobrecería el pronóstico descrito (Ficarra, Galfano et al. 2007).

- Afectación ganglionar

La afectación ganglionar produce indudablemente impacto en la supervivencia de los pacientes afectos de CCR. La incidencia de ganglios positivos (N1) aumenta con el estadio pT, y se asocia con metástasis a distancia y afectación venosa (Pantuck, Zisman et al. 2003). Trabajos clásicos, como el de Giberti et al, comunican una alta supervivencia en los CCR N+, basándose en la linfadenectomía sistemática. Con ella, consiguen una supervivencia en los N+ M0 sin afectación vascular del 53% a los 5 años, 39% a los 10 años y 16 % a los 20 años (Giberti, Oneto et al. 1997).

Otras publicaciones no conceden una supervivencia mayor al 10% a los cinco años a estos pacientes (Lam, Shvarts et al. 2005). En 2007 fue publicado un análisis multivariante que incluía 171 pacientes con CCR N+ sin metástasis tratados con cirugía, encontrando una supervivencia al año, 2, 5, 10 y 15 años del 71,4%, 51,6%, 39,3%, 30,5% y 27,5% respectivamente, que es francamente inferior a los pacientes sin afectación ganglionar (Karakiewicz, Briganti et al. 2007).

De esta forma, los pacientes con afectación ganglionar y sin metástasis podrían ser encuadrados en un grupo pronóstico de riesgo intermedio.

Metástasis a distancia

La diseminación metastásica podríamos calificarla como el peor factor pronóstico. La supervivencia cáncer-específica se situaría entre el 5-10% a los 5 años y el 0-7% a los 10 años (Lohse and Cheville 2005).

- 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. Intentaremos analizar en este apartado aquellos que poseen, según los estudios más recientes, mayor evidencia pronóstica.

Forma de presentación

En nuestros días, fundamentalmente debido a la evolución de las técnicas de imagen, el diagnóstico de CCR se realiza de forma incidental en torno al 40% de los casos (Ruiz, López et al. 2001), (Ortiz Gorraiz, Vicente Prados et al. 2005).

Los tumores diagnosticados de forma incidental presentan una mayor supervivencia alrededor del 81%-97% a los cinco años frente al 65-75% de los sintomáticos, diferencia estadísticamente muy significativa (Ortiz Gorraiz, Vicente Prados et al. 2005), (Ruiz, López et al. 2001), (Siemer, Uder et al. 2000), (Lightfoot, Conlon et al. 2000), (Pantuck, Zisman et al. 2001), Tsui et al (Tsui, Shvarts et al. 2000), no sólo confirman esta mayor supervivencia sino también un menor porcentaje de recurrencias.

Estado funcional del paciente

El performance status (PS) es reconocido como factor pronóstico independiente en análisis multivariantes (Frank, Blute et al. 2002), (Kattan, Reuter et al. 2001).

Este indicador pronóstico no quedaría limitado a los tumores localmente avanzados y/o metastásicos, sino también para los tumores localizados (Zisman, Pantuck et al. 2001).

El hecho de poseer un PS según la ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor a 0 (0: encontrarse totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades anteriores a la enfermedad sin restricción), implica un riesgo relativo para el fallecimiento de 3,66%. (Zisman, Pantuck et al. 2002).

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/cc. (O'Keefe, Marshall et al. 2002).

Benzalah et al. encontraron una relación directamente proporcional de la trombocitosis con el tamaño tumoral, la invasión ganglionar, la existencia de metástasis y el grado de Fuhrman, e inversamente proporcional a la supervivencia (70% a los 5 años en aquellos

pacientes con nivel plaquetario $<450.000/\text{mm}^3$, frente al 38% en aquellos con un nivel superior (Bensalah, Leray et al. 2006).

Otros factores clínicos

Existen múltiples estudios que evalúan otras variables con el objetivo de determinar su influencia en la evolución de la enfermedad, como la pérdida de peso, considerada un factor con implicaciones pronósticas si es superior al 10% (Tsui, Shvarts et al. 2000), o la neutrofilia, considerada factor independiente por algunos autores, si situamos el corte en 6.500 neutrófilos por μl (Bensalah, Leray et al. 2006).

Por último, son considerados, con mayor o menor peso, variables como la anemia, la disfunción hepática, incremento de la velocidad de sedimentación globular y aumento de fosfatasa alcalina.

- Factores anatómo-patológicos

Dentro de estos factores incluimos determinados aspectos histopatológicos que han demostrado tener relevancia en la evolución de la enfermedad, y fundamentalmente con la progresión y supervivencia de la misma.

Grado nuclear

El sistema para clasificar el grado nuclear más extendido en la actualidad es el de Fuhrman (Fuhrman, Lasky et al. 1982). Este sistema clasifica a los CR según la morfología nuclear en cuatro grados. En relación a dicho grado nuclear la supervivencia varía de forma significativa, pero con amplias diferencias según las series analizadas; de esta forma la supervivencia a los cinco años puede oscilar de la siguiente forma (Novara, Martignoni et al. 2007): Grado 1 (50 – 100%), grado 2 (30 – 94%), grado 3 (10 – 80%) y grado 4 (9 – 66%).

Estas diferencias podrían estar justificadas por varias razones, como son la variabilidad entre observadores, la existencia de más de un grado nuclear en un mismo tumor y las variadas formas y protocolos de procesamiento de las muestras.

No obstante, a pesar de esta disparidad de datos, el grado nuclear ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en estudios multivariantes(Rioux-Leclercq, Karakiewicz et al. 2007).

Tipo histológico

El carcinoma cromóforo clásicamente ha sido considerado de mejor pronóstico que el carcinoma de células claras, al igual que los tumores papilares(Mejean, Oudard et al. 2003).

Sin embargo, existen trabajos actuales que encuentran similar supervivencia en los diferentes tipos histológicos, con la salvedad de los que poseen diferenciación sarcomatoide, en los que existe consenso en relación a su peor evolución(Dall'Oglio, Arap et al. 2007), (Patard, Leray et al. 2005).

En este sentido el trabajo publicado por Dall'Oglio et al. (Dall'Oglio, Arap et al. 2007), sitúa la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años en el 76,6% para los tumores de células claras, 71,2% para los cromóforos y 72,7% para los papilares, descendiendo hasta el 26,9% para los que poseen diferenciación sarcomatoide.

Necrosis tumoral

La presencia de necrosis en el CCR ha sido considerada un importante factor predictor de supervivencia, asociándose a mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis, así como grados indiferenciados y peor performance status (PS). La supervivencia cáncer-específica a los cinco años desciende del 75% en aquellos tumores sin necrosis hasta el 36% en los que la poseen(Lam, Shvarts et al. 2005).

- Factores moleculares

La incorporación de nuevas tecnologías en estudios genéticos, proteómica y de ADN han abierto un amplio horizonte en el campo de la tumorigénesis y progresión del CR. Por otro lado, el desarrollo de nuevos tratamientos, basados en dianas terapéuticas, ha

estimulado la búsqueda de marcadores moleculares; estos marcadores podrían facilitar la estratificación del riesgo de los tumores renales.

Actualmente han demostrado, en análisis multivariante, ser factores pronósticos independientes para el CCR(Martignoni, Brunelli et al. 2007).

Inductores de hipoxia: CA IX (Anhidrasa carbonica IX)

La enzima CA IX juega un importante papel en la regulación del pH celular, y se ha comprobado que más del 80 % de los CCR primarios y metastásicos la expresan, a diferencia del riñón normal, (Bui, Seligson et al. 2003)por tanto, se considera un factor de mal pronóstico.

VEGF (Vascular endotelial growth factor)

Parece que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se expresa de distinta forma según el tipo celular de CCR(Jacobsen, Grankvist et al. 2006). La expresión elevada en el CCR se correlacionaría con supervivencias más cortas, al igual que en los de tipo papilar, identificando de esta manera a los tumores con pronóstico más adverso(Ljungberg, Jacobsen et al. 2006), (Yildiz, Gokce et al. 2004).

Factor de proliferación Ki67.

Ki67 es un antígeno de expresión nuclear expresado en las fases G1, G2, G3 y M del ciclo celular, pero no en la G0, por lo tanto, evalúa la proliferación celular. Por ello, un índice proliferativo elevado determinado mediante la expresión de Ki67 se asociaría a estadíos avanzados , pobre diferenciación histológica y mal pronóstico. De esta forma una expresión elevada se asociaría a una supervivencia cáncer-específica a los cinco años de 6% frente al 79% en aquellos tumores que lo expresan en menor medida(Yildiz, Gokce et al. 2004).

Concretamente la expresión de los receptores tipos 1 y 2 se relaciona con la presencia de metástasis, y la expresión de receptor tipo 3 con invasión ganglionar(Lam, Leppert et al. 2005).

Regulador del ciclo celular p53

El oncogén p53, regulador del ciclo celular mediante la producción de la proteína p53, es capaz de producir una parada de dicho ciclo en su fase G1, permitiendo la reparación del ADN o estimulando la apoptosis de células dañadas. Este factor ha sido discutido como factor pronóstico en el CCR, pero parece que recientes estudios demuestran sus implicaciones pronósticas (Boorjian, Sengupta et al. 2007), (Martignoni, Brunelli et al. 2007). Las mutaciones de dicho gen favorecerían la progresión de tumor.

Otros factores moleculares, estudiados en múltiples trabajos, que han presentado implicaciones pronósticas, en mayor o menor grado, son el VHL, HIF, PTEN, CD44, E Cadherina. Por otro lado, se perfilan como futuros marcadores moleculares el CD 10, parvalbumina, AMACR, CK7 y S100A1, cuyo papel pronóstico aún no ha sido bien evaluado (Ficarra, Galfano et al. 2007).

1.2.6.1. Normogramas

- CCR localizado

El estadio tumoral y el grado Fuhrman son los factores pronósticos más importantes en pacientes con CCR localizado. Sin embargo, estas variables no son totalmente exactas. Utilizando el índice de concordancia de Harrel, la estadificación TNM y el grado de Fuhrman aislados, ofrecen una precisión de predicción de recidiva de la enfermedad tras nefrectomía del 0,77 y 0,65, respectivamente (0,5 es la predicción relacionada con el riesgo relativo (RR) y 1 significa una predicción perfecta (Kim, Seligson et al. 2004). Esto muestra claramente que con una variable pronóstica no se puede obtener una precisión suficiente en la predicción para una valoración válida del pronóstico en cada paciente. Por lo tanto, para abordar mejor la complejidad biológica del CCR, se han combinado diferentes parámetros establecidos con algoritmos con el fin de mejorar la exactitud de la predicción. Estas herramientas son simples de usar y son superiores a los modelos estándar de regresión multivariante, ya que proporcionan una valoración del riesgo individual según determinadas características específicas de cada paciente después de la nefrectomía, en lugar de utilizar el concepto clásico de riesgo relativo.

Kattan y cols. (Kattan, Reuter et al. 2001) y el grupo del MSKCC fueron los primeros en desarrollar un nomograma para predecir la probabilidad de recidiva del CCR después de nefrectomía. Las variables pronósticas que fueron incluidas en este modelo fueron la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico, el subtipo histológico (CCRc, CCRp o CCRcr), tamaño tumoral y el estadio TNM según la clasificación de 1997. En una serie de 601 pacientes este nomograma mostró un 74% de precisión. La validación externa se llevó a cabo en una serie europea y mostró una precisión variable entre el 61-81%. (Cindolo, de la Taille et al. 2003), (Hupertan, Roupert et al. 2006). Estas diferencias ponen claramente de relieve la necesidad de criterios estrictos para la evaluación del modelo (Isbarn and Karakiewicz 2009).

El nomograma original de Kattan y cols., se actualizó en 2005 por Sorbellini y cols, (Sorbellini, Kattan et al. 2005). Este nuevo sistema actualizado alcanzó un 82% de precisión en la validación externa, pero sólo es aplicable al carcinoma de células claras.

El segundo modelo pronóstico importante es el de UCLA (Universidad de California-Los Ángeles) Integrated Staging System (UISS) que combina el estadio TNM, grado de Fuhrman, y la escala ECOG. El UISS permite una estratificación sistemática del riesgo de mortalidad cáncer-específica en pacientes con CCR localizado, localmente avanzado y metastásico (Zisman, Pantuck et al. 2002), (Zisman, Pantuck et al. 2001). Su precisión fue de 86 y 82% a los 2 y 5 años de la nefrectomía, respectivamente. El UISS se utilizó para estratificar a los pacientes con enfermedad no metastásica o metastásica en tres grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia. La validación externa de esta herramienta se realizó en un estudio multicéntrico internacional con más de 4.000 pacientes de ocho centros internacionales y demostró una precisión de predicción del 80%, lo que es significativamente superior a la de la escala TNM aisladamente (Patard, Kim et al. 2004). La precisión del UISS para el CCR localizado fue fiable, independientemente de la variabilidad en el rango de enfermedad y el modelo de práctica clínica en cada centro. La alta precisión predictiva combinada con su validez y fiabilidad a través de las diferentes poblaciones hace que sea una herramienta confiable y útil en la práctica clínica.

Otro sistema de pronóstico comúnmente utilizado es el SSIGN (estadio, tamaño tumoral, grado de Fuhrman y necrosis tumoral). Esta herramienta de pronóstico fue

desarrollada por Frank y cols.(Frank, Blute et al. 2002), de la Clínica Mayo. Es aplicable sólo a los tumores con histología de células claras y tiene características peculiares en comparación con los modelos previamente repasados. De hecho, no tiene en cuenta ningún parámetro clínico e incluye la necrosis del tumor que se ha establecido como un factor pronóstico significativo e independiente en el CCR.(Lee, Byun et al. 2006),(Lam, Shvarts et al. 2005)(Fujii, Saito et al. 2008). La necrosis tumoral refleja más probablemente el estado de hipoxia y por lo tanto puede ser un sustituto de los factores HIF y VEGF. La exactitud predictiva de la SSIGN fue del 81 a 88% en la validación externa(Ficarra, Martignoni et al. 2006),(Zigeuner, Hutterer et al. 2010). Más recientemente, Karakiewicz y cols. (Karakiewicz, Briganti et al. 2007), propusieron un nuevo normograma para la predicción de SCE (supervivencia cáncer-específica) con el desarrollo de una cohorte de 2.530 pacientes y una cohorte de validación externa de 1.422 pacientes. Este nomograma es similar al UISS, pero el tamaño del tumor se utiliza como una variable continua y el estado ECOG se sustituye por una clasificación de síntomas que distingue la ausencia de los mismos, síntomas locales o sistémicos (Karakiewicz, Briganti et al. 2007). Esta clasificación de los síntomas es probable que sea más intuitiva para los urólogos que el estado ECOG.

Estos cambios mejoran significativamente el poder predictivo de esta herramienta que alcanza el 89% a los 10 años en la validación de cohorte externa. Esto representa una mejora del 12% en la precisión en el nomograma de Kattan y del 3% en el UISS. Otra característica importante de este nomograma es que proporciona una estimación individual de la SCE en lugar de agrupar a los pacientes en categorías de riesgo. Por otra parte, el carácter multiinstitucional del conjunto de datos hace que sea más probable aplicarles a los pacientes tratados con nefrectomía en otros centros. El modelo Karakiewicz es sencillo de utilizar, tiene una precisión de predicción alta y es, por tanto muy atractivo en la orientación de cada paciente, planificación del seguimiento y diseño de ensayos clínicos.

- CCR metastásico

También en el tratamiento del CCR metastásico, la combinación de varias variables pronosticas independientes ha demostrado proporcionar una mayor precisión para la

predicción del pronóstico, que el uso de variables individuales. Se han propuesto varios modelos pronósticos, pero muy pocos han sido validados y evaluados en función de su capacidad predictiva. Las dos herramientas pronósticas que han sido generalmente adoptadas en la práctica clínica son la clasificación del grupo francés de inmunoterapia y las diferentes versiones del modelo de Motzer y cols., de MSKCC.

El grupo francés de inmunoterapia ha desarrollado y validado un modelo consistente de pronóstico basado en el estado funcional, el número y localización de los lugares de metástasis, el intervalo entre el diagnóstico y tratamiento sistémico, el nivel de hemoglobina, recuento de neutrófilos y otros signos biológicos de inflamación. Este modelo fue diseñado para predecir la progresión y supervivencia después de la inmunoterapia basada en citoquinas y estratifica los pacientes según el número de factores pronósticos adversos en tres grupos pronósticos: bueno, intermedio y malo, con índices de supervivencia (SV) media de 42, 15, y 6 meses, respectivamente (Negrier, Gomez et al. 2005). Esta herramienta es fácil de usar y debe reevaluarse en el marco de los nuevos tratamientos antiangiogénicos.

El primer modelo pronóstico de CCR metastásico de MSKCC fue desarrollado con un enfoque retrospectivo por Motzer y cols., en 1999 y fue probado inicialmente en 670 pacientes que fueron tratados con/ sin nefrectomía citoreductora. Las variables que se incluyeron son el índice de Karnofsky, nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobina sérica, concentración sérica corregida de calcio y presencia o ausencia de nefrectomía previa. El modelo catalogó a los pacientes en tres grupos pronósticos con una SV media de 20, 10, y 4 meses (Motzer, Mazumdar et al. 1999). Esta herramienta de pronóstico ha sido ampliamente aceptada y se ha utilizado para la estratificación prospectiva de pacientes en varios ensayos clínicos. El modelo de Motzer ha sido validado externamente en una cohorte de 308 pacientes con CCR metastásico, no tratados previamente. En el mismo estudio, se identificaron otros factores predictivos independientes de SV, incluyendo radioterapia previa y la presencia de metástasis ganglionares, hepáticas, pulmonares y retroperitoneales (Mekhail, Abou-Jawde et al. 2005). Basándose en el mismo enfoque retrospectivo, Motzer y cols. (Motzer, Bacik et al. 2004), han publicado en 2002 y 2004, dos modelos actualizados para pacientes tratados con inmunoterapia y para los que progresaron a este tratamiento. La versión 2002 ha sido recomendada por las guías de la Asociación Europea de Urología (AEU)

para determinar las indicaciones de las terapias dirigidas (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, y Temsirolimus) de acuerdo con la estratificación del grupo de riesgo(Ljungberg, Bensalah et al. 2015).

Motzer y cols., publicaron el primer nomograma para predecir supervivencia libre de progresión (SLP) después del tratamiento con Sunitinib, fármaco de primera elección (primera línea de tratamiento en el CCRm). En el nomograma se incluyeron las siguientes variables: niveles corregidos de calcio sérico, número de localizaciones metastásicas, niveles de hemoglobina, nefrectomía previa, presencia de metástasis pulmonares, hepáticas, ECOG 0 vs. 1, trombocitosis (definida como recuento de plaquetas $> 400.000/\mu\text{L}$), tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento y los ratios de los niveles séricos a los límites superiores de normalidad para cada uno de ellas, tanto de fosfatasa alcalina como de LDH. Por desgracia, el índice de concordancia de este modelo fue bajo (Motzer, Bukowski et al. 2008).El mismo grupo del MSKCC ha revisado los resultados de 375 pacientes con CCRm no tratados previamente que recibieron Sunitinib. En el análisis multivariante, se observó que los factores asociados con una mayor supervivencia global fueron el intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento <1 año, ECOG de 0, calcio corregido más bajo, ausencia de metástasis óseas, cifras bajas de LDH y valores altos de hemoglobina (Patil, Figlin et al. 2009). Choueiri y cols. (Choueiri, Garcia et al. 2007), también ha propuesto un modelo pronóstico para determinar la SV después de la terapia antiangiogénica. Este modelo fue aplicado por Heng y cols.(Heng, Xie et al. 2009)a una población más numerosa de carácter multicéntrica y retrospectiva, definiendo tres poblaciones distintas con una mediana de supervivencia global de 37, 28,5 y 9,4 meses, respectivamente. La exactitud de la predicción fue del 74%.

En general, la exactitud de predicción de los nomogramas actuales de CCRm es sustancialmente inferior a los desarrollados para el CCR localizado. A todos los modelos les faltan variables sobre el tumor renal primario (grado histológico, estadio, tipo histológico, diferenciación sarcomatoide) y afectación de los ganglios linfáticos. Esto se debe en parte al hecho de que sólo una parte de los CCRm han sido extirpados mediante cirugía citorreductora en toda la serie histórica. Es teóricamente posible que la inclusión de características patológicas del tumor pueda conducir a una mejoría en la capacidad pronostica. Sin embargo, el interés principal se centra hoy en los marcadores

biológicos y moleculares. Queda por determinar en qué medida la introducción de nuevos marcadores biológicos puede mejorar significativamente la exactitud de los modelos actuales. Antes de su uso clínico, cualquier nuevo biomarcador debería proporcionar información adicional que sea útil para el especialista en el tratamiento de la enfermedad. Los futuros esfuerzos debieran ser dirigidos a la identificación y validación de biomarcadores de CCR a través de herramientas de genómica y proteómica de alto rendimiento.

1.2.7. Seguimiento

La vigilancia después del tratamiento de un CR permite controlar e identificar:

- Complicaciones postoperatorias.
- Función renal.
- Recidiva local tras la nefrectomía parcial o el tratamiento de ablación.
- Recidiva en el riñón contralateral.
- Aparición de metástasis.

El método y el momento de realización de las exploraciones ha sido abordado en numerosas publicaciones. No existe consenso sobre la vigilancia después del tratamiento del CCR y, de hecho, no hay pruebas de que un diagnóstico precoz de la recidiva frente a otro más tardío mejore la supervivencia. Sin embargo, el seguimiento es importante para aumentar los conocimientos y debe realizarlo el clínico, quien debe registrar el tiempo transcurrido hasta la recidiva o la aparición de metástasis.

Las complicaciones postoperatorias y la función renal se evalúan fácilmente mediante la anamnesis, la exploración física y la determinación de la creatinina sérica y la filtración glomerular (FG). El control a largo plazo de la FG está indicado cuando hay insuficiencia renal antes de la cirugía o un deterioro en la evolución postoperatoria. La función renal (Pettus, Jang et al. 2008), (Snow and Bhayani 2008) y la supervivencia sin cáncer (Thompson, Boorjian et al. 2008), (Huang, Elkin et al. 2009), (Zini, Perrotte et al. 2009), se pueden optimizar practicando una nefrectomía parcial o tumorectomía siempre que sea posible en caso de tumores T1 y 2. (Jeldres, Patard et al. 2009). La recidiva en el lecho tumoral es rara (2,9 %), pero su diagnóstico precoz resulta útil porque el

tratamiento más eficaz es la cirugía citorreductora (Bruno, Snyder et al. 2006), (Sandhu, Symes et al. 2005). La recidiva en el riñón contralateral también es poco frecuente (1,2 %) y se relaciona con bordes positivos, multifocalidad y grado nuclear (Bani-Hani, Leibovich et al. 2005).

Como el motivo principal de la vigilancia es identificar precozmente las recidivas locales o metástasis, en los tratamientos de ablación, como la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia (ARF), cobra más importancia. Aun cuando la tasa de recidivas locales es mayor que con la cirugía convencional, todavía puede curarse al paciente mediante el tratamiento de ablación repetido o con nefrectomía radical (Matin, Ahrar et al. 2006). En la enfermedad metastásica, el crecimiento más extenso del tumor puede reducir la posibilidad de resección quirúrgica, que se considera el tratamiento de referencia en los casos de lesiones resecables y preferiblemente solitarias. Además, en el contexto de ensayos clínicos, un diagnóstico precoz de la recidiva tumoral puede mejorar la eficacia de un tratamiento sistémico si la carga tumoral es baja.

La vigilancia radiológica intensiva no resulta necesaria en todos los pacientes. Por ejemplo, la evolución tras la cirugía de tumores de bajo grado T1a casi siempre es excelente. Por tanto, resulta razonable estratificar el seguimiento, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de recidivas o metástasis. Aunque no existen datos aleatorizados, se han realizado estudios extensos en los que se han evaluado factores pronósticos con un seguimiento prolongado de los que es posible extraer ciertas conclusiones (Lam, Shvarts et al. 2005), (Capitanio, Cloutier et al. 2009), (Scoll, Wong et al. 2009):

- Cuando la probabilidad de recidiva es baja, las radiografías de tórax y la ecografía pueden ser pertinentes. Sin embargo, la sensibilidad de las radiografías para detectar metástasis pequeñas es escasa y la ecografía tiene limitaciones.
- Cuando el riesgo de recidiva es intermedio o alto, una TC de tórax y abdomen es la prueba de elección, aunque ha de tenerse en cuenta la morbilidad importante de la dosis de radiación con las TC repetidas. (Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. National Radiation Protection Board 2000. www.hpa.org.uk).

En función de la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces, quizá se requieran esquemas de seguimiento más estrictos, especialmente porque existe una mayor tasa de recidivas locales después de la crioterapia y la ARF. Existe cierta polémica acerca de la duración óptima del seguimiento. Algunos autores sostienen que el seguimiento mediante pruebas de imagen no es rentable después de 5 años; sin embargo, las metástasis tardías tienen más probabilidades de ser aisladas y justifican un tratamiento más intensivo con intención curativa. Además, los pacientes con tumores que aparecen en el riñón contralateral pueden ser tratados mediante nefrectomía parcial si se detectan cuando son pequeños. Además, en caso de tumores < 4 cm no hay diferencias entre la nefrectomía parcial o radical en la recidiva durante el seguimiento (Patard, Shvarts et al. 2004).

Perfil de riesgo	Tratamiento	Vigilancia						
		(6 meses)	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Después de 5 años
• Bajo	NR/NP exclusivamente	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	Alta
• Intermedio	NR/NP/crio/ARF	TC	RT y ECO	TC	RT y ECO	RT y ECO	TC	RT y ECO anuales
• Alto	NR/NP/crio/ARF	TC	TC	TC	TC	TC	TC	RT/TC a años alternos

NR = nefrectomía radical; NP = nefrectomía parcial; RT = radiografía de tórax; ECO = ecografía de los riñones y el lecho renal; TC = TC de tórax y abdomen; crio = crioterapia; ARF = ablación por radiofrecuencia.

Tabla 6. Algoritmo propuesto de vigilancia tras el tratamiento del CR teniendo en cuenta el perfil de riesgo del paciente y la eficacia del tratamiento (Ljungberg, Cowan et al. 2010).

La vigilancia después del tratamiento del CR ha de basarse en los factores de riesgo del paciente y el tipo de tratamiento administrado. El objetivo de la vigilancia es detectar recidivas locales o metástasis mientras el paciente sigue siendo curable desde el punto de vista quirúrgico.

2. Tratamiento

2.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer renal localiado, incluso en estadios localmente avanzados.

- Nefrectomía radical

La cirugía radical supone la resección del órgano incluyendo la fascia de Gerota y la grasa perirrenal, minimizando la movilización del riñón antes de la oclusión del pedículo vascular. La adrenalectomía de rutina no está indicada, salvo factores tumorales que hagan sospechar la existencia de una infiltración o metástasis suprarrenal (tumores de polo superior, anormalidades de la glándula suprarrenal en estudio radiológico previo, tumores múltiples o de gran tamaño (O'Malley, Godoy et al. 2009).

Se puede realizar como procedimiento quirúrgico abierto o laparoscópico/robótico. La laparoscopia ofrece una menor estancia hospitalaria, menores secuelas relacionadas con la incisión de la pared abdominal y una tasa de complicaciones similares o menores a las de la cirugía abierta (Tan, Wolf et al. 2011). Los resultados oncológicos son parecidos en ambos abordajes. Así, en centros con experiencia en cirugía laparoscópica la nefrectomía laparoscópica debe ser de elección en tumores en estadio T1-2 y posiblemente T3a y puede considerarse, actualmente, el tratamiento estándar del carcinoma renal en estos estadios (Permpongkosol, Chan et al. 2005), (Portis, Yan et al. 2002).

Tras el tratamiento con nefrectomía radical la tasa de supervivencia a cinco años del cáncer es entre el 80 – 90%(Colombo, Haber et al. 2008). Sin embargo, estos pacientes están en riesgo de disfunción renal a largo plazo como resultado del procedimiento con un riesgo reportado superior al 30% (Huang, Levey et al. 2006).

- Nefrectomía parcial

La nefrectomía parcial tiene una eficacia similar a la cirugía radical en términos de resultados oncológicos a los 5 y 10 años, en tumores T1a y posiblemente en T1b, tanto por vía laparoscópica como por vía abierta (MacLennan, Imamura et al. 2012)

Evidencias procedentes de estudios retrospectivos sugieren que la nefrectomía parcial conlleva menor mortalidad no relacionada con el cáncer que la nefrectomía radical en masas menores de 4 cm y se asocia con un riesgo significativamente menor de disfunción renal crónica (Huang, Elkin et al. 2009). (Van Poppel, Da Pozzo et al. 2011).

El riesgo de recurrencia es bajo pero hay datos contradictorios con respecto a las implicaciones pronósticas de un margen quirúrgico positivo sobre todo en pacientes de alto riesgo (Yossepowitch, Thompson et al. 2008).

Por tanto se recomienda realizar una cirugía conservadora de nefronas siempre que sea posible y mediante abordaje laparoscópico en centros con experiencia.

Indicaciones “absolutas”:

- Riesgo de insuficiencia renal tras la cirugía radical (escasa reserva nefronal).
- Neoplasia renal quirúrgicamente accesible mediante tumorectomía o nefrectomía parcial, en riñón único.
- Carcinoma renal bilateral sincrónico.
- Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).
- Tumores con riñón contralateral sano pero con enfermedad potencialmente nefrolesiva.

Indicaciones “relativas”:

- Tumor renal cT1 accesible para cirugía parcial (tumorectomía/nefrectomía parcial) en centros con experiencia.
- Linfadenectomía

Existen pruebas suficientes de que los pacientes con CCR pueden beneficiarse de la resección de adenopatías clínicamente evidentes durante la nefrectomía radical, sin embargo no existen por ahora datos suficientes para recomendar la linfadenectomía durante la nefrectomía radical en los pacientes con ganglios retroperitoneales clínicamente negativos.

El único estudio aleatorizado, comparativo y prospectivo al respecto es el que puso en marcha la European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC) (Blom, van Poppel et al. 1999), evaluó 772 pacientes que fueron asignados a nefrectomía radical sola o nefrectomía radical y linfadenectomía para comparar los resultados a largo plazo de la nefrectomía radical con linfadenectomía completa (n = 383) con los de la nefrectomía radical (n = 389). En una mediana de seguimiento de más de 12 años, no hubo diferencias en supervivencia global en los dos brazos del tratamiento. Sin embargo, tan sólo se obtuvo ganglios positivos en menos del 4% de los paciente incluidos lo que limita la interpretación de estos resultados(Blom, van Poppel et al. 2009).

- Nefrectomía citorreductora

La nefrectomía citorreductora en pacientes con cáncer renal metastásico, en quienes no sea posible la exeresis completa de la metástasis, sigue siendo objeto de debate.

Los estudios aleatorizados y prospectivos disponibles comparan el tratamiento sistémico con interferón alfa-2b frente a nefrectomía citorreductora seguida de interferón alfa-2b, y en ambos se muestra un beneficio en la mediana de supervivencia en el grupo sometido a nefrectomía citorreductora. (8,1 frente a 11,1 y 7,8 frente a 13,6) (Flanigan, Salmon et al. 2001), (Mickisch, Garin et al. 2001).

Actualmente no se disponen de estudios prospectivos que demuestren el beneficio de la nefrectomía citorreductora con las nuevas dianas terapéuticas para el CCR, pero se intuye a través de otros estudios retrospectivos que la nefrectomía citorreductora, en pacientes cuyo estado general lo permita, puede tener impacto en la supervivencia global de estos pacientes (Wahlgren, Harmenberg et al. 2013).

El grupo del M.D. Anderson (Culp, Tannir et al. 2010), señala que la existencia de 4 o más de los siguientes 6 factores aconsejaría tratamiento médico solo, evitando morbilidad innecesaria asociada a la nefrectomía:

- Albúmina < 3,5 gm/dl.
- LDH > 595 IU/l.
- Metástasis hepáticas.
- Estadio clínico T3 o T4.
- Presentación clínica debida a las metástasis.
- Evidencia de adenopatías retro y/o supradiafragmáticas.

La guía National Comprehensive Cancer Network Panel (NCCN 38) restringe aún más el grupo de pacientes que se beneficiaría de una cirugía citorreductora previa a un tratamiento sistémico, a aquellos que presenten únicamente metástasis pulmonares, factores pronósticos favorables y un buen estado funcional.

Recientes estudios plantean el posible beneficio clínico del tratamiento previo a la cirugía con las nuevas terapias, e incluso el valor discriminativo de la respuesta a las mismas en relación con el beneficio de la nefrectomía citorreductora.

- Nefrectomía paliativa

La nefrectomía paliativa se ha utilizado para controlar síntomas locales severos y sistémicos del tumor primario (Flanigan 1987). En los pacientes con hematuria u otros síntomas relacionados con el tumor primario y Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1 debe considerarse la nefrectomía paliativa (Powles, Kayani et al. 2011).

- Metastasectomía

En el momento dada la ausencia de tratamientos sistémicos curativos, se ha realizado de forma selectiva la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica limitada. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados publicados (Russo and O'Brien 2008), (35% de supervivencia a los 5 años frente al 60% con metastasectomía), algunos estudios apuntan que estos buenos resultados están relacionados con una serie de variables clínico-patológicas de buen pronóstico (número de órganos afectados, estado general

del paciente, intervalo libre de enfermedad desde el tratamiento del tumor primario hasta el diagnóstico de la metástasis), más que con la exeresis de la metástasis en sí misma (Tosco, Van Poppel et al. 2013).

Para definir el valor exacto de este abordaje sería necesario un estudio clínico prospectivo y aleatorizado que comparase la metastasectomía con el mejor tratamiento sistémico estándar.

2.2.Tratamiento médico

La principal opción terapéutica para los pacientes que padecen esta enfermedad se basa en la cirugía cuando el tumor está localizado en el riñón, asegurando esta técnica un porcentaje elevado de curaciones. Sin embargo, cuando la enfermedad se extiende más allá del riñón, la supervivencia disminuye debido a la resistencia que presenta esta neoplasia a los tratamientos oncológicos convencionales y por este motivo se está investigando nuevas líneas de tratamiento.

2.2.1. Quimioterapia

Entendemos tratamiento quimioterápico cómo el grupo de fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas (Ponce and Garrido).

Los agentes quimioterápicos actúan interfiriendola proliferación celular en los procesos fisiológicos. Sus principales objetivos son la síntesis de nucleótidos, de ADN, ARN y proteínas; inhibiendo las enzimas involucradas en estas rutas metabólicas. Sin embargo, otros agentes interfieren con los mecanismos de reparación del ADN, provocan roturas en la cadena o simplemente impiden el ensamblaje de los microtúbulos, ocasionando, en todo caso, la muerte celular(Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez et al. 2002). Los citostáticos se agrupan de acuerdo a su efecto predominante sobre el ciclo celular.

El cáncer renal es un tumor que se ha definido clásicamente como quimiorresistente, (Yagoda, Petrylak et al. 1993) aunque algunos esquemas conteniendo vinblastina, 5-fluorouracilo o de manera más reciente capecitabina y gemcitabina han demostrado

tasas de respuestas que oscilan entre el 15 y el 20%.(Waters, Moss et al. 2004). Sin embargo, no existe ningún estudio que demuestre un beneficio de la quimioterapia en términos de supervivencia.

2.2.1.1. Quimiorresistencia

La resistencia que puede generar cualquier organismo patógeno a determinados fármacos o compuestos químicos que usualmente son letales para su especie, se le conoce como quimiorresistencia (CET).La resistencia a citotóxicos constituye un gran obstáculo para realizar un tratamiento eficaz. Se han identificado varios genes, proteínas y vías metabólicas implicados en este fenómeno. Hasta el momento el más estudiado es el gen MDR 1 y su producto, la glicoproteína P. (Águila, Ramos et al. 1998).

El mecanismo de resistencia consiste en una disminución en la acumulación intracelular de drogas produciendo un fracaso del tratamiento con quimioterapia. Tal resistencia puede ser intrínseca, cuando los tumores nunca responden a la quimioterapia y el tratamiento no tiene ningún efecto sobre el curso de la enfermedad, cómo en el caso del CCR. En otras ocasiones la resistencia es adquirida, en cuyo caso después de una respuesta objetiva, emerge una clona celular resistente, que provoca un recrecimiento del tumor que no puede ser controlado por fármacos.

La quimiorresistencia se considera unas de las mayores causas de fallo clínicos en el tratamiento quimioterápico de pacientes afectos de cáncer (Stavrovskaya 2000). Por tanto, la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas ha estimulado la investigación sobre los mecanismos que provocan la quimiorresistencia en las células tumorales y sobre las sustancias capaces de inhibirla (Skubitz 1990).

- Resistencia intrínseca.

La resistencia intrínseca, natural o de *novo* se ha descrito en tumores que presentan conocida falta de respuesta a la quimioterapia, como ocurre en el CCR. La investigación sobre genética bacteriana y sobre los mecanismos de resistencia bacteriana, así como el desarrollo de técnicas con DNA recombinante han desempeñado un papel importante en el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales. Los fenómenos de mutación y amplificación genética responsables de la resistencia a

bacteriófagos en *E. coli* fueron el punto de partida de la investigación sobre quimiorresistencia en las células tumorales.

Goldie y Coldman relacionaron la capacidad de mutación genética propia de estas células con la aparición de resistencia, y definieron los conceptos de resistencia intrínseca y adquirida. (Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumor to the spontaneous mutation rate (Cancer-Treat-Rep 1979). En las primeras experiencias con cultivos de células tumorales, observaron la aparición de quimiorresistencia a medida que se incrementaba la concentración de la sustancia empleada: la actinomicina D. Esta resistencia también afectaba a otro grupo de fármacos como la colchicina, vinblastina o adriamicina, no relacionadas estructural ni funcionalmente con la actinomicina D. En el estudio farmacocinético de estos fármacos se observó un bombeo activo al exterior de la célula cuando se unían a una proteína de membrana plasmática, presente sólo en las células resistentes (Weinstein and Coon 1990), (Sugawara 1990) Varios trabajos que intentaron aclarar los mecanismos implicados en estos fenómenos de resistencia, obtuvieron resultados similares (Goldstein, Pastan et al. 1992).

Juliano y Ling demostraron una correlación entre el grado de resistencia a la colchicina en las células tumorales, la presencia de una glucoproteína de 170 kD en la membrana plasmática y la amplificación del gen codificador de dicha proteína, el gen MDR1. (Gerlach, Endicott et al. 1986). La gran similitud de esta glucoproteína con las proteínas transportadoras bacterianas, sobre todo con la hemolisina B y el sistema malk de *E. coli* y sistema hisP del *Staphilococcus typhimurium*, sugirió su mecanismo de acción como transportador de membrana (Juranka, Zastawny et al. 1989).

Los mecanismos de resistencia observados en las células MDR son (Stavrovskaya 2000)

- Disminución en la acumulación intracelular de droga.
- Sobreexpresión de la glicoproteína-P (Gp-P).
- Inactivación metabólica de drogas, mediada por glutatión (GSH).
- Resistencia mediada por topoisomerasas.
- Reparación y/o tolerancia al daño celular inducido por drogas.

La glucoproteína P (G – P) es una proteína de membrana plasmática de 170 kD, formada por 1200 aminoácidos que se disponen en dos cadenas iguales, cada una con un segmento N-terminal hidrofílico y un segmento C-terminal hidrofóbico (Klein 1989). Cada cadena dispone de seis regiones transmembrana a las que se pueden unir sustancias naturales del tipo de las vincas, podofilotoxinas, colchicina, actinomicina D y/o antraciclinas. En su cara intracelular hay una región hidrofílica a la que se liga una molécula de ATP, por lo que se piensa que el mecanismo de acción es dependiente de la energía (Hamada and Tsuruo 1988).

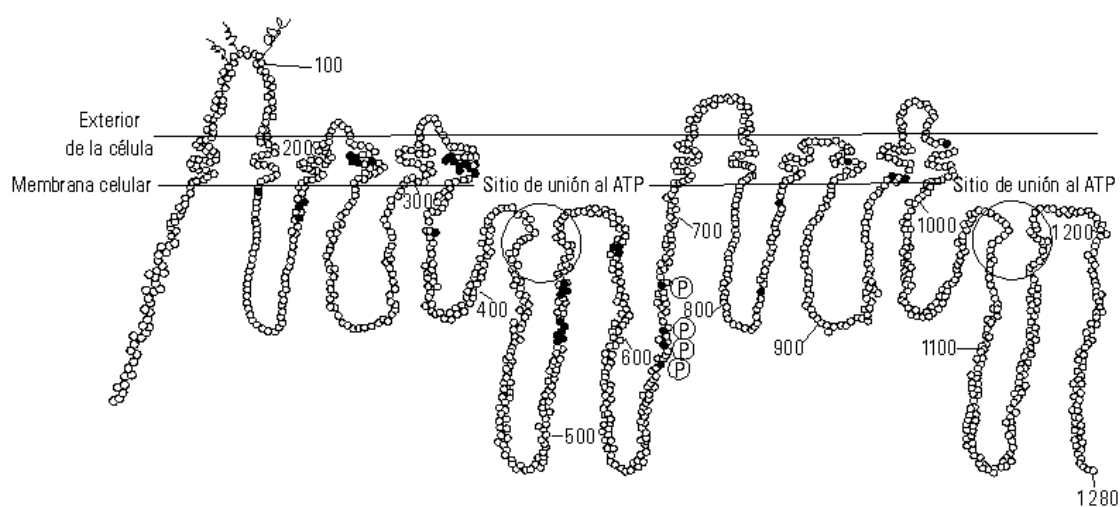


Figura 17. Representación esquemática de la Glucoproteína P. (Águila, Ramos et al. 1998).

La estructura de la Glucoproteína P es característica de un poro de membrana a través de la que los diferentes fármacos son bombeados al espacio extracelular, disminuyendo la concentración en el interior de la célula a niveles que resultan inactivos (Benard, Bourhis et al. 1900). La unión del fármaco a la G-P es esencial para su inactivación.

La G-P constituye un sistema de detoxificación natural, es tejido-específica y se expresa en los epitelios de órganos maduros con capacidad excretora-secretora, endotelios y tejido trofoblástico. Se ha encontrado expresión de G-P a altos niveles en tejidos normales de hígado, páncreas, riñón (túbulos renales), colon, yeyuno y córtex adrenal (Fojo, Ueda et al. 1987). Lo que facilita la eliminación de metabolitos y de diferentes sustancias a la bilis, orina o luz intestinal, y confirma el papel detoxificante y protector celular de la G-P. (Cordon-Cardo and O'Brien 1991).

La Glucoproteína P asociada a multirresistencia es el mejor aspecto farmacológico, bioquímico y genético caracterizado y representa una de las mayores barreras para el éxito de la quimioterapia(Sharma, Beatty et al. 2000).

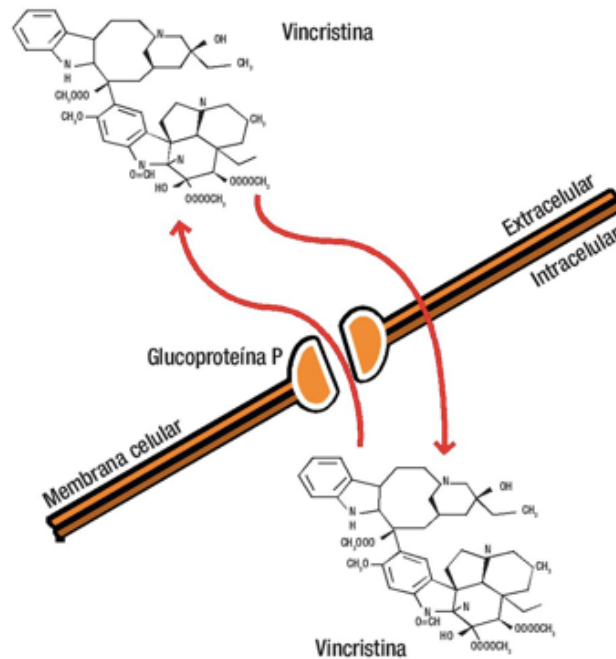


Figura 18. Mecanismo de acción de la Glucoproteína P. (CET).

La G-P presenta varios epítopes o puntos de unión para diferentes sustancias, por lo que puede provocar su resistencia de forma simultánea. El número de epítopes es limitado y los diferentes fármacos deben competir por su unión con esta proteína. Este hecho ha estimulado la investigación de sustancias que se unan a la glucoproteína P con gran afinidad, la bloqueen y de esta forma, mediante un mecanismo de inhibición competitiva, impidan la expulsión de los fármacos al espacio extracelular(Mickisch, Roehrich et al. 1990).

En el estudio genético se identificó que la glucoproteína P está codificada por el gen MDR1. En la especie humana la familia multigénica MDR está constituida por dos genes: MDR1 y MDR2 que se encuentran en el brazo largo (banda q21.1) del cromosoma siete(el-Deiry 1997). Ambos genes se transcriben en un RNA de 4,1-4,5 kb, con un alto grado de homología entre ellos. Las proteínas codificadas por ambos genes

tienen una orientación similar en las membranas celulares, actuando como transportadoras activas.

En la actualidad, sólo se ha demostrado la participación del MDR1 y de su producto, la G-P, en los mecanismos de quimiorresistencia (Masters 1990). Las células con fenotipo MDR presentan invariablemente alteraciones cromosómicas. La amplificación del gen MDR1 ha permitido conocer la alteración que se produce en los tumores humanos quimiorresistentes por una desregulación en la transcripción del MDR1 a RNA-MDR1 (Gottesman and Pastan 1988). La expresión del gen MDR1 en tumores intrínsecamente resistentes, así como su aparición en tumores que adquieren esta resistencia, sugieren su participación en los mecanismos de quimiorresistencia.

- **Expresión de la glucoproteína P en tumores humanos**

Bell y colaboradores (1985), describieron una correlación entre la presencia de G-P en células de carcinoma ovárico y su grado de quimiorresistencia. Estos resultados, que fueron obtenidos por técnicas de inmunoblot, han sido confirmados en los últimos años mediante RNA *slot blot*, RNA hibridación *in situ*, inmunohistoquímica, y PCR.(Fojo, Ueda et al. 1987).El análisis del RNA-MDR1 en más de 400 tumores diferentes ha confirmado la alta expresión del gen MDR1 en los que son intrínsecamente quimiorresistentes, como el hipernefoma, el cáncer adrenal, el cáncer de colon o el hepatocarcinoma (Fojo, Ueda et al. 1987).

Mediante inmunohistoquímica ha sido demostrada la variabilidad en el patrón de distribución, así como la intensidad de expresión de la G-P en los diferentes tumores; utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes epítopes de la G-P (C219, MRK16, JSB1), entre otras.

- **Agentes modificadores de la quimioresistencia**

En los últimos años y como intento de mejorar los resultados terapéuticos se han realizado múltiples estudios con el objetivo de bloquear los mecanismos que provocan quimiorresistencia.

Gottesman publico su trabajo en el cual consiguió inhibir la resistencia a diferentes fármacos como la adriamicina, la vinblastina, el etopósido o la actinomicina D mediante el empleo de una sustancia moduladora, el verapamilo (Cano-Gauci and Riorda 1987). La capacidad del verapamilo para revertir la quimiorresistencia reside en la gran afinidad que presenta por la G-P, de forma que compite con las sustancias activas por los diferentes epítopes, los bloquea y de esta forma inhibe su bombeo al espacio extracelular. Su mecanismo de acción no está bien definido; se cree que es independiente del calcio y que actúa tanto en la membrana plasmática como en el núcleo, modulando el daño celular provocado por los fármacos, independientemente de su concentración intracelular (Walters, Astudillo Dávalos et al. 2008).

Por otro lado, Dalton y colaboradores realizaron estudios combinado el verapamilo con la quimioterapia en un grupo de mielomas y LNH resistentes al tratamiento. (Gerlach, Bell et al. 1987). La concentración intracelular de los antineoplásicos aumentó en 40%. En otro estudio se obtuvo 72% de respuestas (28% remisiones completas) al combinar verapamilo a la quimioterapia (CHOP) en 18 LNH refractarios inicialmente al tratamiento con CHO (Klein 1989).

En estudios *in vitro* se ha observado una relación dosis-respuesta para el verapamilo, con máximo efecto a concentraciones que provocan una cardiotoxicidad importante, con hipotensión y bloqueo cardíaco, que requiere monitorización en UCI. (Bissett, Kerr et al. 1991). La presencia de G-P en epitelios normales con capacidad secretora-excretora (renal, colon, hepático, sistema nervioso central) es responsable del aumento de la toxicidad posquimioterapia en estos tejidos cuando se emplea el verapamilo (Morrow and Cowan 1990). Actualmente está en estudio el papel modulador de diferentes sustancias potencialmente activas y menos tóxicas.

2.2.1.1.2. Mecanismo óxido-reducción mediado por glutatión

El glutatión (GSH) es el tiol intracelular no proteico más abundante y está implicado en la regulación de diferentes mecanismos celulares, incluyendo antioxidación y detoxificación de xenobióticos, mantenimiento del estado redox y modulación de la respuesta inmune. Entre los sistemas enzimáticos implicados en el mantenimiento del equilibrio redox intracelular, el GSH (Meister 1995), desempeña un papel principal que

participa, no solo en los sistemas de defensa antioxidante, sino también en muchos procesos metabólicos(Sies 1999).

Las alteraciones en la homeostasis de GSH están involucradas en la etiología y la progresión de muchas enfermedades humanas, incluido el cáncer. Mientras que la deficiencia de GSH, o una disminución en la relación GSH / disulfuro de glutatión (GSSG) conduce a una mayor susceptibilidad al estrés oxidativo implicado en la progresión del cáncer, los niveles elevados de GSH aumentan la capacidad antioxidante y la resistencia al estrés oxidativo como se observa en muchos tipos de células cancerígenas(Traverso, Ricciarelli et al. 2013). Se ha observado niveles elevados de GSH en varios tipos de tumores, lo que hace que los tejidos neoplásicos sean más resistentes a la quimioterapia(Estrela, Ortega et al. 2006). Además, el contenido de GSH en algunas células tumorales se asocia típicamente con niveles más altos de enzimas relacionadas con GSH, como las actividades de la γ -glutamylcisteína ligasa (GCL) y la γ -glutamyl-transpeptidasa (GGT), así como una mayor expresión de GSH - bombas de exportación de transporte(O'brien and Tew 1996).

El metabolismo del GSH es capaz de jugar un rol tanto protector como patogénico; es crucial en la eliminación y detoxificación de carcinógenos, y alteraciones en esta vía pueden tener un profundo efecto en la supervivencia celular. Niveles elevados de GSH en algunos tipos de células tumorales son capaces de protegerlas, confiriéndoles resistencia a diversos agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, no es sorprendente que el sistema GSH haya atraído la atención de los farmacólogos como un posible objetivo para la intervención médica contra la progresión del cáncer y la quimiorresistencia.

- Biosíntesis GSH

El glutatión (GSH) es un tripéptido formado por ácido glutámico, cisteína y glicina. El grupo sulhidrilo(tiol), grupo (SH) de la cisteína sirve como donador de electrones y es responsable de la actividad biológica del glutatión.

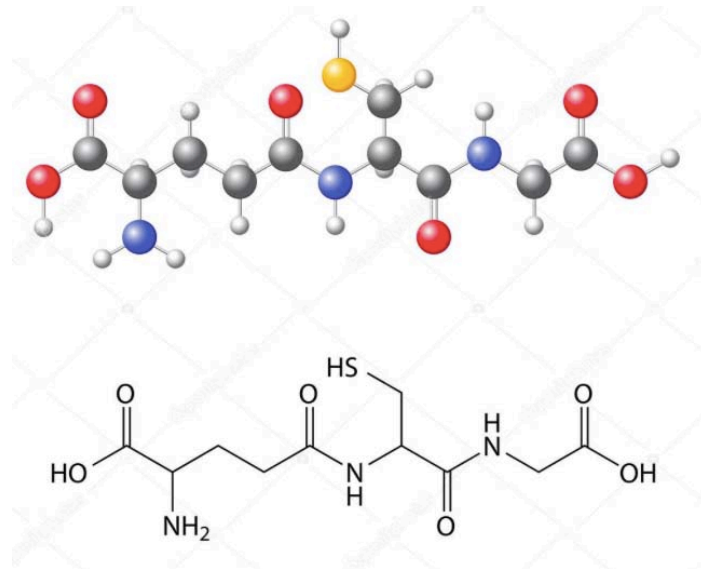


Figura 19. Estructura molecular

glutathión. (<https://mx.depositphotos.com/88634578/stock-illustration-glutathione-chemical-molecule.html>).

Existen dos formas de GSH: la forma reducida (GSH) que representa la mayoría de GSH intracelular y la forma oxidada el disulfuro de glutathión (GSSG) que se estima que es inferior al 1% del GSH total. La mayoría de GSH intracelular se encuentra en el citosol (alrededor del 90%), mientras que las mitocondrias contienen cerca del 10% y el retículo endoplásmico contiene un porcentaje muy pequeño (Lu 2009). La síntesis de GSH a partir de sus aminoácidos constituyentes implica dos etapas enzimáticas que requieren trifosfato de adenosina (ATP):

- En primer lugar, la gamma-glutamylcisteína se sintetiza a partir de L-glutamato y la L-cisteína a través de la enzima gamma-glutamylcisteína sintetasa (GCL). Este primer paso es limitante y catalizado por GCL que se compone de dos subunidades: una catalítica (GCLC) y un modificador (GCLM).

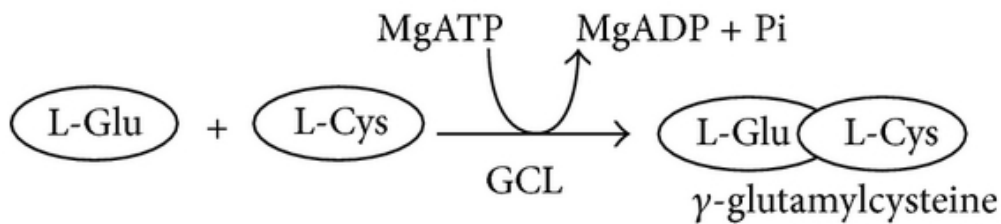


Figura 20. Primer paso en la biosíntesis de Glutación (Traverso, Ricciarelli et al. 2013). El segundo paso es catalizado por la GSH sintetasa (GS) que añade al terminal C de la gamma-glutamilcisteína la glicina.

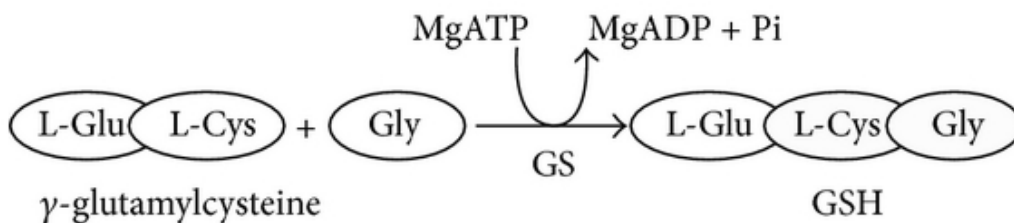


Figura 21. Según paso en la biosíntesis de Glutación(Traverso, Ricciarelli et al. 2013).

Bajo condiciones fisiológicas normales, la tasa de síntesis de GSH está determinada en gran medida por dos factores, que son, la disponibilidad de cisteína y la actividad de GCL. La cisteína deriva normalmente de la dieta, la descomposición de proteínas en el hígado y de la metionina a través de la transulfuración (conversión de homocisteína en cisteína). La cisteína difiere de otros aminoácidos porque su forma sulfhidrilo, es predominante dentro de la célula, mientras que su forma disulfuro, es predominante fuera de la célula(Lu 1999).

- Funciones del GSH

La estructura química del GSH determina sus funciones potenciales, y su amplia distribución entre todos los organismos vivos refleja su importante papel biológico.

Desintoxicación de xenobióticos

Una función principal de GSH como hemos comentado anteriormente es la desintoxicación de xenobióticos y algunos compuestos endógenos. Estas sustancias son electrófilas y forman conjugados con GSH, ya sea espontánea o enzimáticamente, en reacciones catalizadas por GSH-S-transferasas (GST) (Meister 1988).

Mantenimiento del equilibrio redox intracelular

Otra función importante de GSH es el mantenimiento del equilibrio redox intracelular y el estado esencial de tiol de las proteínas. (LU 1999).

En estado reducido del GSH el grupo tiol de la cisteína es capaz de donar un equivalente de reducción a otras moléculas inestables tales como las especies reactivas de oxígeno (ERO). Las ERO son producidas fisiológicamente por las células aeróbicas y su producción aumenta en condiciones de lesión celular (Valko, Leibfritz et al. 2007). Los niveles fisiológicos de ERO median las vías de señalización intracelular cruciales y son esenciales para la supervivencia celular. Sin embargo, un exceso de formación de ERO genera daño celular y muerte. Para prevenir el daño celular irreversible, el aumento de ERO induce una respuesta adaptativa, que consiste en una regulación compensatoria al alza de los sistemas antioxidantes, destinada a restaurar la homeostasis redox (Landriscina, Maddalena et al. 2009). Por tanto, el estado redox celular determina la evolución de las células cancerosas así como la eficacia de los tratamientos utilizados cuyo mecanismo de acción está mediado por ERO.

Al donar un equivalente el GSH a las otras moléculas inestables, se transforma en su forma oxidada que da lugar al disulfuro de glutatión (GSSG) formando puentes de disulfuro. La reacción con la proteína es la siguiente:



El GSH puede regenerarse nuevamente de partir de GSSG por medio de la enzima GH, manteniendo así su proporción intracelular en los tejidos sanos donde más del 90% del glutatión se encuentra en forma de GSH y menos del 10% se encuentra en forma de GSSG. Un aumento de la proporción de GSSG y GSH se considera un indicativo de estrés oxidativo.

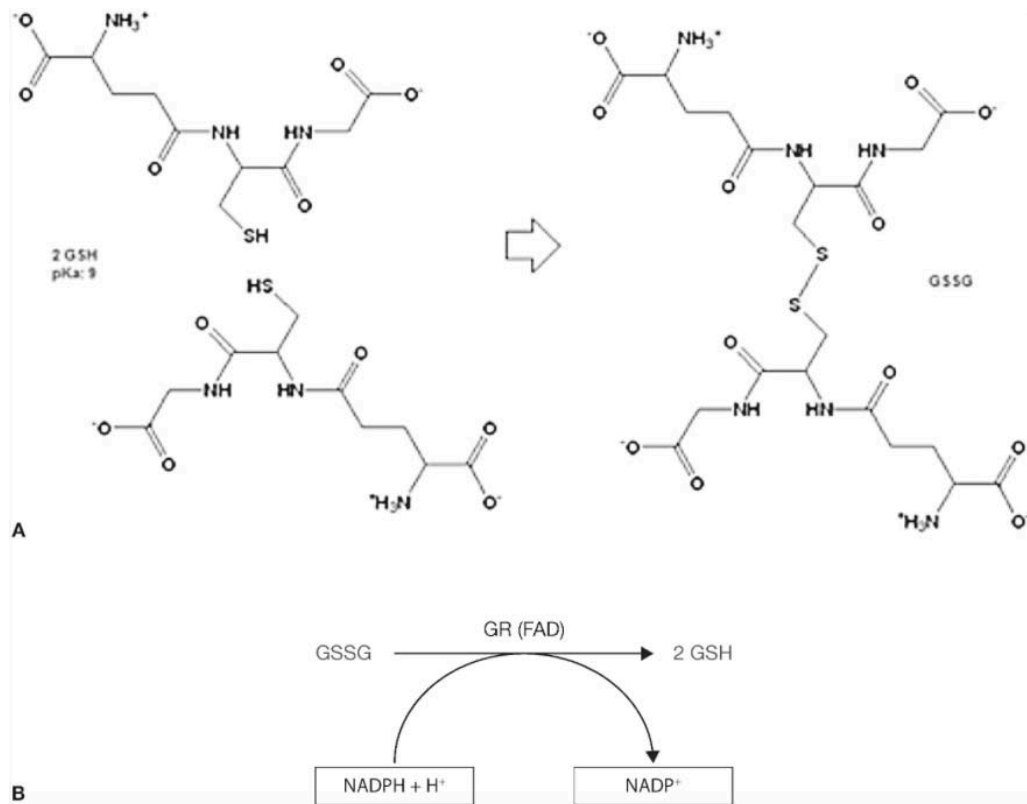


Figura 22. (a) Oxidación del GSH para formar GSSG y (b) reducción del GSSG mediante la glutatión reductasa (GR)(Bonola Gallardo, Irigoyen Camacho et al. 2014).

En condiciones extremas de estrés oxidativo, la capacidad de la célula para reducir GSSG a GSH puede ser menor, lo que induce la acumulación de GSSG dentro del citosol. El equilibrio de esta reacción depende de las concentraciones de GSH y GSSG. Con el fin de evitar un cambio en el equilibrio redox, el GSSG puede ser transportado activamente fuera de la célula o reaccionar con grupos proteína sulfhidrilo (PSH) y formar disulfuros mixtos (PSSG).

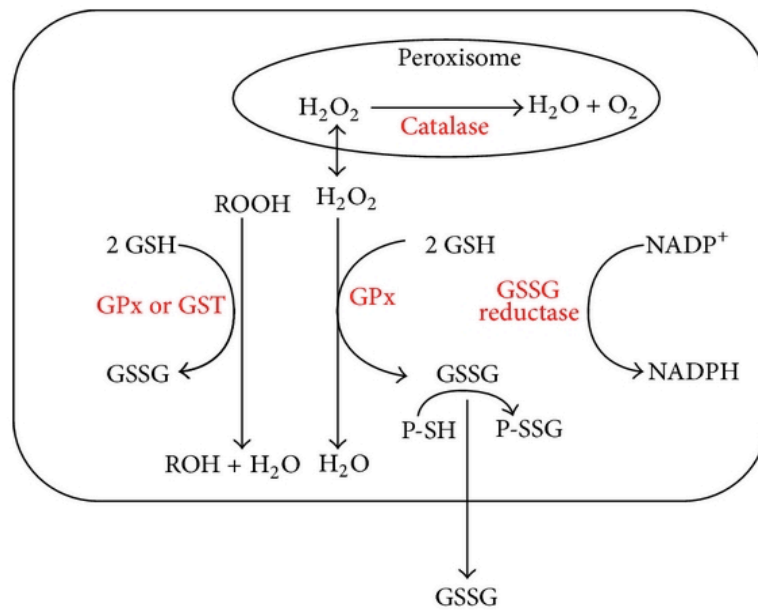


Figura 23. Función antioxidante de GSH. 1) El peróxido de hidrógeno formado por el metabolismo aeróbico es metabolizado por la enzima GSH peroxidasa formando GSSG. 2) GSSG formado en la reacción anterior es reducido por la enzima GSH reductasa utilizando NADPH como cofactor. 3) Los peróxidos orgánicos formados pueden ser reducidos por GSH peroxidasa. 4) El GSSG formado durante el estrés oxidativo que no puede ser reducido a GSH es exportado de la célula para mantener el equilibrio redox. (Traverso, Ricciarelli et al. 2013).

Ciclo de γ -glutamil

El ciclo de γ -glutamil permite que GSH sea la principal fuente de cisteína. GSH se libera de la célula y la ectoenzima GGT transfiere el γ -glutamilo de GSH a un aminoácido (aa, el mejor aceptor es la cisteína), formando γ -glutamil-aa y cisteinil-glicina. El γ -glutamil-aminoácido puede luego ser transportado nuevamente a la célula y una vez dentro puede metabolizarse aún más para liberar el aminoácido y la 5-oxoprolina, que pueden convertirse en glutamato y utilizarse para la síntesis de GSH. La cisteinil-glicina se descompone por dipeptidasa (DP) para generar cisteína y glicina. Una vez dentro de la célula, la mayoría de la cisteína se incorpora al GSH, algunas se incorporan a las proteínas y algunas se degradan en sulfato y taurina (Meister 1995).

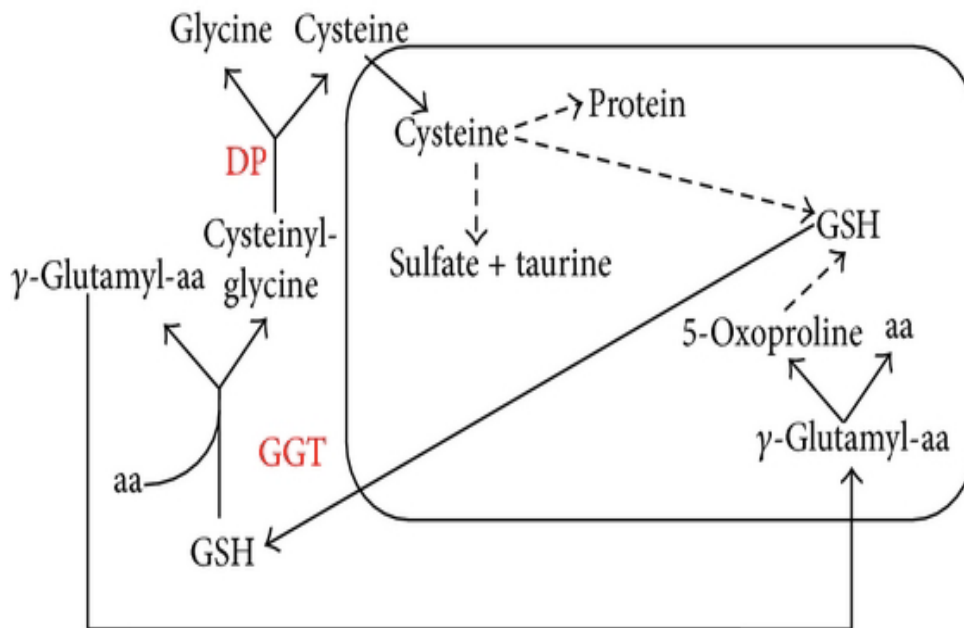


Figura 24. Ciclo γ -glutamil(Traverso, Ricciarelli et al. 2013).

Síntesis de proteínas, reparación de ADN y división celular

El GSH tiene un papel fundamental en numerosas reacciones metabólicas y bioquímicas tales como la síntesis y reparación del ADN, síntesis de proteínas, síntesis de prostaglandinas, transporte de aminoácidos y la activación de enzimas.

En muchas células normales y malignas, el aumento del nivel de GSH se asocia con una respuesta proliferativa y es esencial para la progresión del ciclo celular (Messina and Lawrence 1989). El mecanismo molecular de cómo GSH modula la proliferación celular sigue siendo en gran medida especulativo.

Un mecanismo clave para el papel de GSH en la síntesis de ADN se relaciona con el mantenimiento de glutaredoxina reducida o tioredoxina, que se requiere para la actividad de la ribonucleótido reductasa, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ADN (HOLMGREN 1981).

Por otro lado, la tiolación reversible de proteínas regula varios procesos metabólicos incluyendo la actividad enzimática, la actividad de transporte, la transducción de señales y la expresión génica a través de factores de transcripción nuclear sensibles a redox tales como AP-1, NF-kappaB (NF-kB) y p53. (Townsend, Tew et al. 2003). AP-1 es un

factor de transcripción relacionado con la promoción tumoral (Sen and Packer 1996), y su actividad de unión al ADN puede verse disminuida si Cys-252 se oxida (D. Nikitovic, A. Holmgren, and G. Spyrou, "Inhibition of AP-1 DNA binding by nitric oxide involving conserved cysteine residues in Jun and Fos," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 242, no. 1, pp. 109–112, 1998). El supresor tumoral p53, conocido como el "guardián del genoma", contiene 12 residuos de Cys en su secuencia de aminoácidos, y la oxidación de algunos de estos inhibe la función de p53 (Wu and Momand 1998).

Sistema inmunológico

El GSH participa en el correcto funcionamiento del sistema inmunológico. Tanto los linfocitos T como los B requieren niveles adecuados de GSH intracelular para realizar una correcta respuesta. También participa en la proliferación de los linfocitos y es capaz de aumentar la actividad de eliminación de las células T citotóxicas y las células Natural Killer (NK), y la regulación de la apoptosis, manteniendo así el control del sistema inmune.

- Papel de GSH en Quimiorresistencia

El aumento en los niveles de GSH, la actividad de GCL y la transcripción del gen GCLC se asocia con la resistencia a los fármacos en las células tumorales (Godwin, Meister et al. 1992).

El aumento de GSH es un factor importante que contribuye a la resistencia a los medicamentos al unirse o reaccionar con los medicamentos, interactuando con ERO, evitando el daño a las proteínas o al ADN, o participando en los procesos de reparación del ADN. Se ha demostrado que las células que sobreexpresan GGT son más resistentes al peróxido de hidrógeno (Shi, Gozal et al. 1993), y quimioterapéuticos, como la doxorubicina (Hochwald, Rose et al. 1997), el cisplatino y el 5-fluorouracilo (Lewis, Hayes et al. 1988).

Se han propuesto tres mecanismos para el papel de GSH en la regulación de la resistencia a cisplatino (CDDP):

- GSH puede servir como un cofactor para facilitar el flujo de salida de CDDP mediado por MRP2 en células de mamífero.
- GSH puede servir como un citoprotector regulador de redox basado en las observaciones de que muchas células resistentes a CDDP sobreexpresan GSH y γ -GCS.
- GSH puede funcionar como un quelante de cobre (Cu).

Además, la sobreexpresión de GST específicas también puede afectar la quimiorresistencia, mientras que los polimorfismos que disminuyen la actividad de GST se asocian con un alto riesgo de desarrollar cáncer (Balendiran, Dabur et al. 2004). Una expresión elevada de GST, combinada con altos niveles de GSH, puede aumentar la tasa de conjugación y desintoxicación de los agentes de quimioterapia, reduciendo así su efectividad (McLellan and Wolf 1999).

Las GST además de su función transferasa forman interacciones proteína-proteína con miembros de la proteína activada por mitógeno quinasas (MAP). Al interactuar directamente con MAPKs, las GST se unen al ligando en una estructura compleja, evitando interacciones con sus objetivos (Adler, Yin et al. 1999). Muchos agentes anticancerosos inducen apoptosis a través de la activación de MAP quinasas, en particular JNK y p38. (Ono and Han 2000). Este nuevo papel no enzimático para las GST tiene una relevancia directa para los fenotipos que sobreexpresan GST de muchos tumores resistentes a los medicamentos. Como un interruptor endógeno para el control de las vías de señalización intracelular, una expresión elevada de GST puede alterar el equilibrio de quinasas durante el tratamiento con fármaco, provocando de ese modo una ventaja selectiva potencial para el crecimiento tumoral.

En la biología de las células cancerígenas también se ha demostrado la participación de la hemo-oxigenasa 1 (HO-1). Por un lado, HO-1 protege las células sanas de la transformación en células neoplásicas al contrarrestar la carcinogénesis mediada por ERO y, por otro lado, HO-1 protege las células cancerosas, mejorando su supervivencia y su resistencia al tratamiento anticanceroso (Jozkowicz, Was et al. 2007). Además, se han observado altos niveles de HO-1 en diversos tumores sólidos humanos, como cáncer renal (Goodman, Choudhury et al. 1997). Además, la expresión de HO-1 en células tumorales puede aumentar aún más mediante tratamientos contra el cáncer

(terapia de quimio, radio y fotodinámica) (Nowis, Legat et al. 2006), y se ha formulado la hipótesis de que HO-1 y sus productos pueden tener un papel importante en el desarrollo de un fenotipo resistente.

- Potencial terapéutico de GSH y de los agentes moduladores de GSH

La modulación del sistema antioxidante redox basado en GSH, el principal determinante del estado redox celular (Schafer and Buettner 2001), podría representar una estrategia terapéutica prometedora para superar la progresión de las células cancerosas y la quimiorresistencia. Además, se ha demostrado que las líneas celulares cancerosas que contienen niveles bajos de GSH son mucho más sensibles que las células de control al efecto de la irradiación (Meister 1995).

La investigación principal en este campo se ha dirigido a la reducción de GSH por una inhibición específica de GCL, una enzima clave de la biosíntesis de GSH. En este contexto, el agotamiento de GSH obtenido por butionina sulfoximina (BSO), el inhibidor irreversible de GCL es el enfoque más popular estudiado en ensayos (O'Dwyer, Hamilton et al. 1996), y se asocia con muchos agentes quimioterapéuticos (Wondrak 2009). El uso clínico de BSO está restringido por su corta vida media, con la consecuente necesidad de infusiones prolongadas que dan lugar a su efecto no selectivo de la depleción de GSH en células normales y malignas (Hamilton and Wu 2007). Esta limitación junto con que la señalización molecular de la apoptosis por BSO es poco conocida, ha llevado a la búsqueda de otras alternativas.

Dado que se han identificado niveles abundantes de GST (Batist, Tulpule et al. 1986), en tumores resistentes, se han desarrollado análogos de GSH, que inhiben diferencialmente las isoformas de GST. Telcyta (TLK-286) es un análogo de GSH utilizado en combinación con quimioterapias citotóxicas como platino, taxanos y antraciclinas, en una variedad de tumores con niveles muy altos de glutatión S-transferasa pi-1-gen (GST-P1-1) (Wu, Miao et al. 2010).

La GST citosólicas poseen roles mucho más allá de la clásica conjugación enzimática dependiente de glutatión de metabolitos electrófilos y xenobióticos. Las formas monoméricas de ciertas GST son capaces de formar interacciones proteína: proteína con proteína quinasas y regular las vías apoptóticas de las células. Debido a esta doble

funcionalidad de las GST citosólicas, podrían estar implicadas tanto en el desarrollo como en la progresión del CCR. Las GST están involucradas en la biotransformación de varios compuestos reconocidos como factores de riesgo para CCR. El carcinógeno más potente presente en el humo del cigarrillo, es el benzo (a) pireno (BPDE) es desintoxicado por las GST. Los conjugados de glutatión se exportan de la célula y se someten a metabolismo de ácido mercaptúrico, seguido de la excreción en la orina (Egner, Kensler et al. 2008) o bilis (Teichert, Sohr et al. 2009). Por lo tanto, las GST reducen la probabilidad de interacciones perjudiciales de compuestos reactivos con macromoléculas celulares importantes, como proteínas y ácidos nucleicos (Josephy 2010).

La modulación de GSH celular es una espada de doble filo, y ambos lados de los cuales han sido explotados para posibles beneficios terapéuticos (Lushchak 2012). El aumento de la capacidad de GSH y sus enzimas asociadas, con el fin de proteger a las células de los cambios relacionados con la redox o las toxinas ambientales, representa un objetivo persistente en la búsqueda de estrategias citoprotectoras contra el cáncer. Por el contrario, la estrategia de reducir las vías de desintoxicación relacionadas con GSH y GSH tiene como objetivo sensibilizar las células cancerosas a la quimioterapia, la llamada quimiosensibilización (Cowan, Batist et al. 1986). En este contexto, se ha informado que el sistema ligado a enzimas GSH y GSH puede ser un factor determinante para la sensibilidad de algunos tumores a diversos agentes quimioterapéuticos. En particular, GST es un parámetro relevante para la respuesta a la quimioterapia, y puede utilizarse como un biomarcador útil para seleccionar tumores potencialmente sensibles a los regímenes quimioterapéuticos.

Por tanto, la implicación de GSH en la carcinogénesis y en la resistencia a los fármacos de las células tumorales es clara, pero otros estudios, dirigidos a comprender las rutas moleculares guiadas por GSH, podrían ser cruciales para diseñar nuevas estrategias terapéuticas para combatir la progresión del cáncer y superar la quimiorresistencia.

- Polimorfismo genético de la GST en pacientes CCR

Algunos estudios sugieren que la GST citosólica puede estar implicada no solo en el desarrollo, sino también en la progresión del CCR (Huang, Shi et al. 2015). Aunque las

asociaciones entre ciertos genotipos de GST y el riesgo de CCR han sido debatidas en la literatura (Liu, Wang et al. 2012), los datos sobre el valor pronóstico del polimorfismo GST en pacientes con CCR son escasos (De Martino, Klatte et al. 2010), probablemente debido al hecho de que el mecanismo molecular que apoya el papel de las GST en la progresión de RCC no se ha aclarado todavía. Un posible mecanismo subyacente podría ser la regulación de una de las principales vías de señalización, que constituyen las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) mediante GSH.

2.2.2. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir la enfermedad. El campo de la inmunología y la oncología se han visto relacionados desde que el cirujano William Coley informó de que una inyección de bacterias muertas en sarcomas producía la reducción del tumor a finales del siglo XIX (Coley 1991).

- Evasión tumoral de la vigilancia inmunológica

El ‘immunoediting’ es un mecanismo supresor del tumor y explica la influencia del sistema inmune sobre la progresión neoplásica que se desarrolla en tres fases: Eliminación, equilibrio y fuga (Schreiber, Old et al. 2011).

- Fase de eliminación: La inmunidad innata y la adquirida trabajan coordinadamente para destruir células dañadas mucho antes de que se transformen en neoplasias clínicamente evidentes (Tran, Turcotte et al. 2014).
- Fase de equilibrio: Si una porción de las células dañadas no son destruidas en la fase de eliminación pueden encontrarse en una fase de equilibrio. Durante este período actúan diferentes mecanismos inmunológicos que mantienen las células del tumor en un estado de inactividad funcional.
- Fase de fuga: Los clones malignos han adquirido la capacidad de evadir al sistema inmune adaptativo y por tanto pueden causar la enfermedad clínicamente evidente.

Existen diferentes mecanismos conocidos que pueden utilizar los tumores para escapar de la vigilancia inmunológica(Vinay, Ryan et al. 2015):

- Pérdida o alteración de antígenos específicos.Los tumores pueden perder la expresión del MCH 1 o la maquinaria intracelular necesaria para el transporte de antígenos tumorales a la superficie del tumor y por tanto dificultando e impidiendo el reconocimiento por medio de las células T. (Rooney, Shukla et al. 2015).
- Promover un ambiente inmune tolerante mediante la manipulación de citoquinas que conlleva a un mecanismo de supresión activa de la proliferación de linfocitos T CD 4+ y CD8+ que de otro modo reconocerían antígenos tumorales (Amend and Pienta 2015).
- Aumentos de expresión de moléculas de punto de control inmune tales con PD-1 y PD-L1 que promueven el agotamiento periférico de las células T. (Tumeh, Harview et al. 2014).

Entender estos mecanismos de escape inmunológico es de suma importancia debido a que pueden sugerir mecanismos de terapias basadas en el sistema inmune. Actualmente se están estudiando diversos enfoques terapéuticos con el sistema inmune.

- Citoquinas

Interleucina 2

La interleucina 2 (IL-2) tiene efectos tanto en la función de las células T citotóxicas como en el mantenimiento de las células T reguladoras. A dosis altas, la IL-2 promueve la actividad citolítica de las células T efectoras y las natural killer (NK). A bajas dosis la IL-2 aumenta preferentemente las poblaciones de células T reguladoras (Kryczek, Wei et al. 2007).

En los resultados de los grandes ensayos aleatorizados se ha descrito una tasa de respuesta significativamente mayor en el tratamiento con IL-2 a dosis altas con un rango

de respuesta entre un 8 – 21%. (Yang, Sherry et al. 2003),(McDermott, Regan et al. 2005).

Sin embargo, el tratamiento con IL-2 se asocia con toxicidad severa que afecta a múltiples sistemas. Como principales efectos adversos destaca la cardiotoxicidad, la insuficiencia renal, toxicidad gastrointestinal y el desarrollo de síndrome endocrino-metabólico (Siegel and Puri 1991). La incidencia de muerte achacable al tratamiento es de un 4%.

Varios enfoques experimentales han intentado separar la toxicidad de la IL-2 de su actividad antitumoral, pero estos enfoques no han demostrado utilidad en el entorno clínico (Mier, Vachino et al. 1990),(Du Bois, Trehu et al. 1997).

Aunque el uso de la IL-2 ha sido suplantado por los inhibidores del punto de control, el tratamiento con IL-2 alcanzó respuestas objetivas en una minoría de pacientes con CCR metastásico y sirvió como prueba del principio de que el sistema inmune podría eliminar células cancerosas (Rosenberg, Yang et al. 1994).

Interferon alfa

El interferon alfa (IFNa) promueve las respuestas de las células efectoras mediadas por Th1, tales como la secreción de IL-2. (Lesinski, Anghelina et al. 2003).

La actividad de la monoterapia con IFNa en el carcinoma de células renales metastásico se evaluó en varios grandes ensayos (Negrier, Escudier et al. 1998). El tiempo medio de respuesta fue de unos cuatro meses, y la mayoría de las respuestas fueron parciales y rara vez persistieron más de un año. En un metanálisis que incluyó cuatro estudios con un total de 644 pacientes, la mediana de la mejoría en la supervivencia global fue de 3,8 meses (Atkins, Robertson et al. 1997).

Las combinaciones de IFNa con otros agentes (interleucina-2 [IL-2], bevacizumab, quimioterapia) no han dado como resultado un beneficio clínico adicional sustancial. Estos enfoques no han demostrado mejoría en la supervivencia general en comparación con la IFNa sola (Motzer, Rakhit et al. 1998). El uso de (IFNa) ha sido ampliamente reemplazado por agentes molecularmente dirigidos e inmunoterapia con altas dosis de interleucina-2 (IL-2) o nivolumab.

- Inhibidores del punto de control

PD-1 y PD-L1

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la muerte celular programada 1 (PD-1) se ha convertido en parte integral del tratamiento del melanoma avanzado y del cáncer de pulmón de células no pequeñas, y estos hallazgos se están extendiendo ahora a un gran número de otros tumores malignos, incluyendo el CCR avanzado.

La PD-1 es una proteína transmembrana y actúa como molécula inhibidora al unirse a PD-L1 que se expresa en múltiples tejidos incluyendo las células tumorales. La interacción de PD-1 y PD-L1 inhibe la apoptosis de la célula tumoral y promueve el agotamiento de las células T efectoras periférica (Tivol, Borriello et al. 1995).

Se han desarrollado anticuerpos que inhiben PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) y PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab) sobre la base de una supervivencia global prolongada en ensayos fase III y remisiones duraderas en estudios de fase II en melanoma avanzado.

- Nivolumab

Nivolumab es un anticuerpo anti-muerte programada de muerte celular 1 (PD-1).

Desde Noviembre de 2015 está aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento del CCR avanzado basado en la mejora de la supervivencia global en un ensayo de fase III. Otros inhibidores del punto de control han demostrado actividad clínica, pero los datos son más limitados, y estos agentes aún no están aprobados para esta indicación (Atkins, Clark et al. 2017), (McDermott, Drake et al. 2015).

En un ensayo de fase III, Nivolumab mejoró la supervivencia general en comparación con el Everolimus en pacientes con CCR avanzado que habían progresado después de la terapia antiangiogénica previa (Motzer, Escudier et al. 2015). Con un seguimiento mínimo de 13 meses se observó un aumento significativo de supervivencia global con

Nivolumab en comparación con Everolimus (inhibidor de la vía mTOR) mediana, 25,0 frente a 19,6 meses. Sin embargo no hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión (mediana, 4,6 frente a 4,4 meses). También se registró menor toxicidad de grado 3 ó 4 con nivolumab en comparación con everolimus (19 versus 37 por ciento). El evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con Nivolumab fue la fatiga, que estuvo presente en el 33 % de los pacientes, pero fue severa (grado 3 ó 4) en sólo el 2% de los casos. El evento adverso más frecuente con everolimus fue la fatiga (88%), y la toxicidad de grado 3 o 4 más frecuente fue anemia (8 por ciento de los casos). En un análisis secundario de 706 pacientes incluidos en el ensayo, el tratamiento con nivolumab se asoció con mejoría en la calidad de vida, mientras que los asignados al azar a everolimus tuvieron un deterioro en la calidad de vida (Cella, Grunwald et al. 2016).

Los pacientes tratados con Nivolumab pueden tener una supervivencia prolongada. En un análisis de pacientes tratados en los estudios de fase I y II que se presentaron en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2016, aproximadamente un tercio había sobrevivido con un seguimiento mínimo de cuatro años (DF, RJ et al. 2016).

- Pembrolizumab

Pembrolizumab es otro anticuerpo dirigido a PD-1 que ha recibido aprobación regulatoria en pacientes con melanoma avanzado. Se están realizando dos ensayos clínicos aleatorizados de fase II en pacientes con CCR avanzado para determinar si el pembrolizumab tiene un papel en pacientes con CCR avanzado. En estos estudios se está evaluando su respuesta en monoterapia y en combinación con IFNa ó pazopanib.

- Atezolizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal que se dirige al ligando PD-1, también ha demostrado actividad en pacientes con CCR avanzado y está experimentando un gran desarrollo. Los datos más extensos provienen de un estudio de fase I, en el que 70 pacientes con CCR metastásico fueron tratados con atezolizumab (DF, RJ et al. 2016), Entre los 62 pacientes evaluables para la eficacia, la tasa de respuesta parcial fue de

15%, y la duración media de la respuesta fue de 17 meses. Las tasas de supervivencia global de uno y dos años fueron de 81 y 58%, respectivamente.

Estrategias de combinación: Tratamiento antiangiogénico combinado con inhibidor de punto de control

Los esfuerzos para mejorar aún más los resultados de la inmunoterapia de inhibición de punto de control están estudiando varios enfoques de combinación, en particular con la terapia antiangiogénica (Lancet 1999),(Minasian, Motzer et al. 1993). Actualmente existen múltiples ensayos clínicos que investigan combinaciones de varios inhibidores de punto de control basándose en los resultados con inhibidores de punto de control como monoterapia.

Los estudios con bloqueo de CTLA-4 y PD-1 son los más avanzados, donde Ipilimumab más Nivolumab ha demostrado una tasa de respuesta significativamente mayor que el Ipilimumab en monoterapia en melanoma metastásico (Fan, Quezada et al. 2014). Otros ensayos con la misma combinación para el tratamiento de otras neoplasias como el CCR están en marcha.

- Nivolumab + Ipilimumab

El papel potencial de la inhibición combinada de puntos de control en pacientes previamente no tratados con CCR avanzado fue sugerido por un estudio de fase I en el que los pacientes fueron tratados con una serie de cuatro dosis de la combinación de nivolumab más ipilimumab en dos cohortes de dosificación. Posteriormente recibieron tratamiento de mantenimiento con Nivolumab. Las tasas de supervivencia global de dos años para las dos cohortes fueron 67 y 70%, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fueron de 40 y 46 por ciento para las dos cohortes.

- Atezolizumab + bevacizumab

Un ensayo de fase II asignó aleatoriamente a 305 pacientes previamente no tratados con CCR localmente avanzado o metastásico a uno de tres brazos, atezolizumab con o sin

bevacizumab versus sunitinib, con paso cruzado de los brazos de un solo agente a la combinación de atezolizumab más bevacizumab permitido en el momento de la progresión (Flanigan, Salmon et al. 2001).

Los datos se presentaron en la reunión ASCO de 2017 con una mediana de seguimiento de 20,7 meses. Las tasas de respuesta objetiva para atezolizumab más bevacizumab, atezolizumab solo y sunitinib fueron 32, 25 y 29 por ciento, respectivamente. Para los pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 por ciento (aproximadamente 55% de la población con intención de tratar), las tasas de respuesta fueron 46, 28 y 27 por ciento, respectivamente. Las tasas de respuesta de los pacientes que cruzaron a la combinación fueron 28 por ciento para aquellos que habían progresado después de sunitinib y 24% para los que habían progresado después de atezolizumab. La supervivencia sin progresión después del cruce fue de 8,8 meses.

Se está llevando a cabo un estudio de fase III de atezolizumab y bevacizumab frente a sunitinib en pacientes con CCR metastásico previamente no tratados para evaluar la eficacia clínica de esta combinación en el tratamiento de primera línea.

- Pembrolizumab + axitinib

En un estudio de fase I con una cohorte de expansión, 52 pacientes no tratados previamente fueron tratados con la combinación de pembrolizumab, un anticuerpo anti-PD-1 y axitinib. Los resultados iniciales se presentaron en la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en la reunión del 2016 (Motzer, Bacik et al. 2002). Se observaron respuestas objetivas en 37 pacientes (71%), incluyendo 3 respuestas completas y 34 respuestas parciales. En general, el 94% de los pacientes presentaron una regresión tumoral. La toxicidad se relacionó principalmente con el axitinib. Los efectos adversos relacionados con el sistema inmunológico ocurrieron en el 19,2 por ciento de los pacientes, con sólo dos pacientes (3,8 por ciento) experimentando colitis de grado 3 alteración en las transaminasas. Esta combinación se compara con sunitinib en un ensayo de fase III que está en curso.

- Avelumab + axitinib

En una cohorte de expansión de un estudio de fase I, 55 pacientes no tratados previamente con CCR avanzado O de riesgo intermedio fueron tratados con la combinación de avelumab, un anticuerpo anti-PD-L1 y axitinib (Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol 1993; 11:1368.). Los resultados iniciales se presentaron en la reunión ASCO de 2017. Se observaron respuestas objetivas en 32 pacientes (58%), incluyendo 3 respuestas completas y 29 respuestas parciales. Con una mediana de seguimiento de 52 semanas, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,7 meses. La combinación fue bien tolerada, siendo la toxicidad inmunológica más común el hipotiroidismo manifestado por una hormona estimulante tiroidea elevada (TSH: 21,8% de los pacientes). La combinación de avelumab más axitinib se compara con sunitinib en un ensayo de fase III. Los estudios de sunitinib en combinación con nivolumab, y pazopanib en combinación con nivolumab o pembrolizumab se detuvieron en fases iniciales debido a la aparente fatiga sinérgica y la toxicidad hepática (Coppin, Porzsolt et al. 2005), (Gore, Griffin et al. 2010).

Otros objetivos potenciales

Una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos está llevando a la identificación de moléculas que son objeto de estudio como potenciales dianas de tratamiento para la inhibición del punto de control que a día de hoy se encuentran en estudio.

- Vacunas

Se están desarrollando nuevos enfoques a través de la inmunoterapia celular autóloga para el tratamiento en pacientes con CCR avanzado.

Se realizó un estudio de fase II con un total de 21 pacientes que presentaban CCR metastásico de riesgo intermedio/bajo que fueron sometidos a nefrectomía citorreductora que se trataron con Sunitinib e inyecciones intradérmicas con vacuna AGS-003). El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad; La mediana

de supervivencia libre de progresión fue de 11 meses, y la supervivencia global media fue de 30 meses (Wigginton, Komschlies et al. 1996). Sobre la base de estos resultados, se está realizando el estudio de fase III ADAPT, en el que los pacientes con CCR metastásico sometidos a nefrectomía citorreductora se asignan aleatoriamente a Sunitinib o Sunitinib más AGS-003. Los pacientes de ambos brazos son tratados con Sunitinib a dosis estándar. Los pacientes en el brazo experimental también son tratados con ocho inyecciones intradérmicas en el primer año seguido de refuerzos cada tres meses. El criterio principal de valoración es la supervivencia global.

En otro enfoque, se administró una vacuna contra el cáncer IMA901 basada en péptidos asociados a tumores como terapia de primera línea a pacientes con CCR metastásico que eran HLA-A * 02 positivos. Se administró como una vacuna intradérmica junto con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Sobre la base de resultados positivos en un estudio de fase II, 339 pacientes fueron asignados al azar al sunitinib o sunitinib más IMA901 y GM-CSF (Gollob, Veenstra et al. 2003). La supervivencia global, el criterio de valoración primario del ensayo, no mejoró con la adición de la vacuna IMA901 en comparación con sunitinib solo.

- Criterios de respuesta inmunitaria

La evaluación de la efectividad de los inhibidores del punto de control y otras formas de inmunoterapia difieren de aquellos con agentes molecularmente dirigidos o quimioterapia citotóxica en varios aspectos importantes a tener en cuenta (Katz, Muller et al. 2008):

- Pueden presentar un empeoramiento transitorio de la enfermedad antes de que la enfermedad se estabilice o el tumor regresé. Por tanto se debe tener precaución con el abandono temprano de la terapia.
- Las respuestas pueden tardar más tiempo en hacerse aparentes en comparación con la terapia citotóxica.
- Una porción de pacientes a pesar de no cumplir una respuesta objetiva pueden tener períodos prolongados de enfermedad estable siendo estos resultados clínicamente significativos.

2.2.3. Antiangiogenicos

La resección quirúrgica puede ser curativa en el CCR pero un porcentaje recurren tras la cirugía o permanece clínicamente silenciosos hasta una fase avanzada de la neoplasia en la que la enfermedad se considera no es resecable, localmente avanzada o metastásica.

Por eso, se han desarrollado diversos fármacos inhibidores con el propósito de interferir específicamente en diferentes etapas de este proceso.

Los primeros estudios que se realizaron sobre la patogénesis molecular de los CCR se realizaron en paciente que presentaban la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), ya que estos pacientes se caracterizan por el desarrollo de múltiples neoplasias entre ellos el CCR que se presenta en una proporción entre el 40 – 60%. Estos tumores tienden a ser multicéntricos, bilaterales y con una edad inusualmente temprana en paciente con VHL. En el estudio genético se evidenció la alteración cromosómica del gen supresor tumoral VHL conduce a la inactivación funcional, debido a la pérdida de ambos alelos, de la proteína von Hippel-Lindau (pVHL), un componente esencial de la vía celular que detecta el oxígeno. Esta anomalía resulta en la sobreproducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos hallazgos implicaron el gen VHL en la patogénesis del CCR(Sufan, Jewett et al. 2004).

El VEGF es probablemente el factor de crecimiento más importante que interviene en la angiogénesis tumoral, y desempeña un papel importante en el crecimiento y la progresión de muchos tipos de neoplasias, incluyendo el CRR (Furge, Lucas et al. 2004),(Linehan, Walther et al. 2003). Conocer las vías del receptor de VEGF ha proporcionado numerosos objetivos para la interrupción de la señalización que da como resultado la angiogénesis. Una vía alternativa está mediada por la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), en la vía de la fosfoinositida 3-quinasa y Akt y está regulada por el gen supresor de tumores de fosfatasa y tensina (PTEN). La inhibición de esta vía conduce a una disminución de la traducción de proteínas ya la inhibición tanto de la angiogénesis como de la proliferación de células tumorales.

Los agentes múltiples dirigidos a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF) y los fármacos que inhiben la diana mecánica de la rapamicina (mTOR) son activos y están aprobados para el tratamiento del carcinoma avanzado de células claras.

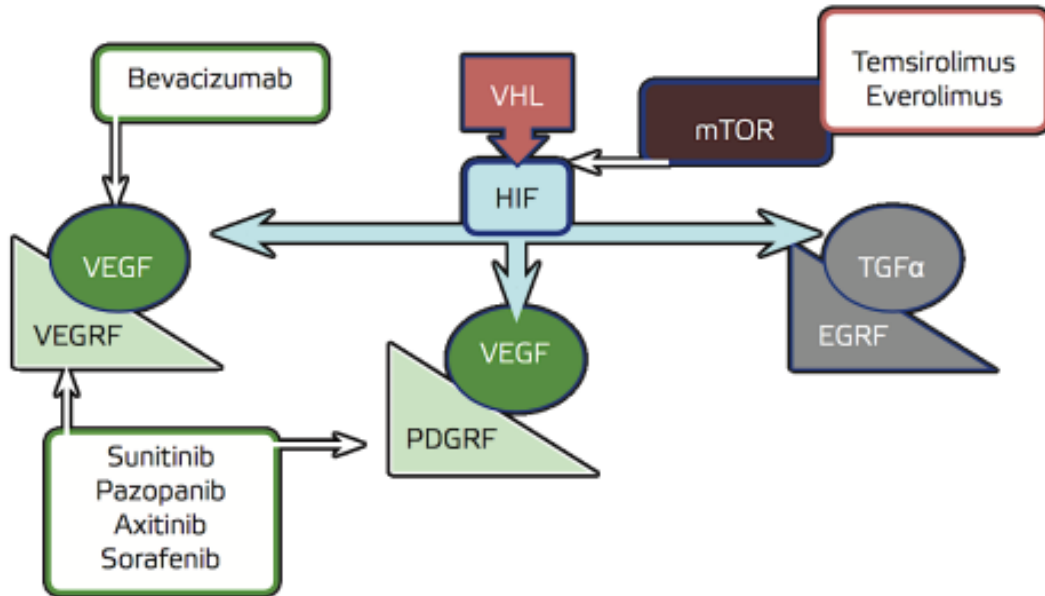


Figura 25. Mecanismo de acción y moléculas diana de los distintos antiangiogénicos (Beardo and Juárez 2013).

2.2.3.1. Angiogénesis

La angiogénesis es el proceso por el que se desarrollan nuevos vasos sanguíneos a partir de una red capilar existente y requiere de la activación de los receptores en la superficie de las células endoteliales. En algunas patologías como en el cáncer, desempeñan un papel importante para el crecimiento y la diseminación de las células tumorales. Su activación en el tumor permite, pero no garantiza, la expansión tumoral y, por ende, la ausencia de angiogénesis puede limitar el crecimiento.

La generación de nuevos capilares es el resultado del balance entre las señales positivas (factores proangiogénicos o estimuladoras) y las señales negativas (factores antiangiogénicos o inhibidores)(Jiménez 2003). Existen distintas moléculas implicadas en la regulación positiva de la angiogénesis, incluyendo el factor ácido de crecimiento de broblastos (aFGF), el FGF básico, el VEGF, el factor de crecimiento transformante

alfa (TGF- α) y el TGF- β , el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la angiogenina, la interleucina 8 (IL-8), las angiopoyetinas (Ang-1 y -2), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el VEGF derivado de la glándula endocrina (EGVEGF), la leptina, las prostaglandinas, los lípidos, entre otros. Algunos de ellos como el TGF- α y bFGF actúan, al menos en parte, regulando la expresión del VEGF (Yancopoulos, Davis et al. 2000), (Dvorak 2005).

<i>VEGF</i>	Promueve angiogénesis en los procesos de inflamación crónica, cicatrización y en tumores. Es secretado por muchas células del mesénquima y del estroma.
<i>TGF(α-β)</i>	Estimula la proliferación celular en el desarrollo tumoral por un mecanismo autocrino, e induce la angiogénesis tumoral mediante un mecanismo paracrino.
<i>HGF</i>	Posee acciones directas sobre las células endoteliales vasculares en procesos de estimulación de la migración celular, la proliferación, producción de proteasa, invasión, y la organización en tubos similares a capilares.
<i>TNF-α</i>	Agente proinflamatorio, neovascularizante. Genera activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
<i>FGF</i>	Aumenta el índice de actividad mitótica (estimula la migración de las células endoteliales) y síntesis de ADN facilitando la proliferación de varias células precursoras, como el condroblasto, colagenoblasto, osteoblasto, que forman el tejido conectivo, de unión y soporte del cuerpo. Participa en procesos de angiogénesis tumoral y oncogénicos.

<i>IL-8</i>	Ejerce propiedades angiogénicas potentes sobre las células endoteliales a través de la interacción con sus receptores afines CXCR1 y CXCR2.
<i>PDGF</i>	Contribuye a la angiogénesis tumoral y la remodelación vascular.

Tabla 7. Moléculas implicadas en la regulación positiva de la angiogénesis.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel fundamental en las funciones fisiológicas normales, como la formación de hueso, la hematopoyesis, cicatrización de las heridas y el desarrollo de nuevos vasos (Duffy, Bouchier-Hayes et al. 2004), (Reichardt and Tomaselli 1991). Asimismo, estimula la supervivencia de las células endoteliales, su proliferación y motilidad, iniciando la gemación de nuevos capilares.

En los modelos preclínicos, el VEGF ha demostrado facilitar la supervivencia de los vasos existentes, debido a que contribuye al desarrollo de anomalías vasculares (como por ejemplo, tortuosidad e hipermeabilidad) que pueden impedir la entrega eficaz de compuestos antitumorales. Se cree que los efectos angiogénicos de la familia VEGF son mediados principalmente a través de la interacción del VEGF con el VEGFR-2 (Dejana, Orsenigo et al. 2008). También estimula la permeabilidad vascular en los vasos sanguíneos pequeños (Martínez-Ezquerro and Herrera 2006), promoviendo la fuga vascular con mecanismos de fosforilación de la tirosina de la E-cadherina y β -catenina (Weis 2011). Las uniones intercelulares, permiten la interacción directa con la célula endotelial vascular, por medio de la unión de complejos de proteínas. Ese proceso permite crear una barrera que es regulada en parte por la estabilidad de adherencias celulares tales como la E-cadherina, β -catenina, p120-catenina y la α -catenina; sustancias que se encuentran implicadas críticamente en el control de la permeabilidad vascular (Jain 2005).

En la misma línea, el VEGF también promueve la pérdida de esta barrera por la compleja interacción entre los receptores, para los factores de crecimiento angiogénicos que integran las integrinas y las cadherinas permitiendo la fuga de proteínas plasmáticas

y la formación de un gel de fibrina extravascular. Esto proporciona un ambiente adecuado para el crecimiento de las células endoteliales. De ese modo, en los tumores, la presencia de altos niveles de VEGF genera que los vasos sean excesivamente permeables y porosos, hecho que aumenta la presión intersticial dentro del tumor y la entrega irregular de nutrientes y oxígeno a este (Nelson 2008), (Alon, Hemo et al. 1995).

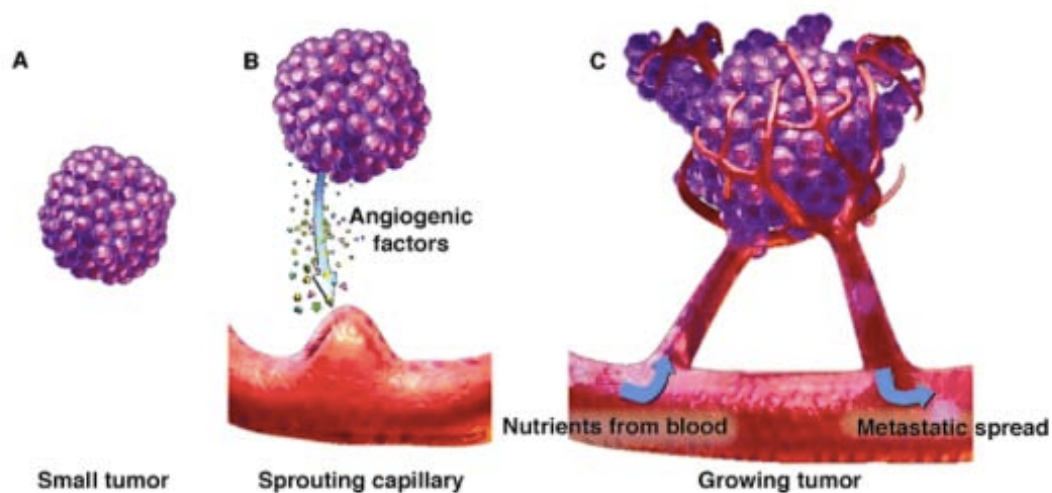


Figura 26. Angiogenesis.

La expresión de VEGF es inducida por la exposición baja de presión de O_2 en una variedad de circunstancias fisiopatológicas. Así pues, la hipoxia constituye el principal factor desencadenante de la angiogénesis. Ésta induce un incremento del factor inducible por la hipoxia (HIF-1) en la célula, que en el núcleo promueve la transcripción de diversos genes, entre los que se encuentran dos potentes factores angiogénicos como: el (VEGF) y el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PD-ECGF). La unión de estos factores a los receptores de las células endoteliales estimula la fosforilación de distintas proteínas, activándose así las señales de supervivencia para estas células (Torres, Cerón et al. 2017). No obstante, aunque la hipoxia regula la expresión de muchos genes, los mecanismos implicados son poco conocidos.

Finalmente, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) constituye una citocina inflamatoria con un amplio espectro de actividad biológica, incluyendo la angiogénesis

e influye en la formación de nuevos vasos indirectamente. Por otra parte, se ha demostrado que el TNF- α también aumenta la transcripción del gen VEGFR-2 en células endoteliales (Hoeben, Landuyt et al. 2004).

Las células del tumor inducen angiogénesis en un proceso similar al de angiogénesis normal. El VEGF, Ang2, y FGF se encuentran implicados en la angiogénesis del tumor, pero en concentraciones más altas que en la angiogénesis de tejido normal. También actúan otros factores que normalmente no están involucrados, como por ejemplo la interleuquina-8 (IL-8), que es una citoquina proinflamatoria. La sobreexpresión de IL-8 en el tumor estimula la producción de metaloproteinasas de matriz 2 (MMP-2), que degradan la membrana basal, remodelan la matriz extracelular y facilitan la angiogénesis del tumor. La presencia en el torrente sanguíneo de precursores de la célula endotelial CD34+ y de monocitos en áreas de angiogénesis en heridas y tumores, sugiere la hipótesis de que estos precursores hematopoyéticos circulantes podrían contribuir en parte a la regulación de la angiogénesis (Letelier 2007).

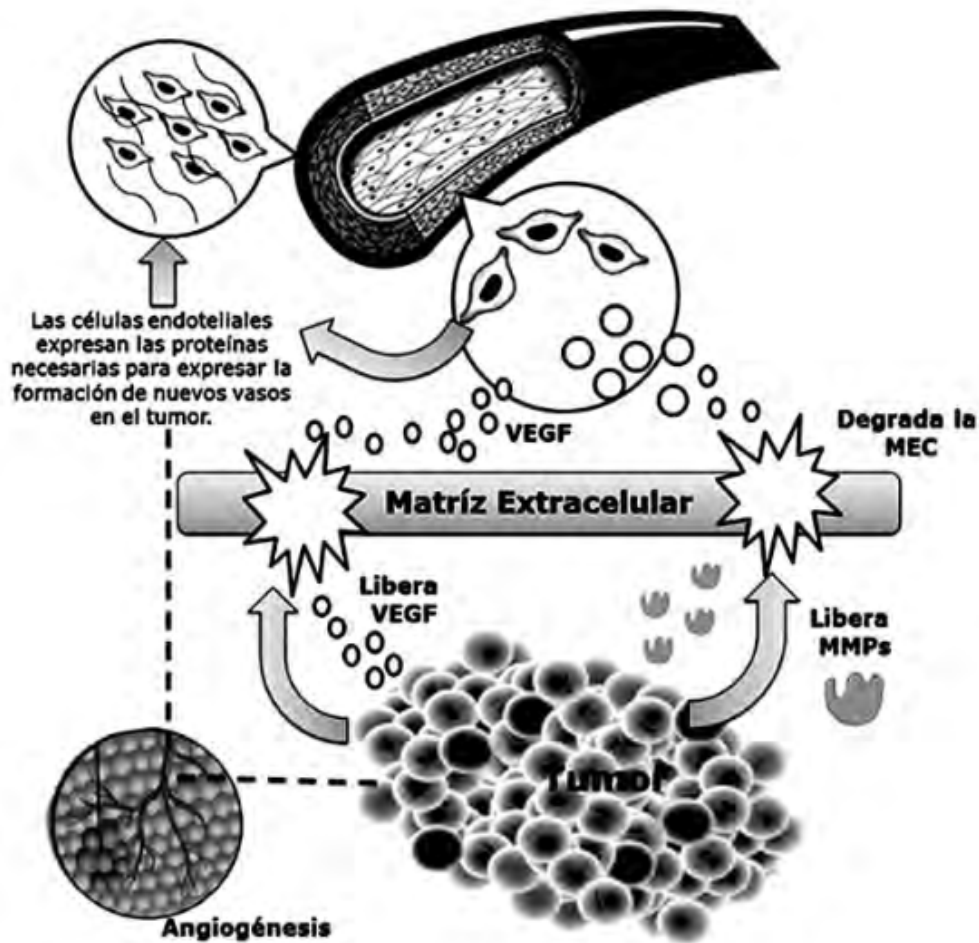


Figura 27. La matriz extracelular es degradada por metaloproteinasas que, liberadas y activadas por el tumor, tienen como objetivo propiciar el crecimiento tumoral, haciendo que las células liberen VEGF y otros factores de crecimiento angiogénico para que migren a las células endoteliales de los vasos más cercanos y que se expresen proteínas necesarias para la formación de nuevos vasos. Eso facilita que luego se regenere la matriz extracelular para nutrir y sostener a los vasos nuevos que permitirán hacer metástasis y aumentar la malignidad del tumor.

Bibliografía: (Torres, Cerón et al. 2017).

Las MMPs representan las principales mediadoras en las alteraciones observadas en el microambiente tumoral durante la progresión del cáncer (Proost, Struyf et al. 2017). Durante el crecimiento tumoral, desempeñan un rol fundamental que consiste en la degradación del tejido conectivo y los componentes de la membrana basal, además de

activar los factores de crecimiento, los receptores de superficie para moléculas de adhesión y las quimiocinas(Bourbouliia and Stetler-Stevenson 2010). Esta interacción con los componentes de la MEC altera la respuesta celular al microambiente, eso permite que las células tumorales se tornen menos adherentes y, por lo tanto, expresan mayor probabilidad de migrar y producir metástasis. Durante la carcinogénesis, las células tumorales interactúan con factores de crecimiento, citoquinas y distintas células, como las células endoteliales, los broblastos, macrófagos,mastocitos y pericitos presentes en el microambiente tumoral (Chabottaux and Noel 2007). La capacidad que tienen las células tumorales de migrar, invadir, metastatizar y formar sus propios vasos sanguíneos depende de estas interacciones(Decock, Hendrickx et al. 2008).

Las MMPs pueden asumir distintos papeles durante la progresión del cáncer dependiente del estadio de la neoplasia. En estadios iniciales actúan en la proteólisis mediada por MMP-3-7 de las proteínas específicas que involucran los factores de crecimiento y contribuye a la proliferación celular. Posteriormente, el clivaje de las moléculas e adhesión E-cadherina y CD44 activa la motilidad de las células tumorales y facilita las metástasis(Decock, Hendrickx et al. 2008). El MMP-8, en cambio, ejerce un efecto pro- tector disminuyendo el potencial metastásico de las células del cáncer de mama (Egeblad and Werb 2002). La sobreexpresión de MMP-2 y -9 indica un pronóstico desfavorable al degradar el colágeno tipo IV localizado en las membranas basales e inducir la expresión de factores angiogénicos(Hua, Li et al. 2011).Las MMPs cumplen un rol complejo en la angiogénesis, promoviendo la migración de células endoteliales, liberando VEGF y otros factores proangiogénicos de la MEC como FGF-2 y TGF β , que también estimulan la proliferación y migración de células endoteliales(Sounni, Paye et al. 2011).

Entender la patogénesis molecular de CCR ha permitido el desarrollo de múltiples fármacos para el CCR avanzado.

Estadificación del riesgo

En algunas situaciones, es útil estratificar a los pacientes por la presencia de factores pronósticos. Los factores pronósticos negativos incluyen:

- Estado de Karnofsky (KPS) inferior a 80.
- Nivel sérico de deshidrogenasa láctica (LDH) > 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
- Calcio sérico corregido > 10 mg / dL (2,5 mmol / L).
- Concentración de hemoglobina en el límite inferior de la normalidad y ausencia de nefrectomía (es decir, sin intervalo libre de enfermedad).

Tras estratificar a los pacientes según los criterios descritos pueden tener:

- Riesgo favorable: no hay factores pronósticos negativos.
- Riesgo intermedio: uno o dos factores pronósticos negativos.
- Riesgo desfavorable: tres o más factores pronósticos negativos.

Biomarcadores

El papel de diversos biomarcadores en la predicción de la capacidad de respuesta a agentes molecularmente dirigidos sigue siendo desconocido. El uso de tejido tumoral y biomarcadores circulantes para ayudar a seleccionar terapias no es parte de la práctica clínica estándar y debe limitarse a ensayos clínicos diseñados prospectivamente.

Regímenes combinados

La comprensión de la patogénesis molecular de CCR podría hacer posible mejorar aún más la eficacia del tratamiento bloqueando múltiples pasos en la misma vía (bloqueo vertical) o inhibiendo simultáneamente más de una vía (bloqueo horizontal). Sin embargo, aún con los datos de la combinación de lenvatinib y everolimus, no hay evidencia actual de que las combinaciones sean superiores al uso secuencial de agentes con diferentes mecanismos.

Terapia adyuvante

La terapia dirigida como adyuvante usando sunitinib o sorafenib no demostró ninguna mejora en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con placebo en el ensayo ASSURE (Haas, Manola et al. 2015). El uso de la vía de VEGF o de los inhibidores de la rapamicina (mTOR) como terapia adyuvante debe limitarse a ensayos clínicos formales.

2.2.3.2. Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Los inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son agentes importantes en el tratamiento del CCR. Los datos apoyan consistentemente los beneficios de la monoterapia con un inhibidor selectivo de la vía VEGF en comparación con el interferón-alfa (IFNa) o placebo en pacientes con CCR avanzado o metastásico no tratados previamente. Además, estos agentes tienen un papel establecido para el tratamiento posterior de pacientes que han progresado después de inmunoterapia o un curso previo de terapia dirigida molecularmente.

A pesar de conocer múltiples agentes disponible continúan siendo limitados los datos que comparan un agente con otro. Las opciones disponibles son:

- Inhibidores de la tirosin quinasa VEGF (TKI), incluyendo cabozantinib, pazopanib, sunitinib, axitinib, lenvatinib y sorafenib.
- Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a VEGF circulante en combinación con interferón alfa.

- Inhibidores de la tirosin quinasa VEGF (TKI)

La actividad antitumoral de los TKI no es citotóxica como la terapéutica antitumoral clásica, sino más bien citostática, que suprime la actividad biológica al inhibir la angiogénesis tumoral. Prácticamente, algunos CCR tratados con las TKI no disminuyen en el volumen tumoral, sino que entran en un periodo de latencia a largo plazo, sin aumento de volumen o metástasis nuevas. Se ha sugerido que es necesaria una nueva

evaluación que se centre no solo en el volumen de los tumores, sino también en las actividades biológicas para evaluar la actividad antitumoral de los TKI.

Sunitinib (Sutent®)

Es un inhibidor tirosín-quinasa de los receptores de distintos factores de crecimiento implicados en la angiogénesis, tales como el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, 2 y 3) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas que se encuentra en los pericitos (PDGFR-beta). También es capaz de actuar de manera antitumoral directa a través de la inhibición de la activación de receptores de membrana implicados en el crecimiento de la propia célula tumoral, tales como el receptor de las células madre (c-KIT), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas-alfa (PDGFR-alfa) y el receptor del factor de factores de crecimiento de la neuroglía (RET), entre otros. De este modo sunitinib cuenta con una actividad dual de acción: antiangiogénica y antitumoral por sí mismo.

El beneficio de sunitinib se demostró inicialmente en un ensayo de fase III de 750 pacientes con CCR metastásico de buen pronóstico o intermedio que no habían recibido terapia sistémica previa (Motzer, Hutson et al. 2009). En este ensayo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a Sunitinib o IFNa. Comparado con IFNa, sunitinib resultó presentar (Patil, Figlin et al. 2011), una tasa de respuesta objetiva significativamente mayor (47 versus 12 por ciento, respectivamente), supervivencia significativamente más larga sin progresión (mediana, 11 frente a 5 meses) y mayor supervivencia global (mediana, 26,4 frente a 21,8 meses).

Aunque los datos son limitados, el sunitinib parece ser eficaz independientemente de la edad. En un estudio retrospectivo que incluyó a más de 1000 pacientes sin tratamiento previo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (mediana, 11 frente a 10 meses) y supervivencia global (26 frente a 24 meses) entre los pacientes <70 y 70 años, respectivamente (Hutson, Bukowski et al. 2014). Se informaron resultados similares entre los pacientes que recibieron sunitinib después de la progresión en el tratamiento previo con citoquinas. Sin embargo, los pacientes >70 años experimentaron significativamente más toxicidad relacionada con el tratamiento. Las decisiones sobre la administración de sunitinib entre los pacientes de más edad deben

basarse en consideraciones de los riesgos relacionados con el tratamiento y los objetivos y preferencias de cada paciente.

En el ensayo inicial que estableció la eficacia de sunitinib y sirvió como base para la aprobación regulatoria, sunitinib se inició con una dosis inicial de 50 mg durante cuatro semanas, seguida de dos semanas de descanso (Bjarnason, Khalil et al. 2014). Estudios posteriores de fase II (Lee, Kim et al. 2015) y un pequeño ensayo aleatorizado de fase II (Bracarda, Iacovelli et al. 2015), han demostrado que un esquema de 50 mg durante dos semanas seguido de una semana de descanso se tolera mejor, con efectos secundarios reducidos, menos reducciones de dosis y similar eficacia. Tras evaluarse múltiples programas de sunitinib en estudios clínicos se recomienda generalmente iniciar el tratamiento con un programa que utiliza ciclos de tres semanas de dos semanas con el medicamento (50 mg) seguido de una semana sin tratamiento.

Está contraindicado en pacientes que presentan:

- Disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40.
- Insuficiencia hepática severa (Child C).
- Insuficiencia renal: creatinina > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 42 ml/min debido a que en los estudios estos pacientes fueron excluidos. Se recomienda monitorizar la función renal durante el tratamiento. No obstante, solo el 16% de la excreción del fármaco se realiza por vía renal, siendo su principal metabolismo hepático.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

Pazopanib (Votrient®)

Es un agente oral que inhibe la tirosín-quinasa de los VEGFR 1, 2 y 3, el receptor del PDGFR-alfa. y el receptor c-kit.

En un ensayo de fase III que incluyó a 435 pacientes asignados al azar a pazopanib o placebo, todos ellos con enfermedad de riesgo bajo o intermedio se demostró la

actividad del Pazopanib (Sternberg, Davis et al. 2010). La mitad de los pacientes incluidos no había recibido tratamiento previo y la otra mitad habían recibido tratamiento con citoquinas previamente. Al comparar pazopanib con placebo se obtuvo un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión (mediana, 9 frente a 4 meses). No hubo mejoría en la supervivencia global (mediana, 23 frente a 21 meses). Sin embargo, la falta de beneficio en la supervivencia global se debió probablemente al uso de otros tratamientos después de la progresión de la enfermedad en los pacientes en el grupo placebo.

La dosis recomendada es de 800 mg/día. Precisa ajustar dosis en caso de que el paciente presente insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min e insuficiencia hepática moderada en la cual la dosis recomendada de inicio es de 200 mL/día.

Destacar cómo contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática severa (Child C). Niveles de transaminasas (AST o ALT) $> 2,5$ UNL (por encima del límite superior normal) o > 5 UNL si M1 hepática.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

Axitinib (Inlyta®)

Es un inhibidor de la tirosín-quinasa de varios de los receptores de factores de crecimiento que se encuentran tanto en la membrana de las células de los vasos sanguíneos y adyacentes que componen el tumor y de su estroma, dificultando la formación de vasos sanguíneos que proporcionan el oxígeno y los nutrientes a los tumores, así como la propia proliferación y supervivencia de las células tumorales (Sternberg, Davis et al. 2010).

No se ha comparado con pazopanib o sunitinib en la primera línea o con cabozantinib en la segunda línea. En un ensayo clínico aleatorio se evidencia una tasa de respuesta más alta y más toxicidad de Axitinib contra sorafenibe (Rini, Escudier et al. 2011). Respecto a las contraindicaciones destacar la hipersensibilidad a Axitinib o algunos de sus excipientes y vigilar en aquellos pacientes con hipertensión arterial basal, insuficiencia hepática e insuficiencia renal.

Sorafenib (Nexavar®)

Es un potente inhibidor de moléculas pequeñas de múltiples TKIs, incluyendo el receptor 2 de VEGF, FLT3, receptor de PDGF y receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1). El sorafenib se limita principalmente al uso como agente secundario molecularmente dirigido. El sorafenib no tiene un papel claro en el abordaje de pacientes previamente no tratados. En un ensayo fase II se comparó Sorafenib con IFNa en pacientes no tratados previamente (Escudier, Szczylik et al. 2009). Aunque se observó una mayor disminución tumoral y una mejor calidad de vida con sorafenib, no hubo aumento en la supervivencia libre de progresión.

En el ensayo TARGET de fase III se incluyó un total de 903 pacientes con CCR avanzado que había progresado a pesar de tratamiento con citoquinas y fueron asignados aleatoriamente a Sorafenib contra placebo (Escudier, Szczylik et al. 2009). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga en los que recibieron sorafenib en comparación con placebo (5,5 frente a 2,8 meses). La supervivencia global no se prolongó significativamente con sorafenib en comparación con placebo (mediana, 17,8 frente a 15,2 meses). Sin embargo, los pacientes originalmente asignados al placebo podrían pasar al sorafenib. En un análisis separado de este ensayo, el sorafenib apareció ser eficaz en pacientes mayores cuidadosamente seleccionados (≥ 70 años), como lo demuestra una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (26 frente a 14 semanas con placebo) (Eisen, Oudard et al. 2008).

Está contraindicado en pacientes que presentan:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Angor inestable o antecedente reciente de infarto agudo de miocardio (< 6 meses). Insuficiencia hepática severa (Child C).
- Embarazo y lactancia.

Cabozantinib

Es un TKI de pequeña molécula que se dirige al receptor de VEGF. También inhibe los genes MET y AXL, que están asociados con un mal pronóstico y el desarrollo de

resistencia a la inhibición de VEGF. Está aprobado para su uso en pacientes que han tenido tratamiento antiangiogénico previo. Se ha comparado con everolimus en pacientes previamente tratados y con sunitinib en pacientes previamente no tratados.

Lenvatinib

Inicialmente desarrollado para su uso en carcinoma diferenciado de tiroides, refractario a la terapia estándar. Se ha comparado en un ensayo frente a terapia combinada con Everolimus y la administración únicamente de Everolimus.

En un ensayo de fase II, se asignaron al azar lenvatinib más everolimus (5 mg / día), lenvatinib ó everolimus, a un total de 153 pacientes con un diagnóstico de CCR metastásico o no resecables, localmente avanzado (Motzer, Hutson et al. 2015). Todos los pacientes habían recibido terapia anti-angiogénica previa. La supervivencia libre de progresión, el criterio de valoración primario, se prolongó significativamente con la combinación versus everolimus (mediana de 14,6 frente a 5,5 meses). La supervivencia global también aumentó para la combinación versus everolimus, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en el corte de datos primarios (mediana 25,5 frente a 15,4 meses). La mediana de la supervivencia global del lenvatinib solo fue de 18,4 meses.

El tratamiento con Lenvatinib y everolimus fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en mayo de 2016 como terapia para pacientes que habían recibido tratamiento antiangiogénico previo. La combinación no se ha comparado en ensayos aleatorios con nivolumab, cabozantinib o axitinib.

- Anticuerpo monoclonal anti-VEGF
- Bevacizumab (Avastin®)

Es un anticuerpo monoclonal que se une a VEGF circulante y previene su interacción con el receptor de VEGF. Dos ensayos de fase III demostraron una supervivencia sin progresión mejorada con bevacizumab más IFNa en comparación con la IFNa sola. Sin embargo, no hay ensayos que comparen bevacizumab más IFNa con bevacizumab solo.

En el estudio AVOREN, 649 pacientes no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a IFNa más bevacizumab o placebo (Bracarda, Bellmunt et al. 2011). IFNa más bevacizumab aumentaron significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con IFNa más placebo (mediana, 10,2 frente a 5,5 meses), y hubo una tendencia a mejorar la supervivencia global (supervivencia media 23,3 frente a 21,3 meses , HR 0,86, IC del 95%: 0,72 - 1,04).

En el ensayo CALGB 90206, 732 pacientes con CCR metastásico no tratado previamente fueron asignados aleatoriamente a IFNa más bevacizumab o IFNa más placebo (Rini, Halabi et al. 2010). El tratamiento con bevacizumab más IFNa dio como resultado una mejoría en la supervivencia libre de progresión (mediana, 8,5 frente a 5,2 meses) y una tendencia a mejorar la supervivencia global (mediana, 18,3 frente a 17,4 meses).

En el ensayo BEST, 331 pacientes sin tratamiento antiangiogénico previo fueron asignados aleatoriamente a bevacizumab en monoterapia, bevacizumab más temsirolimus, bevacizumab más sorafenib o sorafenib más temsirolimus (Flaherty, Manola et al. 2015). La actividad de bevacizumab (evaluada mediante la supervivencia libre de progresión) no se mejoró mediante la adición de sorafenib o temsirolimus o mediante el uso de sorafenib más temsirolimus. Las tasas de toxicidad severa (grado 3 o superior) fueron significativamente menores con bevacizumab en monoterapia en comparación con los tres regímenes de combinación (44 versus 77 a 84 por ciento).

Cómo contraindicaciones se recogen:

- Metástasis no tratadas localizadas en el sistema nervioso central (estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos).
- Antecedente reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

En caso de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o insuficiencia cardíaca congestiva se debe vigilar la función cardíaca y reducir dosis.

- Inhibición secuencial de la vía VEGF

Aunque tanto TKIs y bevacizumab se cree que actúan por la interrupción de la vía de señalización VEGF, los tumores no parecen ser totalmente resistentes a la terapia secuencial con diferentes agentes. (Sablin, Negrier et al. 2009). Las respuestas objetivas pueden observarse cuando se usan secuencialmente diferentes TKI de VEGF. Como ejemplo, en un estudio de fase II, se observaron respuestas objetivas a sorafenib en 5 de 52 pacientes (10 por ciento) que habían progresado con sunitinib, con un tiempo medio de progresión de 16 semanas (Di Lorenzo, Carteni et al. 2009).

En otro estudio de fase II de 62 pacientes previamente tratados con sorafenib, el tratamiento con axitinib resultó en una tasa de respuesta objetiva de 23 por ciento (Rini, Wilding et al. 2009). El tiempo medio de progresión y supervivencia global fue de 7 y 14 meses, respectivamente.

En los ensayos AVOREN y CALGB 9026 III, los pacientes inicialmente tratados con la combinación de bevacizumab más IFNa fueron elegibles para el tratamiento posterior con VEGF TKIs. En los pacientes que recibieron terapia secuencial después de la participación en el protocolo, la supervivencia mediana varió de 27 a 39 meses.

- Papel de los TKI de VEGF para metástasis cerebrales

El sunitinib y el sorafenib parecen tener actividad en pacientes con metástasis cerebrales, aunque el perfil riesgo-beneficio de estos agentes para esta indicación no está claro.

En una serie de acceso ampliado, el sunitinib resultó en una respuesta objetiva en 26 de los 213 pacientes evaluables (12%) (Gore, Hariharan et al. 2011). Un paciente con metástasis cerebrales tuvo una leve hemorragia cerebral relacionada con el tratamiento.

En un análisis separado, 139 pacientes con CCR previamente tratados que participaron en el estudio TARGET fueron evaluados para el desarrollo de metástasis cerebrales (Massard, Zonierek et al. 2010). Los pacientes tratados con sorafenib tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales en comparación con el placebo. (3 versus 12 por ciento). Sin embargo, estos agentes pueden estar asociados con un riesgo excesivo de hemorragia intracerebral. En un análisis retrospectivo de 67 pacientes, cuatro de siete con metástasis cerebrales

conocidas tuvieron una hemorragia intracerebral fatal dentro de las dos semanas después de iniciar el tratamiento con sunitinib o sorafenib, y un quinto paciente sin metástasis cerebrales conocidas también murió de hemorragia intracerebral.

2.2.3.3. Inhibidores de la vía mTOR

mTOR es una proteína quinasa serina / treonina atípica que pertenece a la familia de la quinasa relacionada con la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) e interactúa con varias proteínas para formar dos complejos distintos denominados mTOR complejo 1 (mTORC1) y 2 (mTORC2).

Esta vía, que responde a diversas señales ambientales, controla muchos procesos que generan o usan grandes cantidades de energía y nutrientes. Cada vez es más evidente que la señalización de mTOR afecta a la mayoría de las principales funciones celulares, teniendo un papel fundamental en la regulación de comportamientos celulares básicos como el crecimiento y la proliferación. Debido a que la desregulación de mTOR se produce en ciertas enfermedades humanas, que incluyen cáncer, obesidad, diabetes tipo 2 y neurodegeneración, se están desarrollando actualmente importantes esfuerzos para controlar farmacológicamente la vía.

mTOR es el objetivo de una molécula llamada rapamicina o sirolimus, que es un macrólido producido por la bacteria *Streptomyces Hygroscopius* y que llamó la atención debido a sus amplias propiedades antiproliferativas. A principios de la década de 1990, se identificaron los genes TOR1 y TOR2 como mediadores de los efectos tóxicos de la rapamicina sobre la levadura. (Cafferkey et al., 1993; Kunz et al., 1993). Poco después, los enfoques bioquímicos en mamíferos condujeron a la purificación de mTOR y su descubrimiento como el objetivo físico de la rapamicina. (Brown et al., 1994; Sabatini et al., 1994; Sabres et al., 1995).

Regula uno de los pasos intermedios de la vía mediada por el oncogén supresor PTEN, que a su vez actúa sobre el gen AKT (Vivanco and Sawyers 2002) el cual inhibe al propio m-TOR. Esta kinasa se sobreexpresa en algunos pacientes con cáncer renal (Figlin, Seligson et al. 2005).

La disfunción del gen PTEN produce un aumento de actividad de m-TOR que a su vez estimula el crecimiento celular (Li, Corradetti et al. 2004). La función de m-TOR puede ser inhibida farmacológicamente y temsirolimus es la primera molécula inhibidora de m-TOR que ha demostrado utilidad clínica. Otro inhibidor de m-TOR en desarrollo es everolimus, que también ha demostrado ser activo en esta enfermedad.

Aunque los inhibidores de mTOR tienen cierta actividad, el temsirolimus y el everolimus tienen papel limitado en el carcinoma de células renales avanzado, excepto en los pacientes cuya enfermedad es refractaria al tratamiento inicial con los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o que tienen mutaciones en la vía PI3K.

Temsirolimus (Torisel®)

Es un inhibidor selectivo intravenoso de la proteína intracelular mTOR, que se encuentra indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer renal avanzado de pobre pronóstico. Ensayos aleatorios han demostrado que temsirolimus tiene actividad en el CCR avanzado o metastásico, pero se prefieren otras opciones tanto para la terapia inicial como de segunda línea.

En los primeros estudios fase II en pacientes con carcinoma renal avanzado, temsirolimus en combinación con interferón produjo un 13% de respuestas parciales y un 71% de estabilizaciones, con toxicidad moderada, consistente en dislipemia, aftas bucales y de forma menos frecuente síndrome maníaco-depresivo, neutropenia y a dosis altas trombopenia (Smith, Ko et al. 2004). Desde los primeros estudios se observó que el fármaco era más activo en pacientes con criterios de mal pronóstico según la clasificación de Motzer y apenas era activo en el resto de los pacientes con carcinoma renal. Por ello, el ensayo fase III de registro se diseñó sobre este grupo de pacientes y comparó la administración de interferón o temsirolimus en monoterapia con un tercer brazo que incluía la combinación de ambos fármacos. Temsirolimus se administró por vía intravenosa de forma semanal. Los pacientes tratados con temsirolimus en monoterapia presentaron una mayor proporción de respuestas (29 vs 46%, sumando respuestas parciales más estabilizaciones), mayor tiempo a progresión (1,9 vs 3,7 m), y mayor supervivencia (7,3 vs 10,9). Los pacientes tratados con la combinación de

interferón y temsirolimus no obtuvieron mejores resultados que los que sólo recibieron interferón (Hudes, Carducci et al. 2006).

En un ensayo de fase III, 626 pacientes previamente no tratados fueron asignados aleatoriamente a temsirolimus, temsirolimus más interferón-alfa (IFNa) o IFNa monoterapia (Shariat, Karam et al. 2009). Temsirolimus prolongó significativamente la supervivencia global media en comparación con la IFNa como agente único (10,9 frente a 7,3 meses, r). No hubo ningún beneficio adicional al combinar temsirolimus con IFNa.

En el estudio INTORSECT de 512 pacientes que habían progresado con sunitinib, el temsirolimus fue menos activo que el sorafenib (Hutson, Escudier et al. 2014). La supervivencia global fue más corta (mediana, 12,3 frente a 16,6 meses).

En el ensayo BEST (E2804) de 361 pacientes que no habían recibido terapia previa, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al bevacizumab como agente único, bevacizumab más temsirolimus, bevacizumab más sorafenib o sorafenib más temsirolimus (Flaherty, Manola et al. 2015). Ninguno de los regímenes de combinación mejoró la supervivencia sin progresión en comparación con bevacizumab en monoterapia. Las dos combinaciones que incorporan temsirolimus tuvieron un peor índice terapéutico en comparación con el bevacizumab en monoterapia.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática severa (Child C).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. Embarazo y lactancia.

Everolimus (Afinitor®)

Everolimus es un inhibidor mTOR administrado por vía oral. Aunque el everolimus tiene actividad en pacientes con CCR avanzado (Motzer, Escudier et al. 2008),(Motzer, Escudier et al. 2010) los ensayos aleatorios que utilizan comparadores activos en lugar de placebo no han establecido un papel como terapia inicial o terapia de segunda línea.

En una serie de 12 pacientes previamente tratados, se observó una respuesta parcial y

estabilización de la enfermedad de más de 6 meses de duración en la mitad de los pacientes. Tras varios meses de tratamiento, se llegaron a observar regresiones de la enfermedad (Porter, Burris et al. 2006).

En el ensayo RECORD-3 de fase II incluye un total de 471 pacientes no tratados previamente que fueron asignados aleatoriamente a Everolimus o Sunitinib (Motzer, Barrios et al. 2014). El criterio de valoración principal era la supervivencia libre de progresión que tuvo menor con el tratamiento con Everolimus respecto a Sunitinib (7,9 versus 10,7 meses). Posteriormente se realizó el cruce de ambos brazos de tratamiento, el grupo tratado con Everolimus inició tratamiento con Sunitinib y viceversa. La supervivencia global libre de progresión después del cruce con el sunitinib después del everolimus fue inferior brazo en tratamiento con sunitinib seguido del everolimus. (21,1 frente a 25,8 meses). Dos grandes ensayos aleatorios han demostrado que el everolimus es significativamente menos eficaz que el cabozantinib o el nivolumab en pacientes previamente tratados (Choueiri, Escudier et al. 2015).

- Toxicidad de los inhibidores de mTOR

Los inhibidores mTOR están asociados con múltiples efectos secundarios, aunque no son comunes las toxicidades graves (grado 3 ó 4). Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con temsirolimus, y estas pueden ser graves o potencialmente mortales (Hutson, Figlin et al. 2008). Se recomienda la premedicación con difenhidramina antes de cada dosis de Temsirolimus.

Temsirolimus y everolimus se asociaron con neumonitis en el 0,5 – 5% de los pacientes en los estudios clínicos, que en algunos casos incluyeron toxicidad severa y muertes. Se recomienda realizar una la evaluación radiológica ya sea con radiografía de tórax o TC torácico a todos los pacientes que se les va a iniciar tratamiento con un inhibidor de mTOR. Se han notificado casos de infección oportunista con *Pneumocystis jirovecii*, incluyendo muertes, en pacientes tratados con temsirolimus (Willy and Li 2004). Por lo tanto, un seguimiento estrecho de los síntomas respiratorios es muy recomendable. Otras toxicidades frecuentes incluyen astenia, erupción cutánea, anemia, náuseas, anorexia e hiperglucemia.

Destacar como contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática severa (Child C). Reducir dosis (5 mg/día) si hay insuficiencia hepática moderada (Child B).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

2.2.3.4. Terapia combinada

Pazopanib Vs Sunitinib

Tanto pazopanib como sunitinib mejoran la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo o interferón. Los datos prospectivos indican resultados similares en cuanto a supervivencia, aunque se ha registrado menor toxicidad por Pazopanib. Ambos agentes se han comparado en dos ensayos aleatorios. En el primer ensayo se incluyeron 1110 pacientes asignados aleatoriamente a Sunitinib o Pazopanib.(Motzer, Hutson et al. 2013), (Motzer, Hutson et al. 2014). En la comparación resultó que no presentan diferencia en la supervivencia libre de progresión (mediana, 8,4 frente a 9,5 meses). No hubo diferencias en la supervivencia global (mediana, 28,3 frente a 29,1 meses). Una tasa similar de interrupción del fármaco debido a la toxicidad (24 frente al 20 por ciento), que fue impulsada principalmente por pruebas anormales de la función hepática (6 versus 1 por ciento). Pazonabib obtuvo mejores calificaciones en el análisis de la calidad de vida.

El ensayo PISCES consistió en un ensayo doble ciego con un total de 169 pacientes que aleatoriamente fueron asignados a 10 semanas de Pazopanib o sunitinib seguido de un período de lavado de dos semanas y posteriormente pasaron al agente alternativo 10 semanas más. Después de esta fase doble ciego, se permitió a los pacientes continuar en el agente que ellos preferían. El criterio principal de valoración fue la preferencia del paciente por un tratamiento específico evaluado mediante un cuestionario al final de los dos períodos de tratamiento. Los principales resultados fueron los siguientes: Un número significativamente mayor de pacientes prefirieron pazopanib en lugar de sunitinib (70 frente a 22 por ciento). Otros criterios de valoración registrados fueron la preferencia por el clínico, la seguridad y la calidad de vida relacionada con la salud.

Axitinib Vs Sorafenib

Axitinib es generalmente preferido sobre sorafenib tras los resultados de dos ensayos aleatorios, que mostraron una mejora en la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta. Se evaluó una comparación entre ambos agentes en un ensayo multicéntrico en pacientes no tratados previamente con CCR metastásico con un total de 228 fueron asignados aleatoriamente a Axitinib o Sorafenib (Hutson, Lesovoy et al. 2013). El tratamiento con axitinib resultó en una tendencia a mejorar la supervivencia libre de progresión (10 frente a 6,5 meses) y una tasa de respuesta objetiva más alta (32 frente a 15 por ciento). Sin embargo, con un seguimiento adicional, no hubo diferencias en la supervivencia global entre axitinib y sorafenib (mediana 21,7 frente a 23,3 meses) (Hutson, Al-Shukri et al. 2017). La terapia con Axitinib se asoció con mayores tasas de toxicidad, incluyendo diarrea (50 versus 40 por ciento), hipertensión (49 frente a 29 por ciento), pérdida de peso (37 versus 24 por ciento), fatiga (33 versus 26 por ciento) y anorexia.

En pacientes previamente tratados se realizó el estudio AXIS en fase III en el que 723 pacientes fueron incluidos y asignados aleatoriamente a axitinib o sorafenib (Motzer, Escudier et al. 2013). La calidad de vida se evaluó prospectivamente mediante cuestionarios estandarizados. El tratamiento con axitinib resultó en una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con sorafenib (mediana, 8 frente a 6 meses). El beneficio fue mayor en pacientes previamente tratados con citocinas (12 frente a 8 meses) o sunitinib (6,5 frente a 4,4 meses). Hubo un aumento significativo en la tasa de respuesta objetiva con axitinib (23 versus 12 por ciento), pero no hubo diferencias significativas en la supervivencia global (mediana, 20 frente a 19 meses). Además, no se observaron diferencias en los resultados informados por el paciente entre los grupos de tratamiento. Entre los pacientes tratados con axitinib, los principales eventos adversos graves (grado 3/4) fueron hipertensión (17%), diarrea (11%) y fatiga (10%). Los principales eventos adversos en los tratados con sorafenib fueron síndrome mano-pie (17%), hipertensión (12%) y diarrea (8%).

Cabozantinib Vs Sunitinib

Cabozantinib se comparó con sunitinib en pacientes previamente no tratados con CCR

metastásico de riesgo intermedio o alto en el ensayo CABOSUN(Choueiri, Halabi et al. 2017). En este ensayo, 157 pacientes fueron asignados aleatoriamente a cabozantinib o sunitinib. El criterio principal de valoración del ensayo era la supervivencia sin progresión que fue significativamente más elevada con Cabozantinib. (mediana de 8,2 frente a 5,6 meses). La tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor con cabozantinib (46 versus 18 por ciento). La supervivencia global aumentó con cabozantinib en comparación con sunitinib (mediana de 30,3 frente a 21,8 meses), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El perfil de seguridad fue similar al observado en el estudio METEOR similar a la intensidad de los efectos secundarios con sunitinib en este ensayo. Actualmente, el cabozantinib está aprobado para uso en pacientes que han recibido tratamiento antiangiogénico previo.

Cabozantinib vs Everolimus

Un estudio de fase I en pacientes previamente tratados demostraron la actividad y proporcionó la razón para la fase III de evaluación (Choueiri, Pal et al. 2014). En el ensayo METEOR de fase III, 658 pacientes previamente tratados fueron asignados aleatoriamente a cabozantinib (60 mg / día) o everolimus (10 mg / día)(Choueiri, Escudier et al. 2015), (Choueiri, Escudier et al. 2015). Todos los pacientes habían progresado después de recibir tratamiento previo de TKI VEGF; 69% de los pacientes habían recibido sólo un curso previo de terapia sistémica, mientras que el 31% había sido tratado con dos o más regímenes anteriores.

En los principales resultados de la eficacia de la fase III del ensayo, sobre una mediana de seguimiento de 19 meses, se incluyeron los siguientes(Choueiri, Escudier et al. 2015). La supervivencia sin progresión (definida por la progresión radiológica o por la muerte por cualquier causa) fue el criterio de valoración primario. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor con el cabozantinib en comparación con el everolimus (mediana de 7,4 versus 3,9 meses). La supervivencia global se prolongó significativamente con el cabozantinib en comparación con el everolimus (mediana 21,4 frente a 16,5 meses). La mejora en la supervivencia global fue consistente en todos los subgrupos pre-planificados. La tasa de respuesta objetiva, basada en la revisión radiológica independiente, fue significativamente mayor con el cabozantinib. (17 frente al 3 por ciento).

La toxicidad en el brazo de cabozantinib fue significativa, con 68 % de los pacientes que experimentan un grado 3 o 4 evento (Choueiri, Escudier et al. 2015).

- Hemorragia (2,1 versus 1,6 por ciento con everolimus).
- Perforación y / o fístula gastrointestinal (1,2 versus 0,0 por ciento).
- Eventos trombóticos y embolia pulmonar (7,3 contra 2,5 y 3,9 frente a 0,3 por ciento, respectivamente).
- Hipertensión (15 versus 7.1 por ciento).
- Diarrea (11 versus 2 por ciento).
- Síndrome de eritrodisestesia Palmo-plantar (2 versus 6 por ciento).
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible con cabozantinib.

2.2.4. Radioterapia

La radioterapia es la disciplina médica que hace uso de las radiaciones ionizantes con fines terapéuticos. Su campo de actuación es fundamentalmente la oncología, aunque también trata otras patologías no oncológicas, aunque en mucha menor medida. El objetivo de la radioterapia es administrar una dosis de radiación letal sobre la lesión o volumen diana, preservando, dentro de un nivel aceptable, las zonas libres de enfermedad o tejidos sanos circundantes.

La radioterapia se puede dividir en dos grandes áreas, la radioterapia externa o teleterapia y la braquiterapia. En radioterapia externa la fuente de radiación está en el exterior del paciente, mientras que en braquiterapia se hace uso de fuentes radiactivas, siempre encapsuladas, que se insertan temporalmente en su interior, en una zona cercana a la lesión o sobre ésta (Ott, Rödel et al. 2003).

En la actualidad se están desarrollando nuevas técnicas como la radioterapia intraoperatoria, radioterapia estereotáxica, hipertermia, braquiterapia de alta tasa, braquiterapia de alta tasa pulsada y radioterapia de intensidad modulada, que completan el complejo mundo de posibilidades de la radioterapia. Así mismo se investiga la posibilidad de tratar a pacientes con protones y neutrones.

2.2.4.1. Radiorresistencia

El CCR ha sido tradicionalmente considerado un tumor radiorresistente. El concepto de radiorresistencia hace referencia en la clínica a tumores difíciles de controlar empleando esquemas convencionales de radioterapia. En el laboratorio se refiere a la característica de la curva de supervivencia clonogénica. Las curvas de supervivencia se han medido para muchas líneas de células humanas en cultivo y describen la capacidad de las células para mantener la capacidad funcional de formar colonias viables en un medio de crecimiento in vitro después de dosis variables de exposición a la radiación.

La medida clásica de la radiosensibilidad es la fracción superviviente después de la exposición a 2 Gy (SF2Gy), reflejando la dosis diaria utilizada habitualmente en la radioterapia clínica. En el caso del CCR, las células parecen ser resistentes a esta exposición a 2 Gy, apoyando su definición tradicional de tumores no curables con radioterapia convencional (Blanco, Teh et al. 2011).

Por tanto, la radioterapia con esquemas convencionales de dosis diaria (180-200 cGy) raramente se emplea para el tratamiento primario del CCR. La tolerancia del riñón contralateral sano y de los tejidos circundantes (estómago, intestino, bazo, hígado) junto con la firme creencia en la radiorresistencia de estos tumores, han desestimado el uso rutinario de la radioterapia.

Radiosensibilidad

Se define la radiosensibilidad como el grado que presentan de tolerancia al daño inducido por la radiación a cada tipo celular. Habitualmente se toma como referencia la muerte de la célula, así como las curvas de supervivencia que presentan frente a la irradiación. Las consecuencias de la acción directa o indirecta de la radiación sobre el núcleo o citoplasma celular dependerán de un factor fundamental: el tipo de célula sobre la que ha incidido la radiación.

En 1906 Bergonie y Tribondeau describieron unos postulados que, con el paso del tiempo, se han aceptado como la Ley básica de la radiosensibilidad celular y que permite conocer el grado de radiosensibilidad o radiorresistencia de los diferentes tipos celulares (Galle, Barquinero Estruch et al. 2003), (Feldman 1989), (Pallardy, Pallardy et al. 1989).

En ella se dice que los rayos X actúan más sobre las células cuanto:

- Mayor es su actividad reproductora.

- Mayor es su porvenir carioquinético o filogenético, es decir, cuantas más divisiones deba realizar para adoptar su forma y funciones definitivas.
- Menor diferenciación: por lo que no han alcanzado su grado de diferenciación definitiva. Consideramos que una célula diferenciada es aquella que está especializada funcional o morfológicamente. Una célula no diferenciada es una célula inmadura cuya función fundamental es dividirse para mantener su propia población y para reemplazar a las células maduras perdidas. Las células indiferenciadas se pueden considerar como células precursoras o células madre de una población.

Sin embargo, una excepción significativa a esta ley lo constituye el linfocito. El linfocito es la célula más radiosensible del organismo, sin poseer ninguna de las tres características enunciadas en los postulados anteriores de Bergonié y Tribondeau. Se pueden categorizar los diferentes factores que intervienen en la Radiosensibilidad celular. La respuesta a la radiación puede modificarse por factores exógenos a la propia célula.

Existen dos tipos de agentes diferentes:

- Radiosensibilizantes: agentes que cuando se encuentran dentro del organismo durante la irradiación producen un incremento del efecto esperado con las dosis de radiación administradas.
- Radioprotectores: agentes que cuando se encuentran dentro del organismo durante la irradiación favorecen que ésta provoque un efecto menor al esperado con las dosis de radiación administradas.

El radiosensibilizante químico universal es el oxígeno, cuyo efecto es tan importante, que se ha definido un parámetro llamado relación de potenciación del oxígeno (RPO), que es el cociente entre la dosis de radiación que produce una determinada respuesta biológica en presencia de oxígeno, y la dosis que produce la misma respuesta en ausencia de oxígeno (Van Dyk 1999).

El factor físico más importante es la transferencia lineal de energía (LET) que se define como la energía depositada por unidad de recorrido. Las radiaciones de baja LET, producen un pequeño número de ionizaciones y muy separadas entre sí, mientras que las radiaciones de alta LET, producen un gran número de ionizaciones en distancias muy cortas. Aquellas radiaciones ionizantes que tienen mayor LET y mayor eficacia biológica relativa, mantienen un factor de calidad más elevado, y ante una misma dosis

de radiación absorbida presentan una mayor probabilidad de riesgo o lesión inducida por la radiación. De igual forma, se acepta que la tasa de dosis baja da lugar a que entren en acción los mecanismos de reparación antes de que el daño acumulado sea irreversible(LIZUAIN, LINERO et al. 1997).

Otro factor importante es el fraccionamiento de las dosis. Una célula que reciba la misma dosis que otra pero de forma fraccionada, puede reparar sus lesiones, aumentando su resistencia frente a otra célula idéntica que reciba la misma dosis sin fraccionar(Detection 1979).

La radiosensibilidad celular también depende factores biológicos. Varía según la fase del ciclo celular en el que se encuentra la célula en el momento de recibir la radiación siendo más radiosensible durante la mitosis(Baños and Alegría 2003).

2.2.4.2. Radioterapia estereotáxica

La radioterapia estereotáxica (SRT) es una técnica de irradiación que consiste en administrar una dosis eficaz de radiación sobre un volumen bien definido, con gran precisión y alto gradiente de dosis, empleando haces que permite que los tejidos normales adyacentes reciban la menor dosis de radiación posible. El término estereotáxica se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía estereotáxica, que permite mediante un sistema de coordenadas localizar el tumor y los órganos de riesgo (de Tecnologías Sanitarias).

El desarrollo de las técnicas de radioterapia extracraneal estereotáxica guiada por imágenes (SBRT) ha hecho posible plantear la radioterapia como una opción curativa válida para tratar tumores, que bien por su localización particular o bien por su necesidad de dosis muy elevadas, habían sido tradicionalmente considerados como no candidatos a irradiación curativa.

Las técnicas de SBRT permiten la administración de una dosis alta por fracción, circunscribiendo la misma de manera exquisita a un volumen altamente delimitado, con objeto de conseguir la máxima respuesta tumoral con los mínimos efectos secundarios a la irradiación de los tejidos sanos circundantes (Montero Luis and Rubio Rodríguez 2013).

Para alcanzar esta precisión, las técnicas de irradiación con SBRT de una lesión renal deben contemplar:

- Delimitación adecuada del tumor (volumen tumoral macroscópico, GTV): recomendable el empleo de resonancia magnética (RM), que determina con mayor precisión la extensión de la lesión, ya que debe contemplarse la irradiación parcial renal.
- Definición del volumen blanco de planificación (PTV): en función del control del movimiento del tumor. La media descrita de desplazamiento de los riñones es 0,78 cm, rango en riñón izquierdo (0,1-1,9 cm) y en derecho 0,25 cm (0,11-0,36 cm), por lo que es recomendable el empleo de TC 4D para definir el desplazamiento, sistemas restrictivos, como la compresión abdominal, para disminuir este desplazamiento, o el empleo de marcadores internos para el control intrafracción mediante técnicas de control respiratorio o de los movimientos fisiológicos.
- Dosimetría altamente conformada y de alto gradiente de dosis: radioterapia conformada 3D o IMRT en función de la dosis limitante de los órganos críticos circundantes.
- Dosis y fraccionamiento: los tratamientos con SBRT emplean, por lo general, dosis iguales o superiores a 8 Gy por fracción, y de 1 a 5 fracciones, durante un periodo de 1 a 2 semanas.
- Verificación diaria del tratamiento: mediante técnicas de imagen guiada (IGRT).

El nivel de evidencia científica sobre los resultados de seguridad y efectividad de la SBRT en CCR está todavía en investigación. Y por tanto hoy en día no es posible realizar una recomendación generalizada de la técnica ya que debemos esperar a nuevos resultados, porque existe la posibilidad de toxicidades graves. En esta localización solo debe utilizarse cuando no existan otras alternativas de tratamiento o en protocolos de investigación.

Tratamiento CCR primario

La SBRT se diferencia fundamentalmente de la RT convencional porque la dosis que se ofrece tiene intención ablativa. Es un abordaje agresivo, como el quirúrgico, y por lo

tanto se puede esperar un aumento en la tasa de complicaciones agudas en comparación con la radioterapia convencional (RT) ; a pesar de ello, los informes de las complicaciones son relativamente pocos (Solberg and Medin 2011).

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Esquema SBRT</i>	<i>Mediana de seguimiento (meses)</i>	<i>Control local (%)</i>
<i>Quian, 2003</i>	74	8 Gy x 5 fracciones	10-12	92
<i>Wersall, 2005</i>	58	10 Gy x 3-4 fracciones – 15 Gy x 2-3 fracciones	37	90
<i>Svedman, 2006</i>	30	10 Gy x 3-4 fracciones – 15 Gy x 2-3 fracciones	52	79
<i>Gilson, 2006</i>	33	8 Gy x 5 fracciones	17	94
<i>Teh, 2007</i>	2	8 Gy x 3-6 fracciones	9	100
<i>Nomiya, 2008</i>	10	4,5 Gy x 16 fracciones	57,5	100
<i>Kaplan, 2009</i>	12	13 Gy x 3 fracciones	NR	84
<i>Wurzer, 2012</i>	23	8 Gy x 5 fracciones	37	81

Tabla 8.Resultado de estudios empleando esquema de SBRT en el tratamiento del CCR(Solberg and Medin 2011).

En la bibliografía revisada se encuentran tres revisiones sobre SBRT realizadas por el servicio Nacional de Salud (National Health Service - NHS) (National-Radiotherapy-Implementation-Group-Report 2010), los trabajos de Alongi et al. (Alongi, Arcangeli et al. 2012) y Almaghrabi et al. (Almaghrabi, Supiot et al. 2012), que también presentan resultados sobre la SBRT para el tratamiento de tumores renales primarios. Los estudios incluidos en las revisiones son series de casos, con un número pequeño de pacientes con rangos de una n entre 2 y 48. No se han encontrado estudios de comparación posteriores a las revisiones, ni estudios que presenten resultados o conclusiones diferentes.Los trabajos de Alongi et al. y Almaghrabi et al. comparten un total de 3 estudios, mientras que la revisión realizada por el NHS no muestra ningún estudio en común con las otras dos. En la revisión realizada por el grupo de Alongi et al. incluyen

un total de 5 estudios con 122 pacientes (7-48 rango) y el grupo de Almaghrabi et al. realizó el análisis con un total de 4 estudios con 130 pacientes (18-48 rango). El NHS incluye en su análisis 5 estudios con un número muy bajo de pacientes 41 en total (rango 2-12).

La revisión realizada por el NHS indica que todos los sistemas de administración de SBRT son adecuados para los tratamientos de tumores renales. También con los datos disponibles muestran que la SBRT puede proporcionar altas tasas de control local de la enfermedad en tumores renales localizados. La tasa de control local presentada en el trabajo de Alongi et al. es de entre 55-90% a los 2 años y una supervivencia de 39,7-56% al año, que disminuye hasta un 22% a los 3 años (Alongi, Arcangeli et al. 2012). Los resultados de los estudios sobre SBRT son muy limitados por el bajo número de pacientes tratados en los estudios.

En cuanto a la seguridad, todos los estudios incluidos en las distintas revisiones presentan bajos resultados de toxicidad, indicando que los tratamientos son bien tolerados.

No existen resultados de coste-efectividad, aunque el trabajo Alongi et al. (Alongi, Arcangeli et al. 2012) presenta un apartado general sobre coste-efectividad que muestra que un mayor control del tumor, una menor toxicidad y un menor número de sesiones de tratamiento, disminuye los costes directos e indirectos, y por tanto, los avances en terapia de radiación (SBRT) pueden resultar un ahorro importante.

Por tanto en la actualidad existen pocos estudios publicados y a su vez, con muy pocos pacientes incluidos, para poder obtener resultados que permitan realizar conclusiones y recomendaciones. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que altas dosis de SBRT hipofraccionada pueden alcanzar altas tasas de control local en los tumores renales localizados y en metástasis solitarias muestran una baja toxicidad aguda pero todavía no se tienen datos sobre toxicidad tardía. Se necesitan datos más sólidos antes de poder recomendar el tratamiento con SBRT como una alternativa de rutina, los pacientes sólo deben ser tratados dentro de protocolos de investigación, a menos que los tratamientos alternativos de cirugía, crioterapia o la ablación por radiofrecuencia no estén indicados.

Como estrategias de futuro para el tratamiento radioterápico del CCR, dos emergen con fuerza en los últimos años. Por un lado, el desarrollo de esquemas radiosensibilizadores

gracias al desarrollo de nuevos fármacos, principalmente de los inhibidores de mTOR, que es una vía prometedora en el tratamiento del CCR. La combinación de radioterapia estereotáxica y terapia dirigida parece ser eficaz; un estudio mostró una tasa de respuesta completa del 12%, una tasa de respuesta parcial del 39% y una tasa de enfermedad estable del 24% con terapia secuencial. La terapia antiangiogénica sistémica simultánea y radioterapia estereotáxica se encuentra aún en investigación (Kothari, Foroudi et al. 2015).

Tratamiento metastasis

En el CCR, la SBRT se ha empleado principalmente en el contexto de la irradiación paliativa de metástasis, principalmente óseas y cerebrales, con la intención del control sintomático. Sin embargo, aunque aún no existe un consenso acerca de su empleo con intención curativa, cada vez son más frecuentes las series de SBRT que incluyen pacientes con CCR tratados con intención radical (Gottschalk 2014), (Wurzer, Kimmel et al. 2012), (Siva, Pham et al. 2012).

2.2.4.3. Radioterapia intraoperatoria

Los abordajes de tratamiento con intención curativa para el carcinoma de células renales en situación primaria consisten principalmente en cirugía con o sin terapia sistémica adyuvante, debido al riesgo considerable de metástasis a distancia, que todavía representa el factor limitante para incrementar la supervivencia global de la enfermedad. La radioterapia como hemos dicho generalmente no es parte del tratamiento inicial, porque el riesgo de recurrencias locales aisladas parece mucho menor que el riesgo de diseminación a distancia y las dosis de radiación suficientes difícilmente se pueden alcanzar con técnicas convencionales debido a la baja tolerancia de los órganos circundantes. En consecuencia, los ensayos aleatorizados que evaluaron la radioterapia adyuvante durante los años setenta y ochenta no demostraron un beneficio de supervivencia en comparación con la cirugía sola (Finney 1973), (Kjaer, Frederiksen et al. 1987), (Fugitt, Wu et al. 1973), lo que limita el papel de la radioterapia principalmente a tratamientos paliativos.

El grupo español de Calvo y cols. han descrito recientemente los resultados observados, empleando radioterapia intraoperatoria con o sin radioterapia externa perioperatoria. Con un total de 25 pacientes con CCR con recidiva locorregional o con tumores localmente avanzados. Con una mediana de seguimiento en los pacientes vivos de 22,2 años (rango 3,6-26 años), las tasas actuariales a 5 años de supervivencia global y control local fueron del 38,5 % y 80 % respectivamente. Un 24 % de pacientes experimentaron toxicidades agudas o tardías grado 3 o superiores. Estos resultados confirman la utilidad de este abordaje multidisciplinar, abriendo una nueva perspectiva para el tratamiento local del CCR. (Calvo, Sole et al. 2013).

Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes desarrollará una recurrencia local aislada después de una cirugía. Como estos pacientes no sufrieron una diseminación a distancia temprana pero recidivaron localmente, se puede argumentar a favor de un estadio de enfermedad específico con una biología tumoral diferente, lo que justifica un enfoque de tratamiento de rescate con intención curativa. Aunque los datos con respecto a esta situación son poco frecuentes, la cirugía sola, con frecuencia dará como resultado márgenes positivos macroscópicos o macroscópicos (Hallemeier, Choo et al. 2012),(Calvo, Sole et al. 2013).

Incluso después de la resección completa, estos pacientes estarán en alto riesgo de recurrencia local (Margulis, McDonald et al. 2009), ya que los márgenes amplios parecen difíciles de lograr, lo que conduce a la justificación de la radioterapia adicional. Sin embargo las dosis de radiación suficientes para controlar la enfermedad residual parecen difícilmente alcanzables usando solo técnicas de radioterapia externa, debido a la tolerancia a la radiación limitada de los órganos adyacentes. Por lo tanto, varios grupos proponen la introducción de Radioterapia intraoperatoria con electrones (IOERT) en la estrategia de tratamiento para escalar la dosis a las regiones de alto riesgo sin comprometer la tolerancia del tejido circundante, especialmente del intestino delgado. Grupos que utilizan una combinación de cirugía radical, IOERT y dosis moderadas de radioterapia de haz externo postoperatorio, observamos una tasa de control local estimada muy satisfactoria a los 2 años de 91%, especialmente con respecto al resultado quirúrgico desfavorable con enfermedad residual macroscópica o macroscópica en la mayoría de los casos. Por otra parte, este enfoque no fue acompañado por un aumento de la toxicidad en comparación con la cirugía y EBRT solo (Finney 1973), (Kjaer, Frederiksen et al. 1987), (Fugitt, Wu et al. 1973).

Estos hallazgos están en línea con los informes de otros grupos que utilizan enfoques de tratamiento similares, incluido IOERT. Los investigadores de la Universidad de Pamplona informaron de los primeros resultados sobre 11 pacientes con carcinoma de células renales primario o recurrente localmente avanzado, tratados con cirugía e IOERT (Santos, Ucar et al. 1989). Siete pacientes recibieron radioterapia de haz externo adicional con 30-45 Gy. Observaron solo una recurrencia local y no encontraron toxicidad adicional debido a IOERT en el seguimiento a corto plazo. En la Universidad de San Francisco, diez pacientes con cáncer de células renales recurrente localmente han sido tratados con cirugía más IOERT. Solo se observaron dos recidivas locales después de un seguimiento medio de 6 años (Master, Gottschalk et al. 2005).

Los grupos de la Clínica Mayo (Hallemeyer, Choo et al. 2012) y Madrid-Pamplona (Calvo, Sole et al. 2013) también informaron de tasas totales de control local superiores al 80% después del seguimiento tardío, más de 10 años, en la serie más grande publicada sobre el uso de IOERT para el CCR localmente avanzado o recurrente, lo que indica la durabilidad a largo plazo del control local. También confirmaron las bajas tasas globales de toxicidad severa (menos del 20%) con este enfoque.

2.2.4.4. Radioterapia externa

La incidencia global de la enfermedad metastásica posterior a la cirugía del carcinoma de células renales es aproximadamente de un 40% (Campanacci 1999).

Dicho riesgo está relacionado principalmente con tumores con un alto grado y estadio tumoral. El 85% de estas recurrencias tienen lugar en los 3 primeros años posteriores a la resección inicial, aunque también se ha descrito que pueden producirse décadas más tarde. El riesgo de recurrencia es estadio-dependiente, con una tasa más alta de metástasis en pacientes con tumores renales con estadios pT3 y pT4 comparado con estadios menores. Además, los tumores de alto grado son más propensos a desarrollar metástasis, siendo el grado nuclear tumoral (clasificación de Fuhrman) del CCR un factor predictor de la supervivencia; un estudio mostró tasas de supervivencia del 89%, 65% y 45% para grados 1, 2 y 3-4, respectivamente. El subtipo histológico del CCR primario también predice el desarrollo de enfermedad metastásica. Muchos estudios han demostrado una tendencia hacia un mejor pronóstico en pacientes con CCR tipo cromóforo, papilar y convencional (de células claras), respectivamente.

Las metástasis del cáncer renal pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano: pulmón (50-60%); hueso (30-40%);(Goldman, Dayton et al. 1989); hígado (30-40%); glándula suprarrenal, riñón contralateral, retroperitoneo y cerebro (5% en cada uno). El pronóstico del CCR con metástasis es muy sombrío, con una tasa de supervivencia a 5 años menor de 9%.

- Metástasis óseas

La radioterapia del tejido óseo se utiliza para el tratamiento agresivo del dolor debilitante, tratar o prevenir las fracturas patológicas y tratar o prevenir la compresión de la médula espinal. Se combina con el tratamiento quirúrgico cuando la fractura es inminente o ya se ha producido. Tiene efectos secundarios potenciales con impacto en la calidad de vida de los pacientes, como aquellos mediados por el aumento del edema ligado a la necrosis postradioterapia, que puede condicionar un aumento paradójico del dolor óseo inicial o mielosupresión. Dependiendo del fraccionamiento de dosis empleado pueden ser precisas un número variable de visitas para tratar la compresión de la médula espinal. El mecanismo de acción de la radioterapia se fundamenta en que produce la necrosis de la célula tumoral, que permite la esclerosis posterior con el consiguiente alivio de la sintomatología del dolor.

La recalcificación de la metástasis ósea se objetiva en las radiografías entre el mes y los 3 meses después de la irradiación en el 60-80% de los pacientes (Garbayo, Villafranca et al. 2004), siendo un factor muy importante para la recuperación funcional del paciente y en la prevención de fracturas patológicas (Papagelopoulos 2003). En la práctica clínica se utilizan dos métodos de irradiación: la radioterapia externa localizada y la radioterapia sistémica o metabólica.

La radioterapia consigue un alivio del dolor en el 80-90% de los pacientes (Brown 2001), (Saarto, Janes et al. 2002) y en el 55-60% de ellos el efecto se mantiene durante al menos un año.

Tong y col encontraron en un ensayo que el 50-70% de los pacientes que presentan alivio del dolor en la zona radiada no vuelven a presentar dolor en la misma localización durante el resto de su vida (Tong, Gillick et al. 1982).

La radioterapia se administra sobre la lesión ósea con unos márgenes que son variables según la localización y el tipo de tumor. En la planificación del tratamiento resultan necesarias las técnicas de imagen para definir la lesión ósea y la posible afectación de partes blandas. Se han utilizado diversos cursos y fraccionamientos del tratamiento. En los años 80 se publicaron los resultados de un ensayo donde se comparaban diversos fraccionamientos (15 fracciones de 275cGy, 15 fracciones de 300cGy, 10 fracciones de 300cGy, 5 fracciones de 400cGy, 5 fracciones de 500cGy)(Blitzer 1985). No se encontraron diferencias significativas en el control del dolor, si bien los más eficaces a largo plazo fueron los esquemas más fraccionados: 15 fracciones de 275cGy y 10 fracciones de 300cGy. Algunos grupos europeos han realizado estudios con la administración de radioterapia en una sola fracción, mostrando un alivio sintomático del dolor en el 70% de los pacientes(van der Linden, Lok et al. 2004). Cuando se han comparado los ensayos con radioterapia fraccionada frente a la radioterapia en una sola fracción, esta última mostró mayor necesidad de retratamientos y mayor número de fracturas patológica (Sze, Shelley et al. 2003).

Las principales complicaciones de las metástasis óseas son el dolor, hipercalcemia, las fracturas patológicas y las compresiones medulares(Patel, McKnight et al. 2011). El dolor en pacientes con CCR usualmente es multifactorial, pudiendo surgir como consecuencia del proceso mismo, efectos adversos del tratamiento o ambos (Payne 1997). Por estas razones el abordaje y manejo de dicho síntoma debe ser multidisciplinario. Se estima que un 60-84% de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis óseas. De estos un 79% experimentan síndromes dolorosos de difícil manejo de los cuales un 50% muere sin un adecuado alivio del dolor con una pobre calidad de vida (OMS 2002). El síndrome doloroso ocurre ya sea por proliferación local tumoral o por invasión metastásica de un tumor a distancia (Goltzman 1997). Normalmente la mayoría de las metástasis de cáncer de riñón afectan a la columna, costillas, pelvis, y parte proximal de los huesos largos. Las metástasis vertebrales son desarrolladas por el 40-50% de los pacientes con cáncer a lo largo de su enfermedad (National-Radiotherapy-Implementation-Group-Report 2010),(Wang, Rhines et al. 2012). Cuando

las metástasis vertebrales son tratadas de forma inadecuada pueden causar dolor y complicaciones neurológicas, incluyendo la compresión de la médula espinal. Como resultado de estas metástasis, los pacientes pueden experimentar un aumento de síntomas severos y disminución de la calidad de la vida (Wang, Rhines et al. 2012). La causa por la cual el CCR pueda permanecer inactivo durante largo tiempo y explotar intempestivamente en forma de metástasis óseas permanece en la actualidad desconocida. Otro rasgo distintivo de las metástasis óseas del CCR es que suelen ser muy agresivas y expansivas.

2.2.4.5. Radioterapia metabólica

El tratamiento sistémico con radiofármacos está indicado en pacientes con afectación ósea difusa sintomática y como tratamiento adyuvante en pacientes que reciben radioterapia localizada y tienen además afectación difusa.

Los pacientes deben presentar una gammagrafía positiva, dolor progresivo en múltiples localizaciones o dolor sobre una zona previamente radiada. Está contraindicada en el momento agudo de una fractura patológica o de una compresión medular, pero una vez resuelto el tratamiento urgente puede administrarse (McEwan 2000).

Los radiofármacos más habituales son el estroncio-89 y el samario-153. Ambos se depositan sobre el tejido óseo con una preferencia 10/1 frente a tejidos blandos, permitiendo el tratamiento de lesiones óseas de manera bastante específica.

El tratamiento con radioterapia metabólica consigue un alivio del dolor en el 70-75% de los pacientes que se mantiene por un período de 2-4 meses (McEwan 2000). En pacientes con buena respuesta clínica es posible repetirlo.

Los resultados clínicos han sido confirmados en abundantes estudios durante las últimas décadas (Maxon, Schroder et al. 1991), (Lewington, McEwan et al. 1991). En todos ellos se observa un beneficio significativo en el control del dolor tras el tratamiento con radiofármacos frente a placebo.

2.2.4.6. Radioterapia holocraneal

El tratamiento estándar con radioterapia externa en cráneo total (RCT) es de 30 Gy en 10 fracciones diarias de 3 Gy o 37.5 Gy o en 15 fracciones de 2.5 Gy por día (RTOG

9508).El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) evaluó en 3 estudios randomizados distintos esquemas de fraccionamiento que varían desde 20 Gy en una semana a 40 Gy en 4 semanas. La mejoría de la función neurológica fue similar en todos (50%) y la duración de la mejoría fue de 10 a 12 semanas(Gaspar, Scott et al. 1997).Esto fue comprobado en otro estudio del RTOG comparando fraccionamientos acelerados (54.4 Gy en 2 fracciones diarias de 1.6 Gy) con el convencional de 30 Gy en 10 días de 3 Gy. Esquemas rápidos de 15 Gy en 2 fracciones o 10 Gy en una fracción han llevado a riesgo de herniación, corta duración de la mejoría, recaídas tempranas y escasas respuestas(Paek, Audu et al. 2005),(Fuller, Kaplan et al. 1992), (Mehta, Tsao et al. 2005).

A la mortalidad de las metástasis cerebrales, sigue al deterioro severo de la calidad de vida y los síntomas pueden incluir dolores de cabeza, convulsiones, disfunción cognitiva o motora y coma (Lassman and DeAngelis 2003).La supervivencia se ve influenciada por múltiples factores, de los cuales se han identificado como de buen pronóstico (Gaspar, Scott et al. 1997):

- Edad <65 años.
- Control del tumor primario.
- Ausencia de compromiso extra craneal.
- Karnofsky Performance Status (KPS) elevado.
- Histología favorable del tumor.
- Buena respuesta a tratamiento esteroideal.
- Ausencia de sintomatología neurológica.

Independientemente del sistema de pronóstico utilizado, se reserva las modalidades de tratamiento más agresivas para pacientes más jóvenes y en buenas condiciones generales, especialmente aquellos con lesiones cerebrales únicas. Estos pacientes pueden sobrevivir de 1 a 2 años dependiendo de la malignidad primaria y de las terapias sistémicas disponibles. La ausencia de factores pronósticos favorables determinan una esperanza de vida de 3 meses, independientemente de la histología y puede sugerir que la terapia más conservadora está indicada.

Metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes (aparecen en el 20-40 % de los pacientes oncológicos). Se producen por diseminación hematológica y su localización habitual es el parénquima cerebral. Los tumores primarios que más frecuentemente producen metástasis cerebrales son los de pulmón y mama, seguidos por el melanoma, el cáncer colorrectal y riñón.

La clínica neurológica que presentan estos pacientes es secundaria al crecimiento tumoral y al edema cerebral que lo acompaña: cefalea, déficits motores, convulsiones y disfunción cognitiva. La técnica de elección en su diagnóstico es la resonancia magnética (RM) con contraste, presentándose la mayoría de las veces como lesiones múltiples supratentoriales.

El pronóstico de vida tras el diagnóstico mejora con las siguientes situaciones: presentar buen estado general al comenzar el tratamiento, ausencia de enfermedad en otras localizaciones, el que haya existido un intervalo prolongado (superior a un año) hasta la aparición de las metástasis y la histología del tumor.

El CCR es responsable de entre 2 y 6% de los casos de metástasis cerebrales en pacientes oncológicos. Entre el 60 y 80% de los pacientes que presentan una metástasis cerebral tendrán al diagnóstico otra metástasis sistémica sincrónica(Nayak, Lee et al. 2012).

La fisiopatología de las metástasis cerebrales ocurre en su gran mayoría por diseminación hematológica, siendo la invasión por contigüidad menos común. Es interesante observar que la distribución de las metástasis cerebrales es proporcional al flujo sanguíneo de la zona en cuestión, ubicándose 80% de las lesiones en cerebro, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral (Posner and Chernik 1978).

El primer paso para que pueda ocurrir diseminación hematológica es la invasión de la pared arterial a nivel del tumor primario, permitiendo de esta forma que algunas células neoplásicas se desprendan y entren al torrente sanguíneo. Luego esta célula debe ser capaz de adherirse a la vascularización cerebral; este proceso depende de una serie de mediadores bioquímicos complejos(Bos, Zhang et al. 2009). Una vez adherido a la pared vascular, las células neoplásicas deben cruzar la barrera hemato-encefálica, la cual está compuesta de un endotelio no fenestrado con uniones intercelulares de oclusión, que recubre la microvascularización del cerebro y limita la entrada de macromoléculas y células al parénquima encefálico(Johansson 1990).La barrera

hemato-encefálica y la ausencia de un sistema linfático le confieren al cerebro protección significativa a la entrada de muchas drogas y microorganismos, pero eventualmente no es capaz de impedir la entrada de las células neoplásicas (Strilic, Yang et al. 2016). Los mecanismos utilizados por las células neoplásicas para atravesar la barrera hemato-encefálica son motivo de estudio, pero ya se ha demostrado que existen al menos dos mecanismos: atravesando de manera para-celular (entre las células de la barrera) y transcelular, causando la muerte directa de células de la barrera (Strilic, Yang et al. 2016).

En el caso de la entrada para-celular, las células neoplásicas deben destruir las uniones de oclusión existentes entre las células del endotelio; para esto deben tener la capacidad de expresar proteasas y mediadores inflamatorios (Boecker, Carstens et al. 2013). Una vez que se ha atravesado la barrera hemato-encefálica, las células neoplásicas pasan a los pequeños vasos cerebrales y desde ahí se extravasan al tejido.

La supervivencia y proliferación desde ese momento en adelante es altamente dependiente de la capacidad de mantener un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes, lo cual explica que las células neoplásicas se mantienen muy próximas a los vasos, proliferando inicialmente a lo largo de las paredes vasculares, (Calabrese, Poppleton et al. 2007) lo cual lleva a remodelación y cooptación de la vascularización preexistente (Holash, Maisonpierre et al. 1999).

Este proceso ha sido recientemente estudiado en modelos animales de adenocarcinomas, observando que las células metastásicas cooptan a los vasos del cerebro mediante la expresión de la proteína neuroserpina, que bloquea la generación de plasmina, la cual protege al cerebro de metástasis mediante la promoción de la apoptosis de las células neoplásicas e inhibe su propagación a lo largo de los vasos (Valiente, Obenaus et al. 2014).

Una vez establecido el diagnóstico, el pronóstico es sombrío, con supervivencia de 1-2 meses si no se realiza ninguna actuación terapéutica (Markesbery, Brooks et al. 1978) y 6-12 meses con el apoyo de las terapias disponibles (Freilich, Seidman et al. 1995).

2.2.5. Radiofrecuencia

La tecnología de ablación por radiofrecuencia (RF) se basa en aplicar una corriente eléctrica en un rango de frecuencia que produzca la muerte celular. Dicha energía se

aplica a través de un electrodo diseñadas para tal propósito. Tecnología relativamente novedosa para el tratamiento de masas renales que se implanta para el CCR desde 1997 (Zlotta, Wildschutz et al. 1997).

La aplicación de corriente eléctrica causa una fricción molecular con producción de calor que genera una desnaturalización de las proteínas celulares y la desintegración de la membrana celular. La necrosis celular se rodea de una zona en la que aprecian cambios inflamatorios. Conforme pasa tiempo la zona tratada presenta una fibrosis progresiva con reabsorción variable (Hsu, Fidler et al. 2000). La injuria producida por la radiofrecuencia depende de la temperatura alcanzada en el tejido y la duración del calor. Temperaturas superiores a 55°C durante 4-6 minutos producen un daño celular irreversible (McAchrán, Lesani et al. 2005).

El éxito inicial de la RF en el tratamiento de los tumores malignos hepáticos ha ampliado su utilización clínica o experimental para neoplasias de los riñones, de mama, hueso, pulmones, tiroides, útero, glándulas suprarrenales y otros tejidos blandos (Dupuy, DiPetrillo et al. 2006).

El intento de incrementar la temperatura, puede sea una desventaja ya que temperaturas superiores a 100°C producen la carbonización y vaporización del tejido, incrementando la impedancia y dificultando el flujo de la corriente eléctrica y por lo tanto limitando el tamaño de la lesión térmica producida (Gervais, Arellano et al. 2005).

El volumen del tejido necrosado va a depender de tres factores determinantes:

- Calibre y la configuración del electrodo.

El diámetro máximo de la lesión térmica producido por una aguja del 17 es de 1,6 cm. Para incrementar el tamaño de la zona necrosada se han utilizado diferentes variantes técnicas.

1. Sistema de Radionics que utilizar 3 agujas standards y las agrupa en una disposición triangular.

2. Sistema de Rita Medical Systems consiste en una aguja capaz de abrirse en múltiples punzones que se introducen en la lesión.

3. Diseño de LeVeen, parecido al sistema de Rita Medical Systems pero se expande en forma de paraguas, alcanzando un diámetro de 5 cm, permitiendo tratar tumores de 7

cm.

MARCA	ELECTRODO	POTENCIA	GENERADOR	AGUJAS	LESIÓN
TYCO	Cool-tip™ con circulación interna de agua	200 W	Controla impedancia	17 Gauge	Ovoidea de 3 cm
RITA MEDICAL SYSTEMS	StarBurst®. Se abre en varios punzones.	250 W	Controla temperatura	9 agujas de diferentes tamaños	Esféricas de 2 – 7 cm
BOSTON SCIENTIFICS	LeVeen®. Se abre en forma de paraguas.	200 W	Controla impedancia	2 agujas diferentes	Esféricas de 2 – 5 cm

Tabla 9. Variantes técnicas sobre el calibre y la configuración del electrodo.

También se ha desarrollado un electrodo que permite la infusión de agua directamente en el tejido antes y durante la aplicación de la energía, permitiendo una mejor conducción eléctrica y previniendo el aumento de la impedancia en el tejido.

En un estudio comparativo de los cuatro sistemas realizado en hígado de cerdo, se observa que con el electrodo de perfusión se obtienen los mayores volúmenes de coagulación (Pereira, Trubenbach et al. 2004). Las agujas agrupadas y el diseño de LeVeen producen los volúmenes más esféricos. Las agujas agrupadas y el sistema RITA son los que tienen mayor reproductividad.

- Intensidad y duración de la corriente.

Los sistemas basados en la temperatura monitorizan la temperatura tisular en la punta

del electrodo y emiten suficiente energía para mantener la temperatura tisular a una temperatura predeterminada durante un tiempo predeterminado. Sin embargo, la temperatura en la punta del electrodo puede que no refleje correctamente la temperatura del tejido. Los sistemas basados en la impedancia miden la impedancia del tejido que rodea el electrodo durante el tratamiento. La energía de radiofrecuencia se aplica hasta que se obtiene un nivel de impedancia predeterminada. Un inconveniente de este sistema es que la temperatura en el área tratada puede que no sea suficiente para producir una necrosis. Además la impedancia tisular varía en los diferentes órganos.

Gettman en un estudio comparativo realizado en riñones de un modelo animal, no encuentra diferencias significativas entre los dos sistemas (Gettman, Lotan et al. 2002). Sin embargo en otro estudio experimental en riñones de cerdo, Rehman encuentra una necrosis completa en los sistemas basados en la temperatura, pero necrosis incompletas en los sistemas basados en la impedancia donde existen áreas con células viables (Rehman, Landman et al. 2004). Por todo esto, se han diseñado diferentes sistemas para aplicar la radiofrecuencia, dependiendo del diseño del electrodo o del control de la intensidad del calor.

- Características del tejido.

La mayoría de los estudios se han realizado en riñón porcino normal o en riñones de ratón con implantación de tumor VX2 (Eichel, Kim et al. 2005). Este es un tumor mucho más agresivo que el CCR humano y por lo tanto poco útil en estudios a largo plazo. Los cambios inmediatos que se producen en el riñón porcino tras la radiofrecuencia incluyen aumento de la eosinofilia plasmática, pérdida de la integridad del borde celular, borrosidad de la cromatina nuclear y hemorragia intersticial (Hsu, Fidler et al. 2000). Al tercer día se desarrolla una necrosis coagulativa con lisis nuclear y un infiltrado inflamatorio entre la zona tratada y el parénquima sano. En la zona de transición, que se produce adyacente a la zona central de necrosis coagulativa hay estudios que han informado infiltrados inflamatorios que incluyen neutrófilos, macrófagos, células dendríticas (DCs), células natural killer (NK), así como las células B y células T que son específicos para el tejido separado por ablación (Dromi, Walsh et al. 2009). La degeneración nuclear se completa en el día 14. Hacia el día 30 la distorsión de la

arquitectura de la zona es completa y no se reconocen las características del parénquima renal. El foco necrótico se reabsorbe completamente a los 90 días.

- Indicaciones

A pesar de los buenos resultados obtenidos en las series publicadas, los seguimientos y la cantidad de casos son todavía muy escasos. Por lo tanto hasta que no se comuniquen series con seguimientos largos, el tratamiento estándar debe ser la nefrectomía, la nefrectomía parcial o la nefrectomía parcial laparoscópica.

Los tumores exofíticos rodeados de grasa son los más favorables, ya que las propiedades aislantes de la grasa permiten alcanzar y mantener altas temperaturas. Los tumores centrales o cercanos a los grandes vasos tienen el problema del enfriado que produce la perfusión sanguínea. Para evitar este efecto y realizar mejor la RF, se ha utilizado la embolización previa del tumor (Arima, Yamakado et al. 2007). El tamaño del tumor debe ser menor que el diámetro capaz de necrosar el sistema de RF que se posea. Así mismo ha de tenerse en cuenta la geometría del tumor y de que la zona de ablación debe tener un margen de seguridad.

Los pacientes que se deben seleccionar para la radifrecuencia son aquellos que presentan comorbilidades y alto riesgo para la cirugía pero con expectativa de vida mayor de 1 año. Otras indicaciones sería:

- Pacientes monorrenos.
- Pacientes con carcinoma renal bilateral (especialmente con aquellos que presentan una tendencia familiar como ocurre en la enfermedad de von Hippel Lindau o en la forma familiar del cáncer papilar).
- Pacientes no candidatos a cirugía por su co-morbilidad.
- Pacientes que rechazan la cirugía.
- Pacientes de más de 75 años, en los que la nefrectomía total no obtiene mejores resultados que el tratamiento sintomático en cuanto a supervivencia.
- Pacientes con CCR metastático con objeto de aliviar el síndrome paraneoplásico (hematuria, dolor, hipercalcemia...), junto a otros tratamientos (embolización selectiva, antiangiogénicos, inmunoterapia...).

Los mejores resultados se obtienen con CCR < 4 cms. (T1a N0 M0) y de localización exofítica. Los resultados son peores conforme aumenta el tamaño tumoral.

- Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas para la realización de RF incluyen: infarto de miocardio reciente, angina inestable, coagulopatias o proceso agudo como una infección activa severa.

- Ausencia de visualización del tumor por ecografía ó TC.
- Coagulopatía no corregible (Plaquetas<50.000/mm³; Actividad de Protrombina<50%).
- Imposibilidad de acceder al tumor de forma segura
- Tumores localizados próximos al seno renal (< 1 cm.) por el riesgo de producir hemorragia severa o lesión de la vía urinaria (estenosis tardías, fístulas urinarias...). Como maniobra de protección en estos pacientes se puede colocar un catéter endourológico por cistoscopia en la pelvis renal para infundir suero frío continuo durante el calentamiento, aunque se corre el riesgo de ablación incompleta por el “efecto sumidero de calor” que produce esta maniobra (Gervais, Arellano et al. 2005).
- Tumores próximos (< 1 cm.) a órganos abdominales como intestino, bazo y glándulas suprarrenales. Como maniobras de protección en estos casos se puede movilizar al paciente, utilizar el electrodo-aguja como palanca (desplazando al riñón del órgano “amenazado”), usar un termopar o realizar una maniobra de hidrodisección instilando suero glucosado al 5%, o gas en el espacio perirrenal.

- Abordaje de RF

Uno de los desafíos más importantes de la ablación con RF es la elección en la forma de aplicarla y la monitorización de la lesión durante el tratamiento. Se ha aplicado RF en los CCR por vía abierta y vía laparoscópica, pero la evolución de la tecnología nos empujará a aplicarla por la vía menos agresiva, la vía percutánea.

Técnica laparoscópica

La forma primaria de colocación de los electrodos en los tumores exofíticos es visual. Se introduce la aguja en el centro del tumor y el cirujano observa su ablación con un margen de por lo menos 5 mm. Los ultrasonidos pueden usarse para confirmar la buena colocación de la aguja en el interior del tumor, pero no son eficaces para valorar la extensión de la ablación. En modelos animales y humanos, el área que se observa lesionada con los ultrasonidos, no corresponde con el tamaño real de la lesión (Gervais, McGovern et al. 2000). Otros grupos han encontrado dificultades con los ultrasonidos debido a las microburbujas que se crean durante el calentamiento tisular (Wagner, Solomon et al. 2005). Utilizando un aparato de ultrasonidos tridimensional realzado con contraste, se mejora la correlación entre el resultado de la ultrasonografía y el tamaño real de la ablación en modelos animales (Slabaugh, Machaidze et al. 2005). Sin embargo, la mayoría de autores opina que la imagen de la ablación en tiempo real, no es necesaria ya que el diámetro de la ablación viene definido por el sistema de agujas que se utiliza.

Técnica percutánea

Aunque algunos radiólogos prefieren realizarla con anestesia general la ablación percutánea por RF se puede realizar bajo sedación intravenosa. La cuestión de realizar biopsia previa y cuando realizarla es controvertida. Hay autores que defienden que no hay que realizarla, otros que no hacen una ablación sin un diagnóstico previo y hay autores que hacen la biopsia el mismo día de la ablación.

Para guiar el procedimiento se ha utilizado los ultrasonidos, la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). Cada uno de ellos tiene sus ventajas y sus desventajas.

- La RMN es el sistema que más exactamente monitoriza el efecto de la ablación y nos muestra que ha sido correctamente realizada. Es capaz de mostrar imágenes de tumor viable residual inmediatamente después de la ablación, lo que da al radiólogo la opción de realizar un nuevo tratamiento y por lo tanto incrementando los buenos resultados. Lewin utilizando este sistema trata 10 pacientes sin encontrar recidivas en 25 meses de seguimiento (Lewin, Nour et al. 2004). Sin embargo la habilitación de la RMN para guiar la ablación es limitada, ya que se precisa de un hardware

accesorio y un software suplementario así como un equipo especial para monitorizar al paciente.

- Los ultrasonidos facilitan una perfecta visualización de la aguja dentro del tumor, pero como ya se ha dicho antes no son buenos para valorar la correcta ablación. Además algunos tumores no se aprecian correctamente por ecografía. La ecografía con ecopotenciadores realizada al final del procedimiento puede evaluar inicialmente el efecto de la ablación aunque es obligatorio el seguimiento con TC ó RM con contraste i.v. para detectar progresión tumoral local, aparición de nuevos focos tumorales.
- La TAC al igual que los ultrasonidos no es capaz de precisar los márgenes de la zona de ablación. Sin embargo proporciona mejores datos a la hora de planificar el tratamiento, basándonos en el tamaño y geometría del tumor. Esto permite elegir la posición del electrodo y el tipo de electrodo, que determina la geometría y el tamaño de la zona de ablación.

Comparación de la técnica laparoscópica frente a técnica percutánea

McGovern (McGovern, Wood et al. 1999) publica los primeros casos de utilización de la RF como tratamiento del CCR. En esta primera serie de 9 tumores en 8 pacientes con un seguimiento de 10 meses no se observan recidivas tumorales.

Matsumoto presenta una serie de 109 CCR en 91 pacientes tratados con RF mediante punción TAC-guiada (n=63) y laparoscópica (n=46). La media del tamaño tumoral era de 2.4 cm (rango: 0,8- 4,7). En 107 tumores se obtuvo una ablación completa en la primera sesión y únicamente dos casos precisaron de una nueva sesión. En el grupo de pacientes con un seguimiento de más de 1 año, solo se comunica una recidiva local (1,7 %) sin ningún caso de progresión a distancia. La recurrencia local fue tratada también con ablación (Matsumoto, Johnson et al. 2005).

Zagoria presenta una serie de 125 CCR en 104 pacientes tratados percutáneamente bajo anestesia local y sedación (Zagoria, Traver et al. 2007). El tamaño tumoral medio era de 2.7 cm. (rango: 0.6-8.8). Utiliza un generador de 200W controlado por la impedancia y electrodos con irrigación de agua. El seguimiento medio fue de 13.8 meses (rango: 1-75.8). Todos los tumores menores de 3.7 cm fueron tratados completamente pero

cuando el tumor era mayor se apreciaba un tratamiento incompleto en un 30% de los casos. Los pacientes fueron dados de alta el mismo día del tratamiento y solo se presentaron complicaciones en un 8% de los casos (ninguna de ellas significó morbilidad a largo plazo).

Gervais (Gervais, McGovern et al. 2000) trata 100 tumores en 85 pacientes durante 6 años. Los tumores medían 3.2 cm de media (rango: 1.1-8.9). 68 tumores eran exofíticos y fueron correctamente tratados. Sin embargo solo se obtiene buena ablación en 7 de 9 casos (78%) de tumores centrales y en 11 de 18 (61%) tumores mixtos (con componente periférico y central). También tiene unos peores resultados en tumores grandes. Con una sesión de ablación obtiene una necrosis total en el 100% de los tumores menores de 3 cm. Sin embargo esto solo se obtiene en el 53% de los tumores entre 3 y 5 cm y en el 28% de los tumores de más de 5 cm.

En la literatura española solo se encuentra una serie publicada por el equipo del Hospital de Navarra (Pascual Piedrola, Grasa Lanau et al. 2004). Se presentan 4 tumores en 3 pacientes tratados 1 por laparoscopia y 3 por abordaje percutáneo bajo control ecográfico y con anestesia general. Se utiliza un sistema de control por la impedancia y agujas de LeVeen. No hay complicaciones y el seguimiento es de 9 meses.

Hay un trabajo comparativo entre la técnica de ablación percutánea y la ablación laparoscópica que concluye, como era de esperar, que la técnica percutánea se asocia a un postoperatorio más confortable (Bandi, Hedican et al. 2008).

Un estudio del equipo de la Universidad de Texas (Stern, Svatek et al. 2007) compara un grupo de pacientes tratados con nefrectomía parcial (abierta o laparoscópica) y otro grupo tratado con ablación por RF (percutánea o laparoscópica). Con un seguimiento de 3 años, los grupos no muestran diferencias significativas en cuanto a los resultados oncológicos.

En la Cleveland Clinic (Hegarty, Gill et al. 2006) han hecho una comparación entre un grupo de ablación por crioterapia por vía laparoscópica y otro tratado con ablación percutánea con RF. En el grupo de RF se observa una mayor persistencia o recurrencia radiológica del tumor, pero la mayoría de ellos fueron fácilmente retratados con la

misma técnica, lo que ofrece una ventaja sobre la crioablación. El seguimiento de los pacientes es corto, por lo que los resultados oncológicos no son valorables. A destacar que el índice de complicaciones mayores es más alto con la crioablación laparoscópica.

Autor	Tumores/ Pacientes	Tamaño (cm)	Localización	Técnica	Resultados	Complicaciones
Farell	35/20 media: 1.7	0.9-3.6; 13 centrales	22 exofíticos, (US y TAC)	Percutánea Abierta	35/35 (100%)	1 Dolor por lesión en plexo lumbar
Mayo-Smith	32/32	1-0-5.0; media: 2.6	29 exofíticos, 3 mixtos	Percutánea (US y TAC)	31/32 (97%)	1 Metástasis en piel
Ogan	16/15	1.4-3.6; media: 2.4	10 exofíticos, 2 centrales, 1 mixto	Percutánea (TAC)	12/13 (93%)	0
Matsumoto	109/91	0.8-4.7; media: 2.4		Percutánea (TAC) Laparoscopia		
Lewin	10/10	1.0-3.6; media: 2.3	10 exofíticos	Percutánea (RMN)	10/10 (100%)	0
Varkarakis	56/46	1.0-4.0; media: 2.2	39 exofíticos 17 centrales	Percutánea (TAC)	50/56 (89%)	1 neumonía por aspiración →fallecido
Gervais	100/85	1.1-8.9; media: 3.2	68 exofíticos 18 mixtos 9 centrales 5 parénquima	Percutánea (TAC)	90/100 (90%)	2 hemorragias mayores, 1 masa inflamatoria en el tracto, 2 dolor lumbar, 2 lesiones de uréter, 1 quemadura de piel
Breen	105/97	1.1-6.8 media: 3.2		Percutánea (US y TAC)	(90.5%)	1 hematuria, 1 lesión duodenal, 1 estenosis de uréter, 1 neumotórax, 1 fistula calicetal
Arzola	27/23	media: 2.6		Percutánea (TAC)	18/20 (90%)	0
Salagierski	45/42	1.8-5.9 media: 3.7		Percutánea (US y TAC)	45/42 (93%)	0
Zagoria	125/104	0.6-8.8; media: 2.7	94 exofíticos 20 parénquima 1 central 10 mixtos	Percutánea (TAC)	116/125 (93%)	2 neumotorax; 1 hemorragia perirenal; 1 apnea por narcóticos; 1 neumonía; 1 dolor neuropático; 2 estenosis de uréter

Tabla 10. Series publicadas de estudios en tratamiento con Radiofrecuencia (Estebanez Zarranz, Artozki Morras et al. 2009).

- Control por imagen post-ablación

Debido a la ausencia de estudio patológico de la pieza, la utilización de técnicas de imagen es fundamental para la valoración de los resultados de la ablación por RF. El dato más importante es que las áreas de necrosis no muestran realce en la TAC o la RMN (< 10-20 UH) y sin embargo las áreas de tumor viable sí que lo muestran. Este esquema de interpretación se basa en los estudios de correlación radiológico-patológico

realizados por Goldbergen tumores de hígado(Goldberg, Gazelle et al. 2000). Existen dos lesiones asociadas que se aprecian frecuentemente en la evolución de los tumores tratados con RF. Se trata de un halo en la grasa peritumoral, cuyo significado parece ser una reacción fibrosa en el borde de la zona de ablación en la grasa perirrenal. También se puede apreciar en la involución del tumor, una infiltración grasa que se interpone entre el tejido tratado y el parénquima sano. Matsumoto lo encuentra en el 50% de los casos (Matsumoto, Watumull et al. 2004).

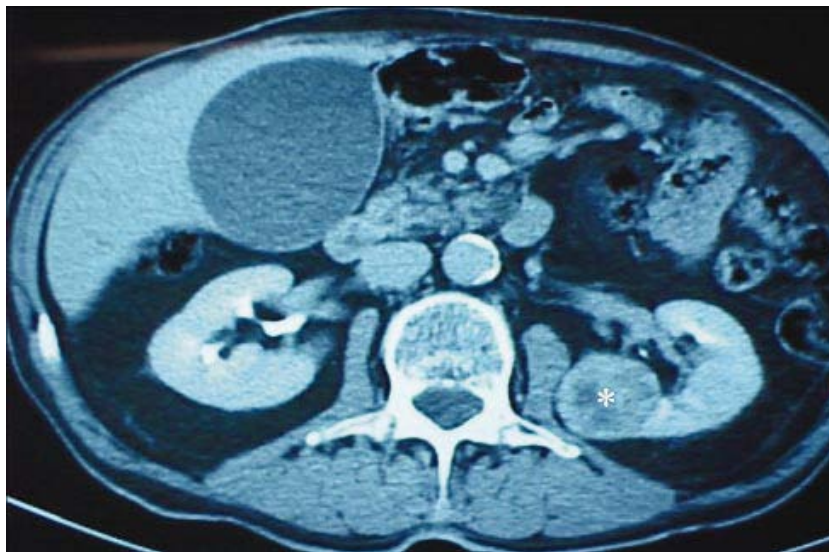


Figura 28. TAC que muestra masa renal (*) de 4 cm de diámetro en la valva posterior del riñón izquierdo antes del tratamiento con RF, en el caso que presentaba tumor renal bilateral (Pascual Piedrola, Grasa Lanau et al. 2004).

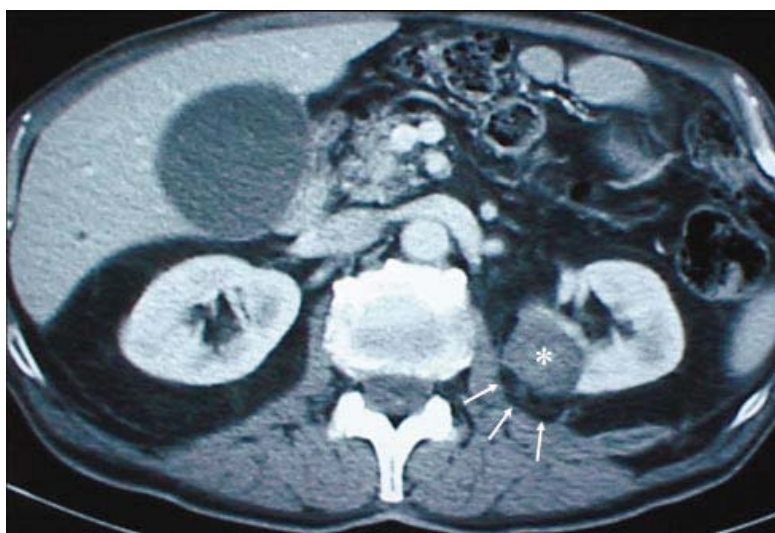


Figura 29. TAC de control a los 3 meses post-RF. Se puede observar la disminución del tamaño tumoral(*), ausencia de captación de contraste y presencia de grasa peritumoral con signos de infiltración inflamatoria de la misma (flechas) (Pascual Piedrola, Grasa Lanau et al. 2004).

Los intervalos de los controles postablación están en discusión. Algunos autores realizan el primer control a la semana, otros esperan un mes. En este primer control hay que buscar cualquier lesión sospechosa de tumor viable para programar la repetición del procedimiento. Después se suele recomendar realizar controles a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente anual o bianual dependiendo de la comorbilidad del paciente(Gervais, McGovern et al. 2003). Aunque la mayor parte de los tumores muestran un incremento de involución, a largo plazo no se observa la completa reabsorción que se objetiva en los animales de experimentación(Hsu, Fidler et al. 2000).

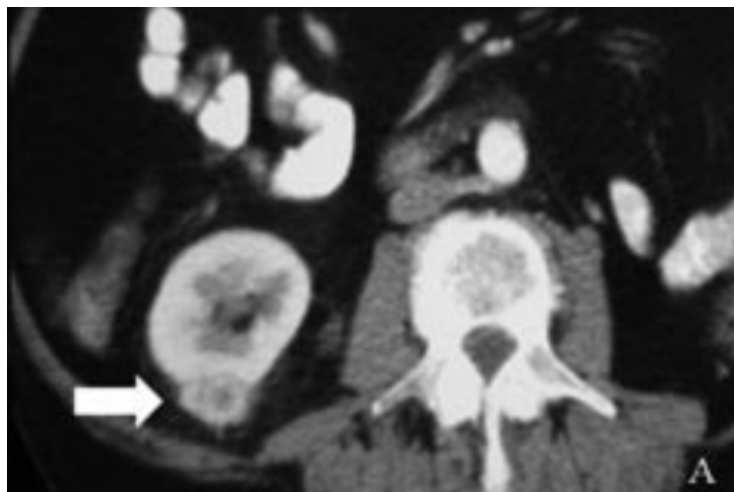


Figura 30. TC abdominal con contraste intravenoso donde se observa una masa renal derecha posterior (flecha blanca), previamente a la realización de RF. (Jiménez, Zurera et al. 2011).

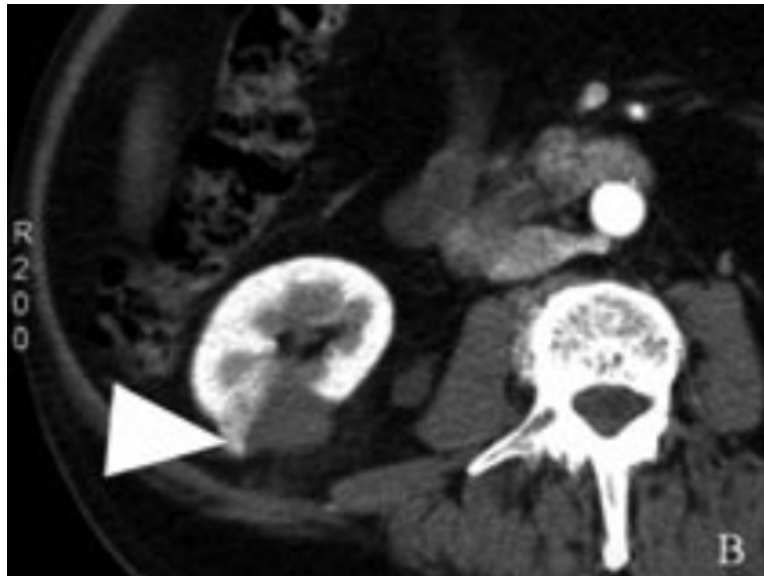


Figura 31. TC de abdomen con contraste intravenoso del mismo paciente 2 meses después del tratamiento. Se observa una ablación incompleta pues existe un resto tumoral (cabeza de flecha) que requirió nueva sesión de ARF.(Jiménez, Zurera et al. 2011).

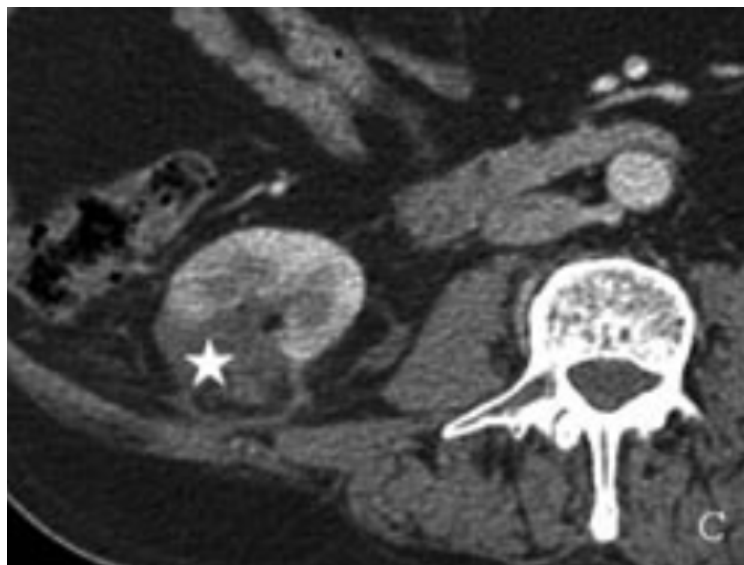


Figura 32. TC de abdomen con contraste intravenoso 18 meses después de la segunda ARF. Se observa un área hipodensa en la localización de la lesión original y el signo del halo graso, todo compatible con ablación completa (estrella).(Jiménez, Zurera et al. 2011).

En los modelos animales porcinos se han descrito cambios anatomopatológicos posteriores a la RF. Estos cambios incluyen aumento de la eosinofilia plasmática, pérdida de la integridad del borde celular, borrosidad de la cromatina celular y hemorragia intersticial. Al tercer día se desarrolla una necrosis por coagulación con lisis nuclear y un infiltrado entre la zona tratada y el parénquima renal sano. La degeneración nuclear se completa en el día 14. Hacia el día 30 la distorsión de la arquitectura es completa y no se reconocen las características del parénquima renal. El foco necrótico se reabsorbe completamente al 90 días.

- Complicaciones del procedimiento

En un estudio multicéntrico se estableció una tasa de complicaciones para la ablación con RF de 8,3% de las cuales 6% fueron consideradas menores y un 2,3% mayores (Johnson, Solomon et al. 2004). Se describió una muerte por una neumonía por aspiración.

En general la tasa de complicaciones para la RF es favorable si la comparamos con las tasas publicadas para la nefrectomía parcial abierta (13,7%), (Uzzo and Novick 2001), o la nefrectomía parcial laparoscópica (33%) (Ramani, Desai et al. 2005). Además hay que tener en cuenta que los pacientes seleccionados para realizar las técnicas ablativas, son habitualmente pacientes de alto riesgo quirúrgico. La mayoría de las series comunican hematomas subcapsulares o perinefríticos en sus complicaciones, pero la mayoría son valoradas como complicaciones menores, ya que no requieren ningún tipo de intervención. Otra complicación frecuente es el dolor. La mayoría cede con analgesia habitual y es rara la readmisión hospitalaria por este problema. En un trabajo realizado por Baker sobre 46 pacientes se observó que la necesidad de analgesia dependía de la proximidad de la masa a la pared muscular (Baker, Anderson et al. 2007).

Más importantes son las complicaciones derivadas de la lesión de órganos contiguos cuando la técnica se realiza percutáneamente. Se han descrito lesiones de uréter que producen fístulas o estenosis, la mayoría de ellas tratadas con la colocación de un catéter ureteral. Más peligrosas son las lesiones intestinales (perforación intestinal 0,5 – 1%) que siempre acarrearán problemas importantes, incluso la muerte del paciente. Por eso hay autores que aconsejan realizar la ablación por vía laparoscópica cuando el

tumor esté cerca del intestino (McDougal 2007). La incidencia de complicaciones mayores es menor al 3% de los pacientes e incluyen: 1 – 2% hemorragia (hematuria: en tumores centrales o hematoma perirrenal: en tumores exofíticos-), 2 – 4% lesión de la vía urinaria (fistulas o estenosis), quemadura de los órganos de vecindad (intestino, bazo, páncreas o suprarrenales), 1 – 2% dolor persistente/parestesias en la zona lumbar (por lesión del nervio genito-femoral), 1 – 2% neumotórax, quemaduras en la piel y diseminación tumoral por el tracto de la aguja.

Las series publicadas tienen resultados a medio plazo comparables con las técnicas clásicas de resección de las masas renales. Queda resolver el problema de las diferentes tecnologías, ya que se han observado diferentes resultados. Se necesitan estudios comparativos entre ellas. Así mismo se precisan valorar series de pacientes a largo plazo para poder ser incluido como un tratamiento de primera línea. Hay que tener en cuenta que los buenos resultados oncológicos deben estar mitigados por la probabilidad de que algunas de estas masas pueden ser benignas y las que son malignas suelen ser bastante indolentes. Mientras esto no esté resuelto, esta técnica debe aplicarse únicamente en pacientes seleccionados.

2.2.6 Crioterapia

La crioterapia, también conocida como criocirugía, crioablación o terapia de crioablación dirigida, es un tratamiento mínimamente invasivo que utiliza un frío intenso para congelar y destruir un tejido enfermo, incluyendo las células cancerosas. Si bien los términos de crioterapia y crioablación pueden usarse en forma intercambiable, el término "criocirugía" se reserva mejor para la crioterapia realizada en forma quirúrgica y abierta.

Los mecanismos de daño tisular como consecuencia de la congelación no están completamente descritos, pero actualmente se describen como agudos y tardíos (Baust, Gage et al. 1997). El daño tisular agudo es provocado por la formación de hielo en el tejido. Inicialmente, a tasas bajas de congelación, alrededor de -5° C/min, el hielo se forma en el espacio extracelular debido a que la membrana celular de doble capa lipídica inhibe el crecimiento de los cristales. La formación de hielo extracelular aumenta la concentración osmótica, causando un movimiento del agua intracelular al

compartimiento extracelular. Esto, eventualmente, conlleva cambios en la composición de la solución intracelular, el pH y la desnaturación proteica. Más adelante, la formación de cristales extracelulares puede causar una ruptura de la membrana celular y, por tanto, la formación de hielo intracelular (Bischof, Smith et al. 1997). (Acker, Larese et al. 1999). Sin embargo, cuando la tasa de congelación alcanza los $-20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ el hielo se forma de manera sincrónica en el espacio intracelular y extracelular, el gradiente transmembrana no ocurre y el hielo intracelular rompe la membrana celular, causando un daño celular irreversible (Kaouk, Aron et al. 2006).

Chosy et al describieron que para conseguir necrosis en el tejido renal era necesaria la exposición a temperaturas de $-19,4^{\circ}\text{C}$ (Chosy, Nakada et al. 1998). Este trabajo fue confirmado por Campbell et al, quienes observaron la presencia de una necrosis completa en el interior del borde de la bola de hielo, que se correlacionaba con una temperatura de $-19,4^{\circ}\text{C}$ (Campbell, Krishnamurthi et al. 1998). El daño tisular tardío ocurre en las horas y días posteriores a la crioterapia, siendo el resultado de un daño indirecto de la micro vascularización del tejido diana (Hoffmann and Bischof 2002).

Las células endoteliales son dañadas durante la fase aguda por los mecanismos antes mencionados. A lo largo del tiempo, la integridad de la micro vascularización se va perdiendo produciéndose una extravasación de fluido de los capilares dañados, así como una extensión de la trombosis en el lecho vascular. Esta combinación de eventos lleva a una disminución de la perfusión del tejido y una muerte celular retrasada. Éste es, probablemente, el más importante de los mecanismos de muerte celular que se produce durante la crioterapia. Estudios in vitro han demostrado que la apoptosis inducida por la crioterapia juega un papel importante en la muerte celular (Baust, Van et al. 2000).

La destrucción celular se consigue por medio de ambos procesos de congelación y descongelación. Las técnicas de crioterapia renal han evolucionado sobre la base de los datos disponibles del tratamiento de los pacientes con tumores hepáticos, pioneros en el uso de un doble ciclo de congelación. Se ha demostrado que el doble ciclo de congelación, cuando se compara con el ciclo simple, produce un área de necrosis mucho más larga en el animal de experimentación. El hecho de que el ciclo de descongelación confiera alguna ventaja sobre el ciclo de descongelación rápida en el contexto clínico no

está del todo claro pero, por lo general, es preferible usar un ciclo doble de congelación y descongelación (Lowry and Nakada 2003), (Woolley, Schulsinger et al. 2002).

La primera generación de máquinas de crioterapia fue probada en 1960 con unas agujas de congelación que utilizaban nitrógeno líquido. La primera aplicación fue en la próstata. La segunda generación de criocirugía fue desarrollada en la década de 1990, incluyendo agujas de congelación de 3mm, y congelaban con nitrógeno líquido. Desde el año 2000 se ha desarrollado la tercera generación de criotecnología. La tecnología actualmente utilizada se basa en la liberación de gases de argón y helio, a través de unas finas agujas de 1,5mm. Los avances tecnológicos han llevado al desarrollo de crioagujas de distintos diámetros y longitudes con el objetivo de producir la deseada criolesión basándonos en una planificación pretratamiento.

- Indicaciones

Además de las características tumorales que describiremos a continuación, ciertas poblaciones de pacientes, como los pacientes añosos con comorbilidad, hipertensión particularmente, diabetes, litiasis renales, insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares y fallo cardíaco congestivo se pueden beneficiar de la crioterapia renal. Otras indicaciones incluyenb (Delworth, Pistors et al. 1996):

- Masa periférica inferior a 4 cm.
- Masa central si se hace visible por ecografía.
- Paciente añoso o con alta comorbilidad.
- Deseo del paciente.
- Síndromes congénitos.
- Monorrenos.

- Contraindicaciones

Las contraindicaciones relativas para crioterapia son pacientes jóvenes, tumores mayores de 4cm, tumores del seno, intrarrenales y tumores quísticos. La única contraindicación absoluta es una coagulopatía intratable o irreversible(Baust, Gage et al. 1997).

- Tipos de abordaje

La crioablación se realiza utilizando sistemas basados en la utilización de gas argón funcionando sobre la base del principio Joule-Thompson. Basados en el mismo principio, el gas de helio es utilizado para la descongelación activa (Rewcastle, Sandison et al. 1999).

Se han descrito técnicas de crioterapia abierta, laparoscópica o percutánea para crioablación renal. Cada una de ellas tiene unas ventajas y unos inconvenientes, aunque el concepto de procedimiento mínimamente invasivo se aplica generalmente a procedimientos laparoscópicos o percutáneos.

Abordaje laparoscópico

El abordaje laparoscópico transperitoneal está indicado en aquellas lesiones situadas en la cara ventral del riñón, mientras que el abordaje retroperitoneal está más indicado en aquellos casos en los que la lesión está en la cara dorsal del riñón.

Antes de colocar las agujas, si no se ha realizado previamente, se debe tomar una biopsia con aguja del tumor, para estudio histológico. Previamente a la cirugía, se habrá medido la configuración exacta del tamaño de la lesión. El número y el tipo de crioagujas dependen de la localización y del tamaño exacto de la lesión. La elección del diseño de aguja, el número y el tamaño depende de las características anatómicas de la masa renal. Cuando procedemos a la colocación de las crioagujas, la correcta colocación de estas deberá ser comprobada con la ayuda de ecografía intraoperatoria. Se pueden colocar termosensores en el centro de la lesión o en la periferia de esta, en el parénquima normal (sano) para monitorizar las temperaturas del objetivo

Generalmente, se aconseja cubrir el tumor con un margen de 10mm en exceso de la bola de hielo. La crioterapia empieza con un ciclo de congelación en el tejido diana de 20 a -40° C. La criolesión se hace visible como una bola de hielo, y en la ecografía como una lesión hipoeoica. La tendencia actual es esperar hasta cubrir completamente el tumor con la criolesión en la ecografía y congelar por unos 2-3min más. Si la imagen ecográfica no es clara, se recomienda descongelar hasta alcanzar una temperatura de 0°C en todos los termosensores.

Un avance en la técnica de laparoscopia es la técnica de crioterapia mediante acceso con puerto único. Este abordaje podría permitir la realización completa de la crioterapia a través del ombligo, permitiendo básicamente la cirugía abdominal sin cicatrices con la consiguiente reducción de la morbilidad de la cicatriz.

La cirugía endoscópica a través de los orificios naturales (NOTES) es una tecnología emergente que puede reducir la morbilidad y proporcionar una cirugía sin cicatrices, ayudando a reducir la invasión de las técnicas estándares de laparoscopia y robótica aceptadas hoy (Olweny, Best et al. 2012). La NOTES representa el siguiente paso en una cirugía de mínima invasión. Se realiza a través de orificios naturales, con una recuperación potencialmente mejor y menos complicaciones, como hernias (Gettman and Cadeddu 2008). Los abordajes transgástricos y transvaginales se han utilizado con éxito para el acceso a la cavidad peritoneal (Marescaux, Dallemagne et al. 2007). Pero, hasta hoy, sólo se han realizado en modelos animales. Croutzet et al presentaron su experiencia con crioablación renal guiada por NOTES. La operación fue realizada de manera exitosa a través de un abordaje bien transgástrico o transvaginal para cada riñón, respectivamente. Reportaron que todos los procedimientos fueron desarrollados de manera exitosa, sin complicaciones intraoperatorias. No se precisó de colocación adicional de ningún puerto laparoscópico, ni conversión a cirugía abierta. La visión del riñón y de la bola de hielo fue adecuada en todos los casos y el tiempo medio de operación fue de 83min (Crouzet, Haber et al. 2008).

Abordaje percutáneo

El abordaje percutáneo está, hasta la fecha, indicado sólo para aquellos tumores localizados en la cara dorsal del riñón por problemas de inclusión con los órganos vecinos, incluso cuando se han usado maniobras de distanciamiento. Las ventajas del abordaje percutáneo, aparte de ser menos invasivo, incluyen una hospitalización más corta, excelente monitorización de la bola de hielo mediante imagen (resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), disminución de la necesidad de calmantes y una efectividad coste superior al abordaje laparoscópico (Silverman, Tuncali et al. 2005).

El procedimiento puede realizarse guiado por ecografía, TC o RM.

- Las ventajas de la ecografía son su capacidad de visualización en tiempo real y su ausencia de radiaciones ionizantes. Sin embargo, la imagen ecográfica es altamente técnico-dependiente y puede estar comprometida en diversos escenarios, como en el caso de los pacientes obesos, presencia de abundante grasa abdominal, así como cuando el tumor se encuentra próximo a un asa intestinal, para evitarla(Gupta, Allaf et al. 2006).
- La TC no es técnico-dependiente y es razonablemente accesible. Su amplio campo de visión es excelente para cubrir los órganos críticos y las estructuras que necesitan ser evitadas. La TC es mucho menos sensible a los hábitos humanos que la ecografía; la TC no se ve afectada por el gas intestinal. Si se elige la TC como método de guía, la lesión diana debería ser visible en la fase sin contraste. La ablación percutánea puede realizarse mediante TC convencional o mediante TC con capacidad fluoroscópica en tiempo real(Maybody and Solomon 2007).
- La RM es la menos utilizada de las técnicas de imagen para crioablación percutánea, debido a la necesidad de realizar unos ajustes especiales para acomodar el equipo de crioterapia a la habitación de la RM. Sin embargo, permite unos campos de visión tridimensionales excepcionales con ausencia de radiaciones ionizantes(Silverman, Tuncali et al. 2005). La crioterapia percutánea guiada por RM puede ser realizada bien utilizando un equipo magnético intervencionista o uno convencional con amplio gantry. La bola de hielo puede ser visualizada como una zona de baja intensidad en la secuencia T1. (Morrison, Silverman et al. 2008).

Actualmente, la mayoría de los procedimientos percutáneos con agujas son realizados con intubación endotraqueal y ventilación mecánica estándar, con el consiguiente movimiento del riñón durante la ventilación. Este movimiento puede ser contrarrestado, si tenemos al anestesista, aguantando la respiración durante fases específicas del escáner, así como durante el período de inserción de las agujas. Aguantar la respiración de manera repetida parece complicado y prolonga el procedimiento y, si no está perfectamente sincronizado, puede producir imágenes inadecuadas que puede que tengan que ser repetidas, requiriendo una mayor exposición radiactiva, así como una errónea colocación de las agujas o un fallo de la biopsia. Una alternativa potencial a la

ventilación mecánica incluye la utilización de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV). La HFOV entrega un volumen tidal bajo, con una presión media alta en la vía respiratoria y con altas frecuencias (180-600rpm), (Ritacca and Stewart 2003). Esta alta frecuencia y un bajo volumen tidal eliminan ampliamente el movimiento del diafragma, quedando el riñón en una posición estable. Recientemente, Beck et al publicaron su experiencia utilizando la HFOV. Encontraron que ésta puede reducir el tiempo actual requerido para realizar la crioablación, posiblemente debido a la eliminación del movimiento renal durante el procedimiento, facilitando, por ello, la planificación y el acceso a la masa renal. Por otro lado, los pacientes aguantaron HFOV sin incidentes, así como los cirujanos encontraron más sencilla la realización del procedimiento (Beck, Finley et al. 2008).

- Control post-crioterapia

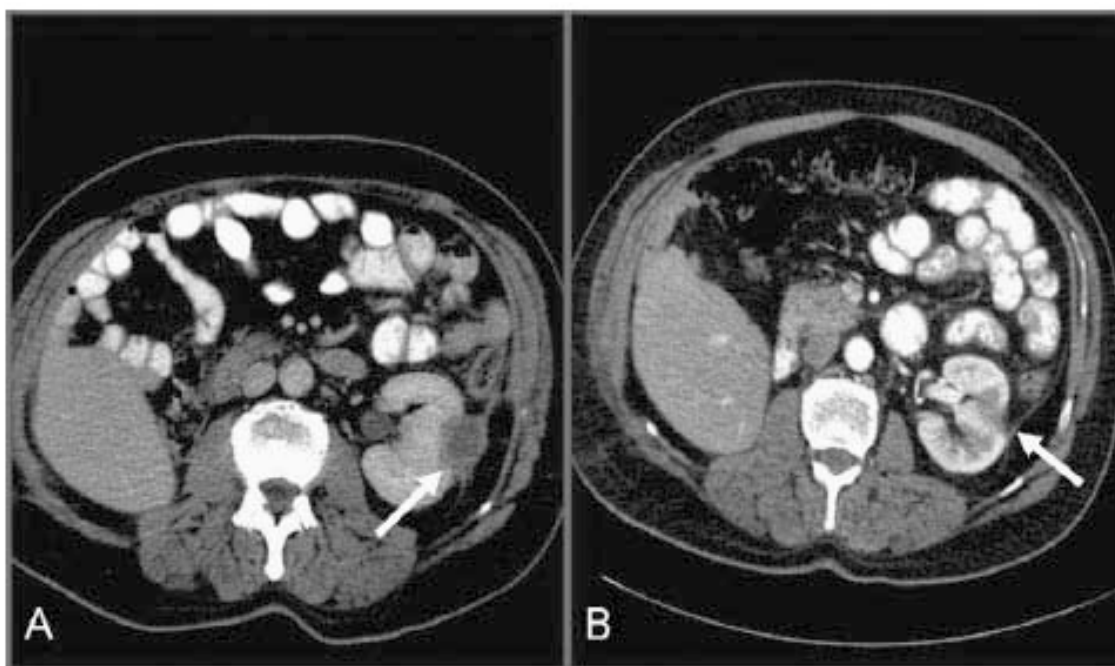
Las criolesiones requieren una estrecha monitorización para asegurarse la reducción del tumor. La masa renal no desaparece por completo hasta meses o años después, porque puede ser reemplazada por fibrosis, pero la masa debería progresivamente reducirse en tamaño.

No existe ningún algoritmo para monitorizar el seguimiento postprocedimiento, pero se considera que los pacientes necesitan un seguimiento estrecho (cada 3 meses) durante 12-18 meses, seguido de una vigilancia a largo plazo, bien hasta la reducción completa, o bien si la lesión permanece estable, de manera anual, para asegurarse la ausencia de una potencial recidiva del margen(Bolte, Ankem et al. 2006).

La captación de gadolinio en la imagen de RM es un medio efectivo de seguimiento postratamiento. Sin embargo, la TC con contraste es el método más utilizado(Remer, Weinberg et al. 2000).

La captación de contraste de una lesión 30 días después de un tratamiento puede ser un signo ominoso. Criterios importantes para establecer el diagnóstico de recurrencia tumoral con TC o RM son el tamaño de la lesión y la captación nodular. La captación

en anillo un incremento del tamaño es más preocupante que la captación en anillo por sí sola (Anderson, Shingleton et al. 2006).



A: imagen a los 3 meses

B: imagen a los 6 meses

Figura 33. Seguimiento de un paciente tras crioterapia por tumor renal A. TC a los tres meses postratamiento; se observa una imagen en captación en anillo, que ha desaparecido en B. Que es el control a los 6 meses (Rioja, Tzortzis et al. 2010).

El papel de la biopsia en el seguimiento está cuestionado debido a su baja sensibilidad y a que no lleva a diagnóstico definitivo (Chen, Mayes et al. 2008). Los resultados de diferentes estudios muestran que la presencia de captación en anillo en los primeros meses después de la crioablación es relativamente común y no justifica la toma de biopsias sistemáticas; primero, porque esta captación desaparece espontáneamente (de acuerdo con nuestros resultados), y, segundo, porque resulta muy difícil obtener biopsias de ese fino anillo(Beemster, Phoa et al. 2008). Recientemente, en un estudio de la Cleveland Clinic los autores mostraron que la biopsia no añadía información substancial a la TC o la RM (captación de contraste) en los seis primeros meses, y que podría ser evitada(Weight, Kaouk et al. 2008).

La utilización de ecografía con contraste en la evaluación renal después de crioablación supone otra alternativa. La ecografía con contraste combina contraste con microburbujas con imágenes de secuencia pulsada. Esta tecnología permite al cirujano controlar la perfusión de la zona tratada en tiempo real(Wink, Lagerveld et al. 2006).

- Complicaciones crioterapia

El objetivo de la crioterapia por carcinoma renal es disminuir la morbilidad del tratamiento de los tumores renales in situ, eliminando la necesidad de su extirpación; sin embargo, tiene unas potenciales complicaciones.

Frecuentemente se observan desgarros renales menores de la zona crioablada. Éstos son fácilmente tratables mediante presión directa con agente hemostático durante 10min, seguido de observación durante 10-15min (con reducción de la presión de insuflación) (Gill, Novick et al. 2000).

La fractura del parénquima renal y la posterior hemorragia pueden ser evitadas mediante la colocación perpendicular de las agujas de crioterapia en el riñón, manteniendo esta posición cuidadosamente durante todo el procedimiento, y retirando las agujas de manera cuidadosa (especialmente con las agujas grandes) después de una descongelación del tejido renal que rodea a la crioaguja(Hruby, Edelstein et al. 2008).

Para evitar contacto inadvertido y el consiguiente daño, los órganos adyacentes necesitan protección de la criolesión. Se han publicado diversas lesiones iatrogénicas, como lesiones pancreáticas estenosis de la unión pieloureteral y obstrucción intestinal completa(Lee, McGinnis et al. 2003). Cuando la bola de hielo o criolesión incluye el sistema colector, los resultados no están claros. Estudios en animales, con contacto intencionado de la criolesión con el sistema colector, han revelado una mínima cicatriz de la lámina propia y del músculo liso, así como un recrecimiento del urotelio circundante(Sung, Gill et al. 2003). La relación de la bola de hielo con el sistema colector ha sido descrita en series humanas con cirugía abierta y en modelos animales, sin observarse fuga urinaria (Rukstalis, Khorsandi et al. 2001).

Los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico con experiencia combinada (radiofrecuencia y crioterapia) en 139 casos han revelado que la tasa de complicaciones mayores y menores atribuible a la crioterapia oscila entre un 1,8 y un 9,2%, respectivamente. Las cinco complicaciones mayores incluían íleo, hemorragia, reconversión a cirugía abierta, cicatrización con obstrucción de la unión pieloureteral y fuga de orina. La complicación más común de todas, así como sobre las complicaciones menores, fue la presencia de dolor o parestesia en el área de inserción de las agujas (Johnson, Solomon et al. 2004).

Más recientemente se han publicado los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico con el empleo de crioterapia (agujas de tercera generación) utilizando el sistema Clavien para la estratificación de las complicaciones; esto ha puesto de manifiesto la presencia de complicaciones o resultados desfavorables en un 15,5 y un 17%, respectivamente. La mayoría de ellas era Clavien grado 1 o 2. La presencia de problemas cardíacos, el sexo femenino y el tamaño tumoral eran factores pronósticos independientes para la presencia de complicaciones (Laguna, Beemster et al. 2009).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.Hipótesis

Los tratamientos coadyuvantes se relacionan con la supervivencia y progresión del carcinoma renal de células claras después de la nefrectomía radical.

2.Objetivos del estudio

Objetivos principales:

- 1.Conocerla supervivencia de los los pacientes tratados de carcinoma renal de células claras después de nefrectomía radical.
- 2.Conocer los protocolos de tratamientos médicos coadyuvantes del carcinoma renal de células claras después de la nefrectomía radical.
- 3.Conocer los factores que influyen en la modificación de la supervivencia aportada por los tratamientos médicos coadyuvantes en el carcinoma renal de células claras después de la nefrectomía radical.

III.MATERIAL Y MÉTODOS

III.MATERIAL Y MÉTODOS

1.Generalidades

Estudio multicéntrico retrospectivo observacional de una muestra de pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras (CRCC).

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los pacientes fueron procedentes del Área de Salud de Salamanca, Área de Salud de Zamora, Área de Salud de Cáceres. Las nefrectomías fueron practicadas en el Hospital Universitario de Salamanca, Hospital General Santísima Trinidad de Salamanca. En el estudio multicéntrico aportan colaboraciones investigadores del Hospital San Pedro de Logroño y del Complejo Asistencial Universitario de León.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

2.Instalaciones.

Estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en la Facultad de Medicina, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3.Método.

3.1.Selección muestral.

La selección muestral se obtiene de los historiales clínicos de una serie de 806 pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC en los centros mencionados.

3.2.Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional.

En las historias clínicas de la serie de 806 pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC en los centros mencionados se investiga la relación entre el tratamiento recibido después de la nefrectomía radical para el carcinoma renal de células claras en base a la supervivencia y a la progresión oncológica.

3.3. Grupos de estudio

En 806 pacientes intervenidos de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras se distinguen los siguientes grupos de estudio:

GRUPO A (GA, n= 582): Pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical como único tratamiento por CRCC.

GRUPO B (GB, n= 224): Pacientes que reciben otro tratamiento adyuvante, después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

En el grupo B, se distinguen los siguientes subgrupos:

Subgrupo GB1 (n=21): Pacientes que reciben everolimus después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

Subgrupo GB2 (n=33): Pacientes que reciben INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2a) después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

Subgrupo GB3 (n=11): Pacientes que reciben Pazopanib después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

Subgrupo GB4 (n=42): Pacientes que reciben Sunitinib (Sutent®) después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

Subgrupo GB5 (n=33): Pacientes que reciben vinblastina después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

Subgrupo GB6 (n=84): Pacientes que reciben radioterapia después de ser intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC.

3.4. Variables estudiadas.

En cada grupo se analizan, estratificando según corresponda:

- Edad.
- Sexo.
- Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

Formula IMC indice masa corporal:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

- Síntomas de inicio:

Codificación:

Asintomático = incidental si=1, no=2.

Hematuria si=1, no=2.

Dolor si=1 no=2.

Masa si=1, no=2. Pacientes remitidos al urólogo por “masa” hallada más frecuentemente en prueba de imagen.

Síntomas de metástasis u otros si=1 No=2.

- Anatomía Patológica: grado de Fuhrman y marcadores inmunohistoquímicos:

Codificación:

Vimentina+: si=1, no=2.

EMA +: si=1, no=2.

CD10-: si=1, no=2.

CK 7 -: si=1, no=2.

Actina -:si=1, no=2.

Actina +: si=1, no=2.

Desmina -: si=1, no=2.

E-cadherina+: si=1, no=2.

- Diámetro del tumor en centímetros.

- Estadio TNM.

Se estudió el estadio T.

Se siguió la clasificación TNM empleada por la Asociación Europea de Urología (tabla 3) (Ljungberg, Bensalah et al. 2016).

T – Tumor primario	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario

T1	Tumor \leq 7 cm o menor en la dimensión mayor, limitado al riñón		
	T1a	Tumor \leq 4 cm o menor	
	T1b	Tumor $>$ 4 cm pero \leq 7 cm	
T2	Tumor $>$ 7 cm en la dimensión mayor, limitado al riñón		
	T2a	Tumor $>$ 7 cm pero \leq 10 cm	
	T2b	Tumores $>$ 10 cm, limitados al riñón	
T3	Tumor extendido a vena renal o tejidos perinéfricos pero no a la glándula adrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota		
	T3a	Tumor se extiende masivamente a la vena renal o sus ramas que contienen músculo, o el tumor invade la grasa perirenal y/o del seno renal (grasa peripelvis renal), pero no sobrepasa la fascia de Gerota	
	T3b	Tumor que se extiende masivamente en la vena cava por debajo del diafragma	
	T3c	Tumor que se extiende masivamente en la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava	
T4	Tumor sobrepasa la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua ala glándula adrenal ipsilateral)		
N – Nódulos linfáticos regionales			
NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados		
N0	No hay metástasis en los nódulos linfáticos		
N1	Si hay metástasis en los nódulos linfáticos regionales.		
M – Metástasis a distancia			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Sí hay metástasis a distancia		
TNM stage grouping			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0

	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 11 .Clasificación TNM del carcinoma de células renales (Ljungberg, Bensalah et al. 2014, Gospodarowicz, Brierley et al. 2017).

- Antecedentes patológicos: diagnósticos secundarios médicos y antecedentes quirúrgicos según la siguiente codificación:

PATOLOGÍAS MEDICAS		Codificación en números
Circulatorio	HTA	2.1.
	Cardiopatía isquémica	2.2.
	Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.
Endocrino	Diabetes	2.3.
	Diabetes Tipo 1	2.3.1.
	Diabetes Tipo 2	2.3.2.
	Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.
Trastorno metabólico	Trastorno metabólico	2.5.
	Dislipemia	2.5.1.
	Hipotiroidismo	2.5.2.
	Obesidad	2.5.3.
	Neurológico	Trastorno neurológico central
Trastorno neurológico periférico		2.6.2.
Próstata	Próstata	2.7.
	HBP	2.7.1.
	Cáncer de próstata	2.7.2.
Psiquiatría	Trastorno psiquiátrico	2.8.

	Ansiedad	2.8.1.
	Depresion	2.8.2.
	Otros trastornos psiquiátricos	2.8.3.
Neumología	Respiratorio	2.9.
Traumatología	Traumatológico	2.11.
Otorrinolaringología	ORL	2.12.
Otras neoplasias	Otras enfermedades	2.14.
	Ca.vesical	2.14.1.
	Ca gástrico	2.14.2.
	Ca páncreas	2.14.3.
	Ca laringe	2.14.4.
	Ca útero	2.14.5.
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS		3.
Abdomen	Abdominal	3.1.
Neurológico	Neurológico	3.2.
Pelvis	Pelviano	3.3.
	Adenomectomía prostática	3.3.1.
	Prostatectomía radical	3.3.2.
	Radioterapia prostática	3.3.3.
	Tratamiento quirúrgico IU	3.3.4.
	Fistula perianal	3.4.
	Hemorroidectomia	3.5.
	Quiste pilonidal	3.6.
Otros tratamientos	LEOC	3.7.
	Otras Q	3.8.
	RTU	3.9.
Neumología	Cirugía respiratorio	3.11.
Otros procedimientos	Biopsia prostática	3.12.
	Braquiterapia	3.13.

	BMV	3.14.
	TRATAMIENTOS	4.
Diabetes	DIABETES	4.1.
	Metformina	4.1.1.
	Otros antidiabéticos orales (sitagliidina)	4.1.2.
	Insulina	4.1.3.
Analgesia	Analgésico	4.2.
	Primer nivel	4.2.1.
	Segundo nivel	4.2.2.
	Tercer nivel	4.2.3.
Nuemología	Broncodilatador	4.3.
Endocrinología	Colesterol-hipolipemiente	4.4.
	HTA	4.5.
	ARA 2	4.5.1.
	Diurético	4.5.2.
	IECA	4.5.3.
	Beta-bloqueantes	4.5.4.
	Calcioantagonistas	4.5.5.
Próstata	PROSTATA	4.6.
	Alfa-bloqueantes	4.6.1.
	Fitoterapia	4.6.2.
	Finasteride/dutasteride	4.6.3.
	Otros descongestivos prostáticos	4.6.4.
Protector gástrico	Protector gástrico	4.7.
	Almagato	4.7.1.
	Omeprazol	4.7.2.
Otros tratamientos	Ácido acetyl salicílico	4.18.
	Enoxaparina sódica/Warfarina	4.19.
		5.

TOXICOS		
	Ninguno	5.1.
	Fumador-no consta	5.2.1.
	No	5.2.2.
	Activo cig/día	5.2.3.
	Exfumador	5.2.4.
	NINGÚN ANTECEDENTE	8.

Tabla 12. Codificación de antecedentes patológicos.

- ASA.
- Evolución oncológica: codificación:
 - No recidiva ni metástasis=1.
 - Recidiva local=2.
 - Metástasis óseas=3.
 - Metástasis no óseas=4.
- Supervivencia.
- COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante:
- ANALGÉSICOS: codificación: primer nivel= 1, segundo nivel =2, tercer nivel =3.

Se distinguen varios tipos según los escalones de analgésicos de la OMS:

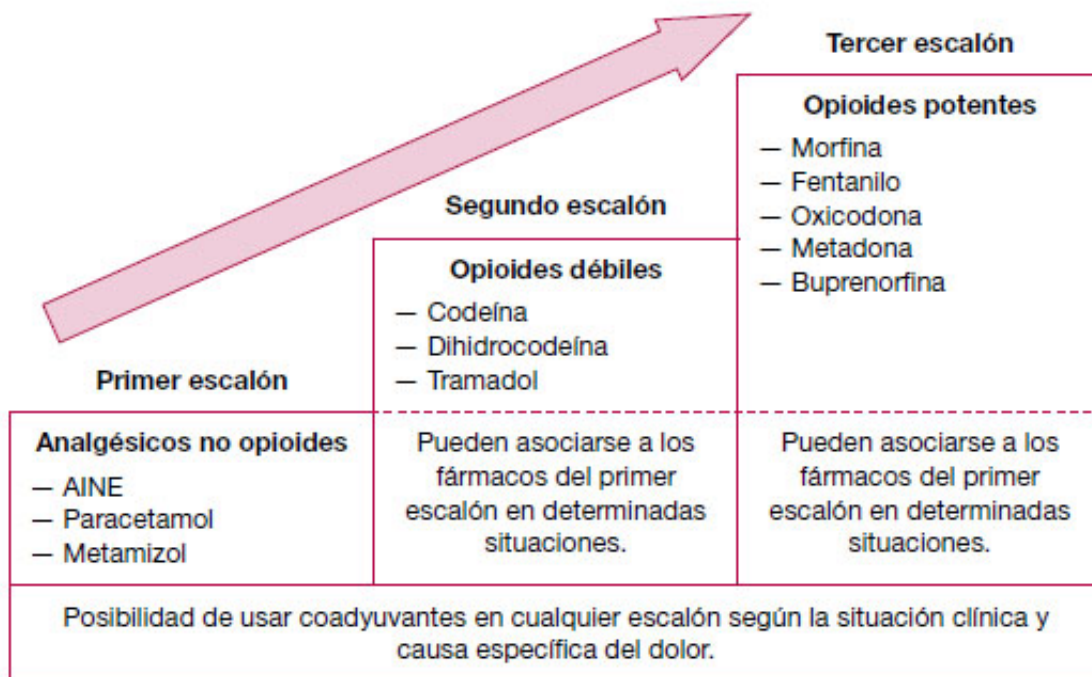


Tabla13. Escalera analgésica de la OMS modificada (Miguel 2000).

- Analgésico de primer nivel:
 - Paracetamol (GELOCATIL®)
 - Tramadol (Adolonta®, Zaldiar® -tramadol más paracetamol-).
 - Antiemético: Metoclopramida (PRIMPERÁN®).
 - Fentanilo (Actiq®).
- Coadyuvantes: codificado com analgesia=4.
 - Gabapentina (Neurontin®)
 - Pregabalin (Lyrica®).
- Corticoides: codificado como si=1, no=2.
 - Prednisona.

3.5. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según el tratamiento adyuvante después de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras en relación a características de la enfermedad, del

paciente, la supervivencia y la progresión oncológica, obteniendo un mínimo por grupo de 10 (Gallego 2004).

4.Consentimientos informados

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda utilizar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Lorenzo-Gómez 2015).

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado 2014).

5.Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallys para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan Meier. El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007.

Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

6.Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los

estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1.Generalidades

De un total de 806 pacientes en los que se realizó nefrectomía radical como tratamiento del carcinoma renal de células claras como tratamiento principal curativo, 224 pacientes (27.79%) recibieron otro tratamiento adyuvante:

Everolimus (n= 21, 2.60%), interferón (n= 33, 4.09%) pazopanib (n= 11, 1.36%), sunitinib (n= 42, 5.21%), vinblastina (n= 33, 4.09%) o radioterapia (n=84, 10.42%).

2.Edad.

2.01.Edad en grupo General (GG).

La Edad media fue 65 años, SD 1.78, mediana 67, rango 29-88 (figura xxx).

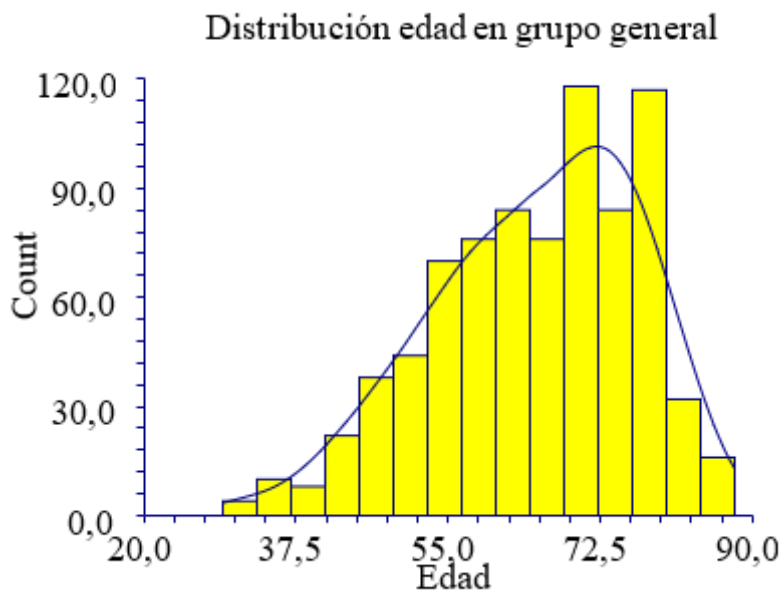


Figura 34. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 14 y las figuras 34 y 35 muestran la edad en los grupos. La edad en GG fue inferior en el subgrupo GB ($p=0,0000001$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	66.52	1.78	67	29-88
GB	61.10	1.92	61	29-84

Tabla 14. Edad en GA y GB.

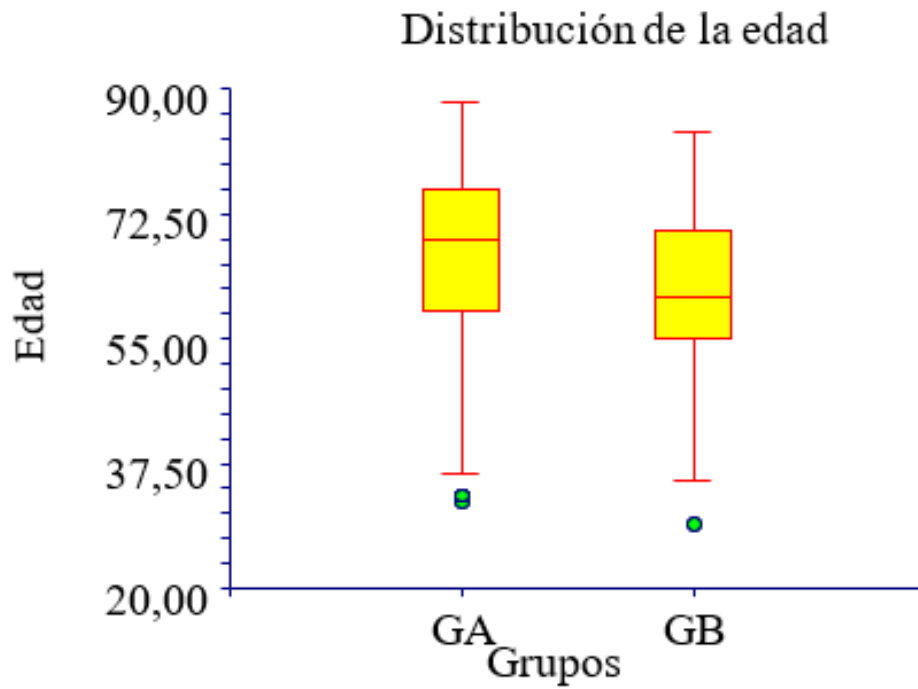


Figura 35. Media de la edad en el grupo general.

2.02. Edad en grupo General (GB) y subgrupos.

La edad media fue 61.10, SD 1.92, mediana 61, rango 29-84 (figura xxx).

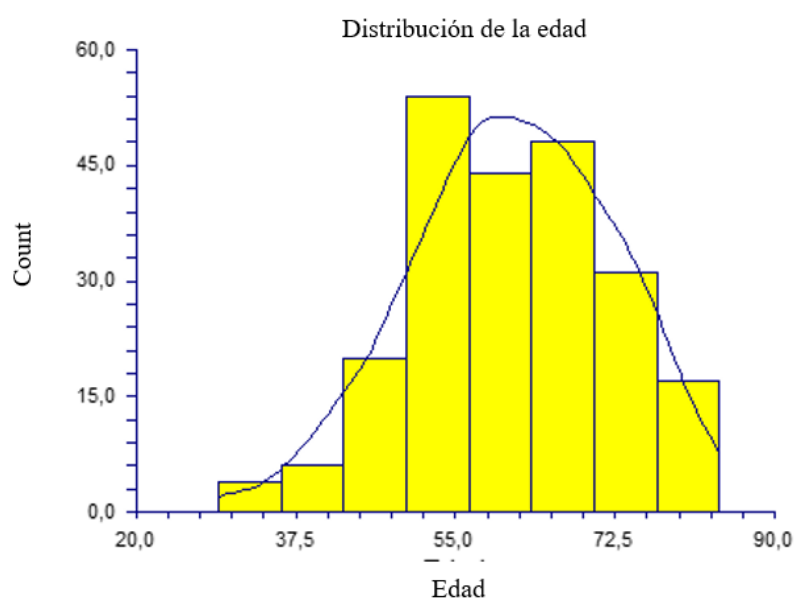


Figura 36. Distribución de la edad en la muestra GB y subgrupos.

La tabla 15 y las figuras 36 y 37 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia de la edad en GB y subgrupos ($p=0,756082$)

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
B1	58.90	1.54	61	36-71
B2	62.18	3.73	63	43-78
B3	62.36	3.69	59	53-81
B4	62.42	1.56	64	29-84
B5	61.72	3.80	61	43-78

B6	60.16	1.79	61	35-80
----	-------	------	----	-------

Tabla 15. Edad en GB y subgrupos.

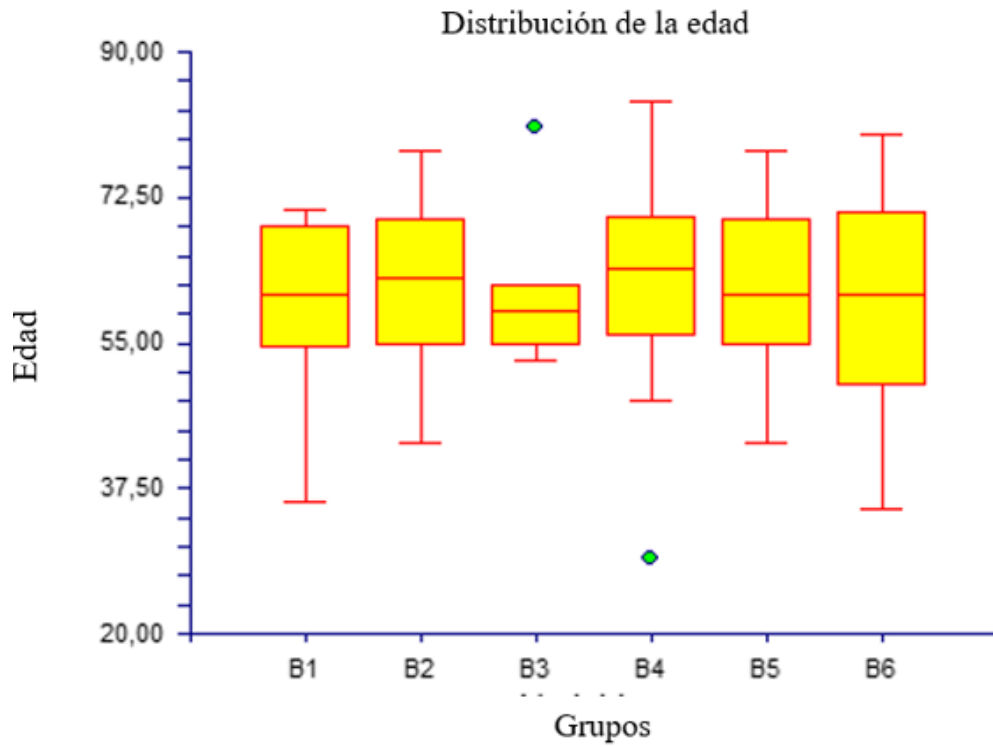


Figura 37. Distribución de la edad en el grupo GB y subgrupos.

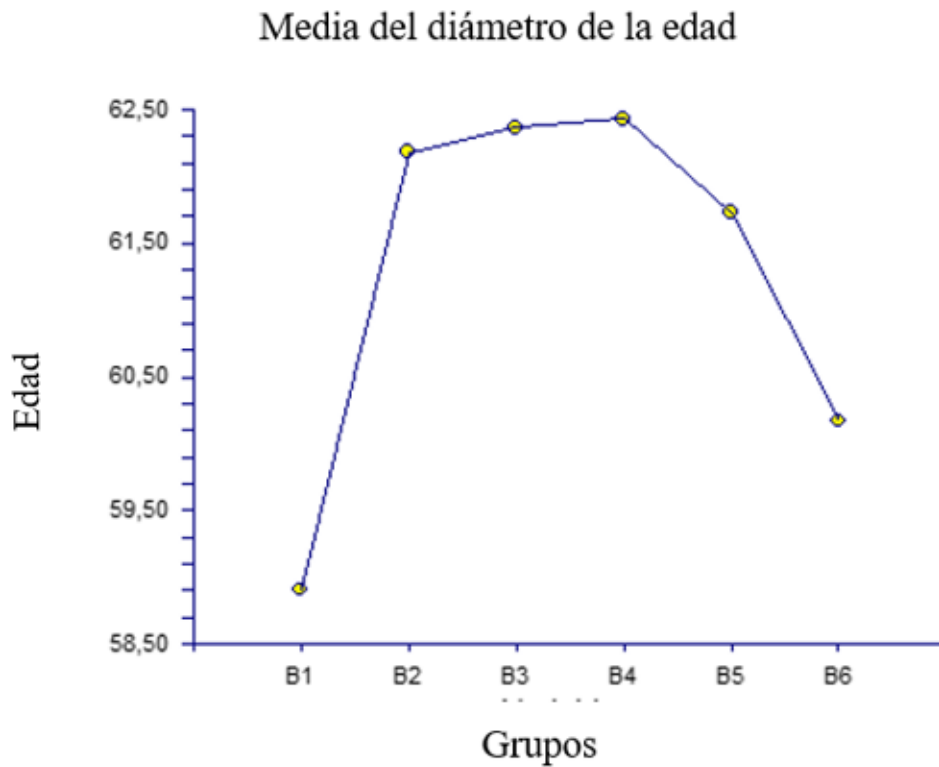


Figura 38. Media de la edad en el grupo GB y subgrupos.

2.03. Relación de la supervivencia con la edad.

En la muestra general la relación entre edad y supervivencia fue casi nula, aunque ligeramente negativa: pendiente -0.2793 , correlación -0.0112 , coeficiente de variación $0,1812$ (figura 39).

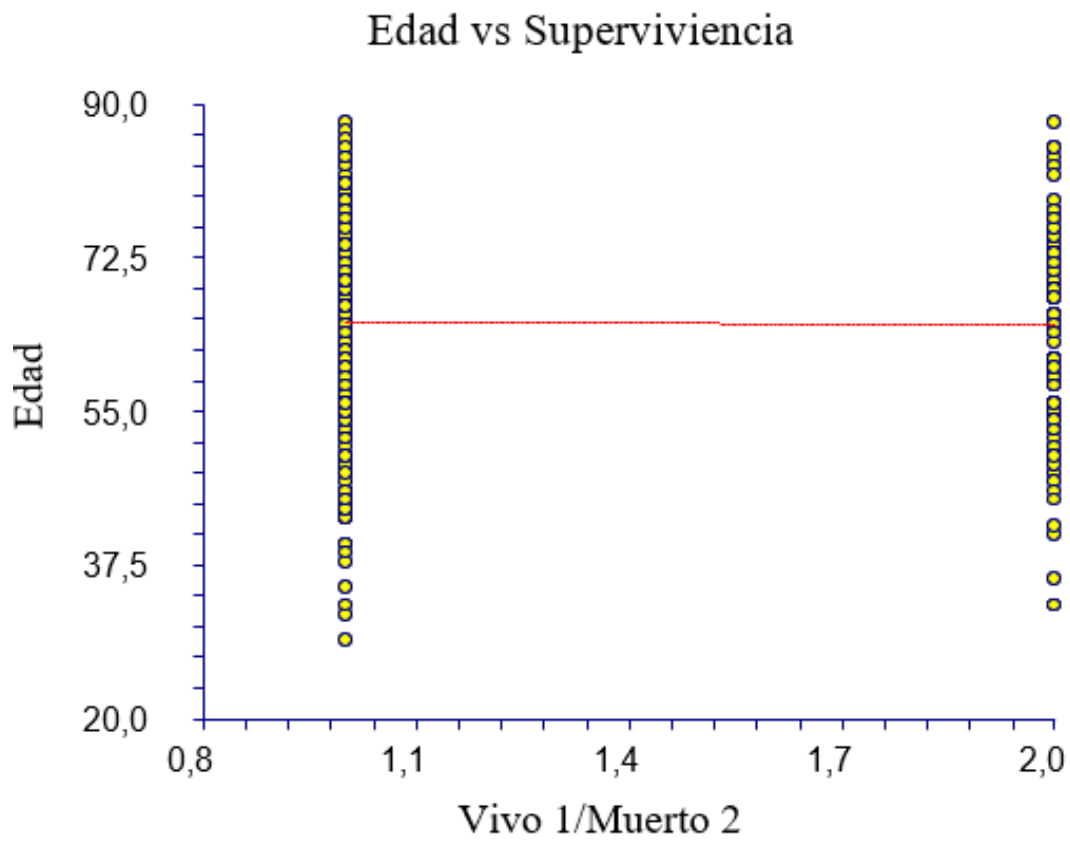


Figura 39. Correlación de edad y supervivencia (Vivo 1/muerto2) en el grupo general.

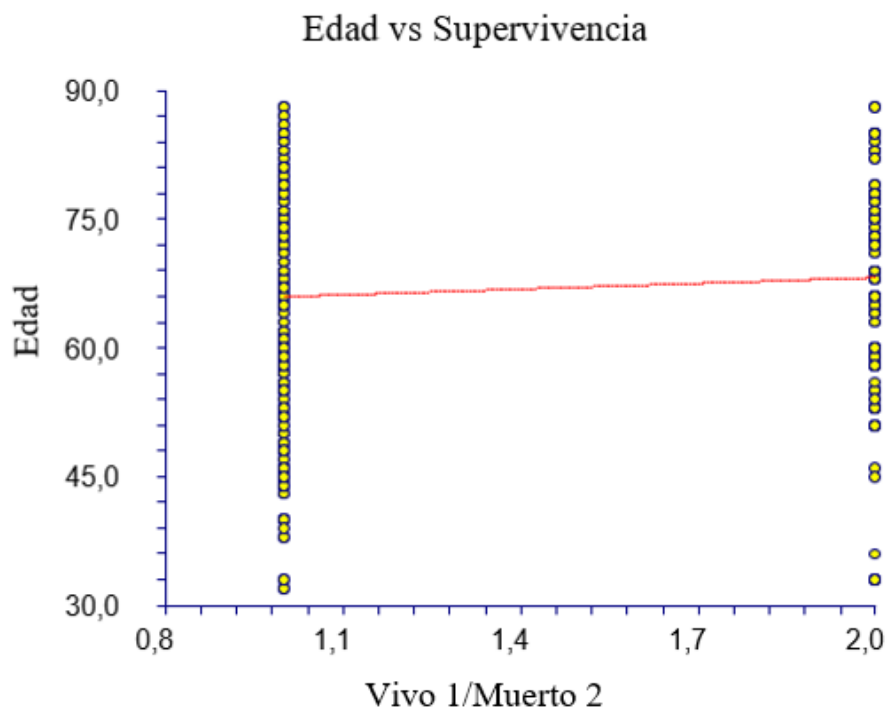


Figura 40. Correlación de edad y supervivencia en el grupo A.

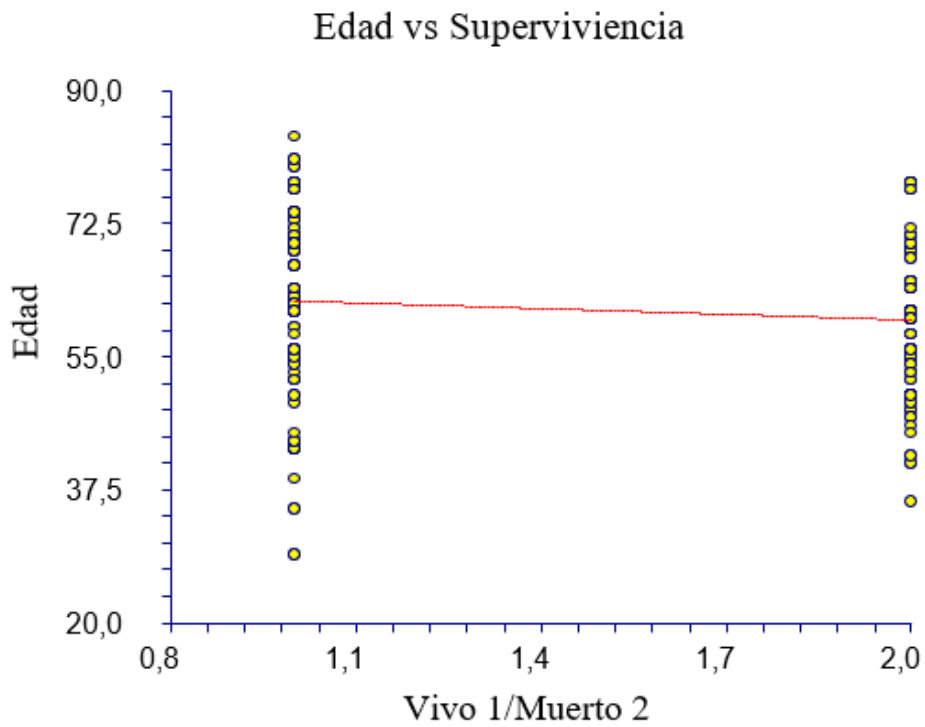


Figura 41. Correlación de edad y supervivencia en el grupo B.

En GA la relación entre edad y supervivencia fue positiva: pendiente +2.2291, correlación 0.0857, coeficiente de variación 0,1760.

En GB la relación entre edad y supervivencia fue negativa: pendiente -2.4954, correlación -0.1143, coeficiente de variación 0,1780.

3.Sexo.

3.01. Sexo en el grupo general.

La tabla 16 muestra la distribución del sexo y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos. Hubo 224 mujeres (27.79%) frente a 581 varones (72.20%), lo cual supone una razón de 2.6 varones/1 mujer.

Sexo	Grupos		
	GA n=582	GB n=224	Total
Mujer= 1	157	67	224
Hombre=2	425	157	582

Tabla 16. Distribución del sexo en el grupo general.

La tabla 17 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

Sexo	Grupos				
	GA n=582	%	GB n=224	%	P
Mujer= 1	157	26,97	67	29,91	0.4298
Hombre=2	425	73,02	157	70.08	0.4298

Tabla 17. Comparación del sexo y condiciones entre GA y GB.

La figura 41 muestra la distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

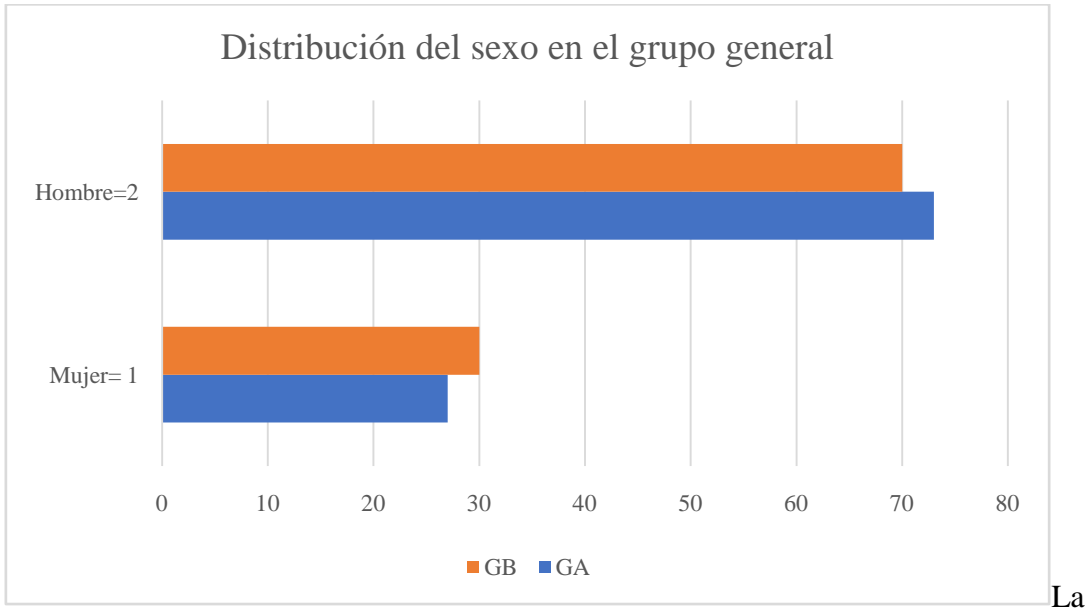
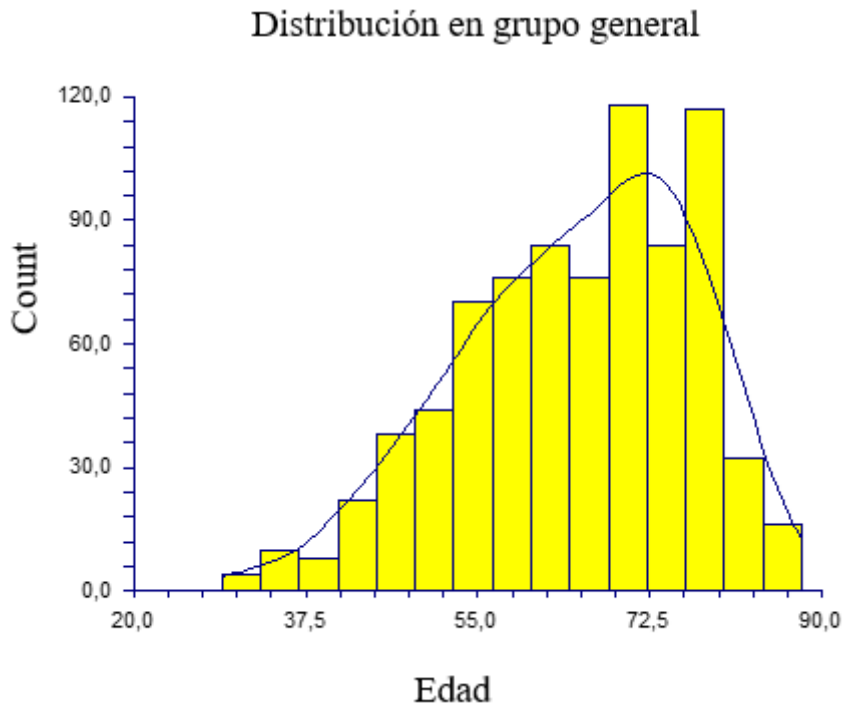


Figura 41. Distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

3.02. Distribución de edad según el sexo en el grupo general.

La Edad media fue 65 años, SD 1.78, mediana 67, rango 29-88 (figura xxx).



La tabla 18 y las figuras 42 y 43 muestran la distribución de la edad en el grupo general. La edad fue inferior en el grupo de hombres ($p=0,000032$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
Mujeres	67.64	1.59	69	33-88
Hombres	63.98	1.20	65	29-88

Tabla 18. Edad en mujeres y hombres en GG.

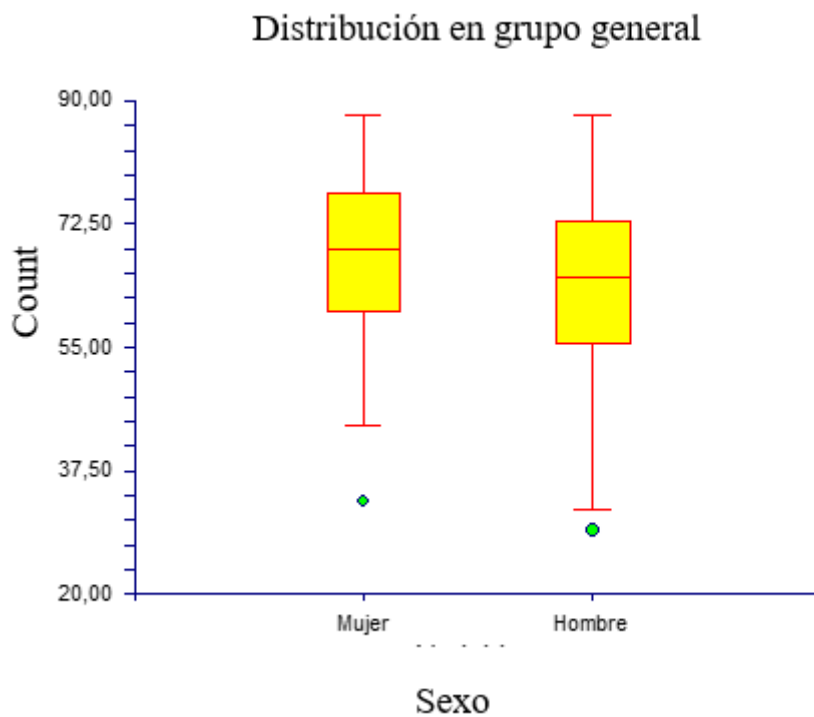


Figura 42. Distribución de la edad en mujeres y hombres de GG.

3.03. Sexo en GB y subgrupos.

La tabla 19 muestra la distribución del sexo y condiciones en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.

Sexo	Grupos						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Mujer= 1	7	12	5	7	10	26	67
Hombre=2	14	21	6	35	23	58	157

Tabla 19. Distribución del sexo GB y subgrupos.

La tabla 20 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.

Sexo	Grupos				
	B1 n=21	%	B2 n=33	%	P
Mujer= 1	7	33,33	12	36,36	1.0000
Hombre=2	14	66,67	21	63,63	1.0000
Sexo	Grupos				
	B1 n=21	%	B3 n=11	%	P
Mujer= 1	7	33,33	5	45,45	0.7026
Hombre=2	14	66,67	6	54,55	0.7026
Sexo	Grupos				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	P
Mujer= 1	7	33,33	7	16,67	0.1982

Hombre=2	14	66,67	35	83,33	0.1982
Sexo	Grupos				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	P
Mujer= 1	7	33,33	10	30,30	1.0000
Hombre=2	14	66,67	23	69,69	1.0000
Sexo	Grupos				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	P
Mujer= 1	7	33,33	26	30,95	0.7996
Hombre=2	14	66,67	58	69,04	0.7996

Tabla 20. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 21 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.

Sexo	Grupos				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	P
Mujer= 1	12	36,36	5	45,45	0.7244
Hombre=2	21	63,63	6	54,55	0.7244
Sexo	Grupos				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	P
Mujer= 1	12	36,36	7	16,67	0.0645
Hombre=2	21	63,63	35	83,33	0.0645
Sexo	Grupos				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	P
Mujer= 1	12	36,36	10	30,30	0.7944
Hombre=2	21	63,63	23	69,69	0.7944

Sexo	Grupos				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	P
Mujer= 1	12	36,36	26	30,95	0.6619
Hombre=2	21	63,63	58	69,04	0.6619

Tabla 21. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 22 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.

Sexo	Grupos				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	P
Mujer= 1	5	45,45	7	16,67	0.0984
Hombre=2	6	54,55	35	83,33	0.0984
Sexo	Grupos				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	P
Mujer= 1	5	45,45	10	30,30	0.4676
Hombre=2	6	54,55	23	69,69	0.4676
Sexo	Grupos				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	P
Mujer= 1	5	45,45	26	30,95	0.3309
Hombre=2	6	54,55	58	69,04	0.3309

Tabla 22. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 23 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.

Sexo	Grupos				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	P
Mujer= 1	7	16,67	10	30,30	0.1779
Hombre=2	35	83,33	23	69,69	0.1779
Sexo	Grupos				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	P
Mujer= 1	7	16,67	26	30,95	0.6311
Hombre=2	35	83,33	58	69,04	0.6311

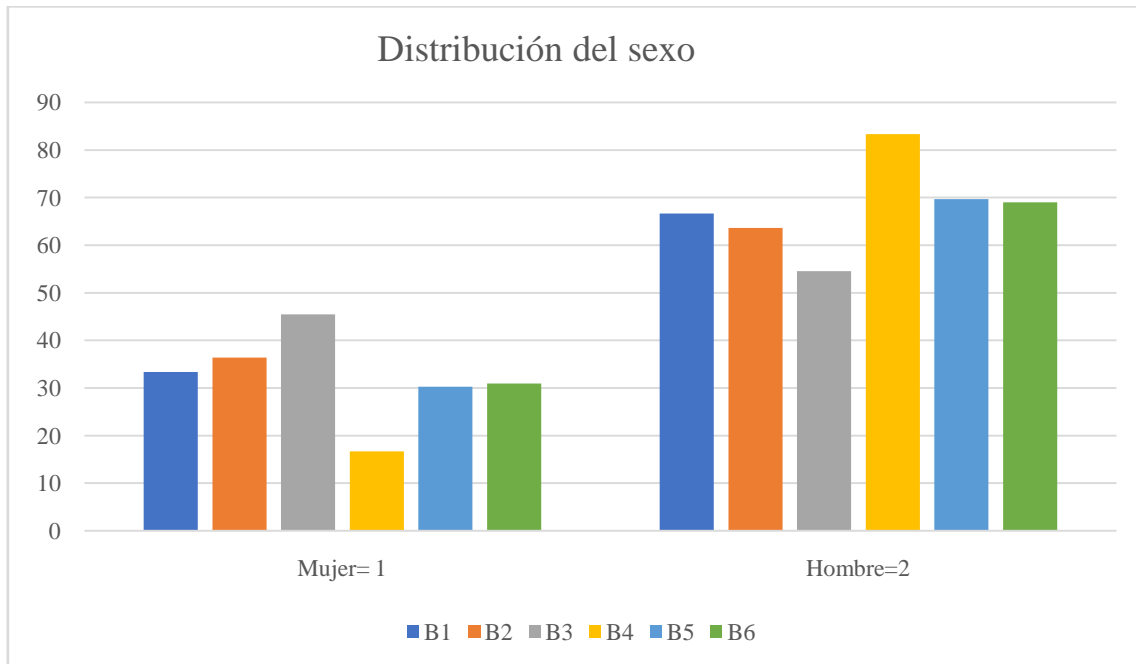
Tabla 23. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

La tabla 24 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.

Sexo	Grupos				
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	P
Mujer= 1	10	30,30	26	30,95	0.3402
Hombre=2	23	69,69	58	69,04	0.3402

Tabla 24. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B5 con B6.

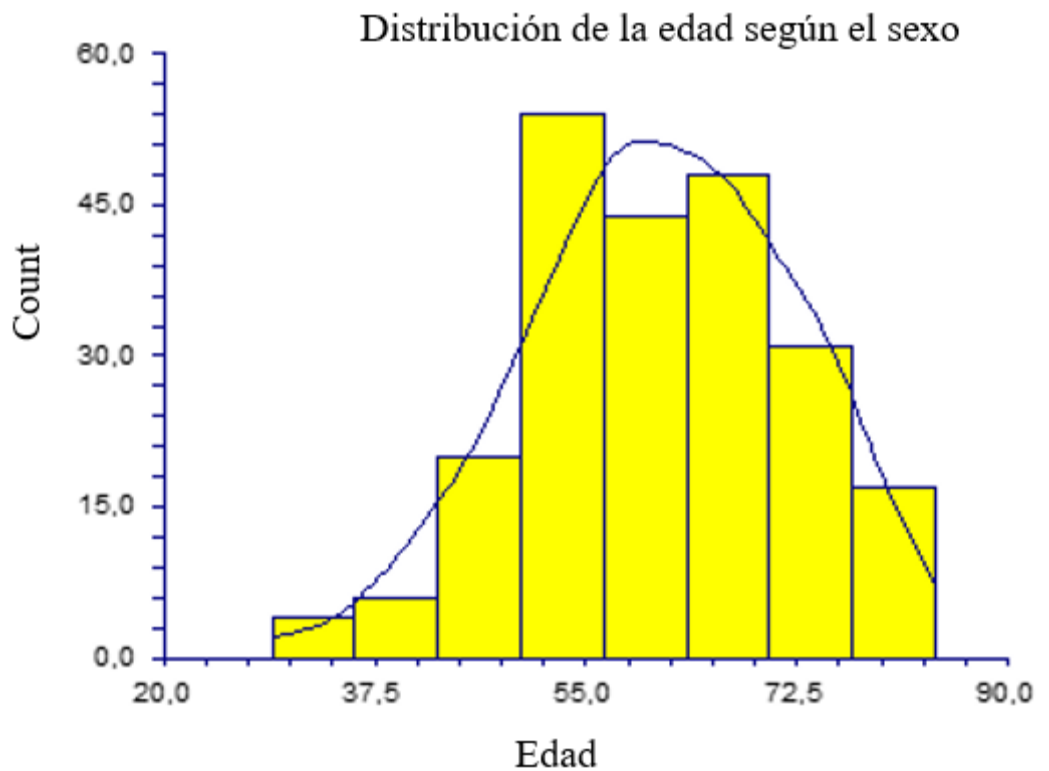
La figura 44 muestra la distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes de GB y subgrupos.



La figura 44. Distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

3.04. Distribución de edad en el sexo en GB y subgrupos.

La Edad media fue 61.10 años, SD 1.92, mediana 61, rango 29-84 (figura xxx).



La tabla 25 y las figuras 45 y 46 muestran la edad en GB y subgrupos. No hubo diferencia ($p=0,734190$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
Mujeres	64.94	1.47	62	47-80
Hombres	59.47	1.12	61	29-84

Tabla 25. Edad en mujeres y hombres en GB y subgrupos.

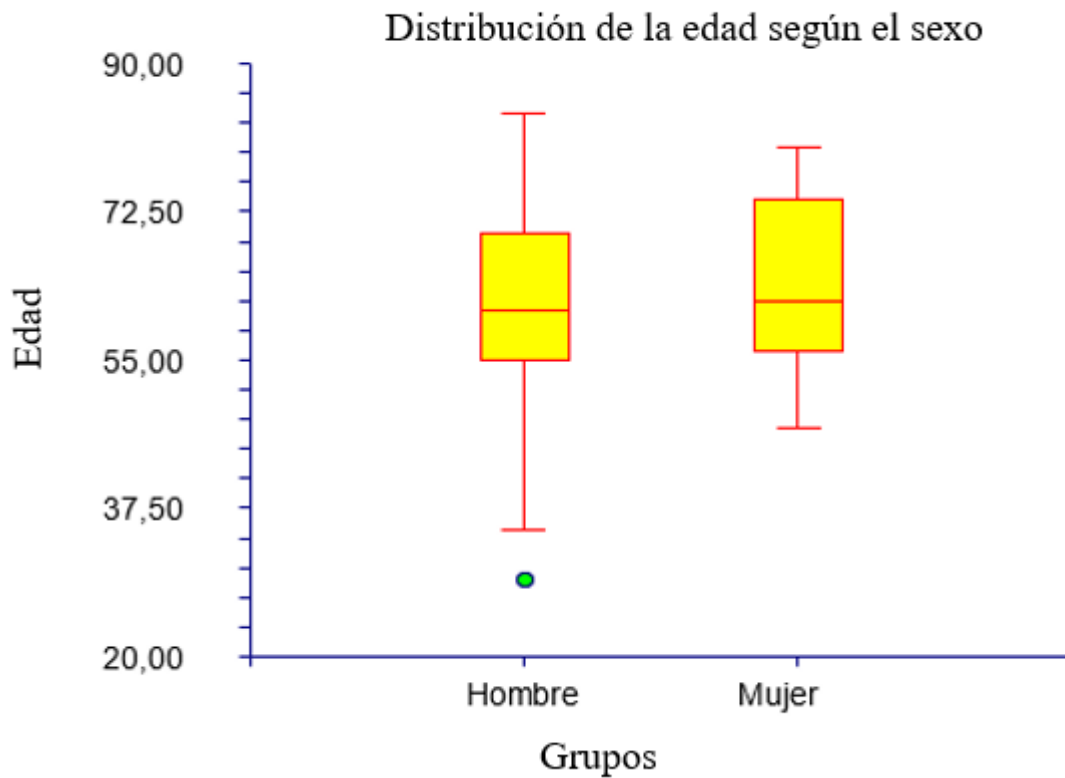


Figura 46. Distribución de la edad en mujeres y hombres de GB y subgrupos.

4. Índice de Masa Corporal (IMC).

4.01. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo general (GG).

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) fue 27.30 kg/m², SD 4.11, mediana 26.4, rango 18.08-45.65 (figura xxx).

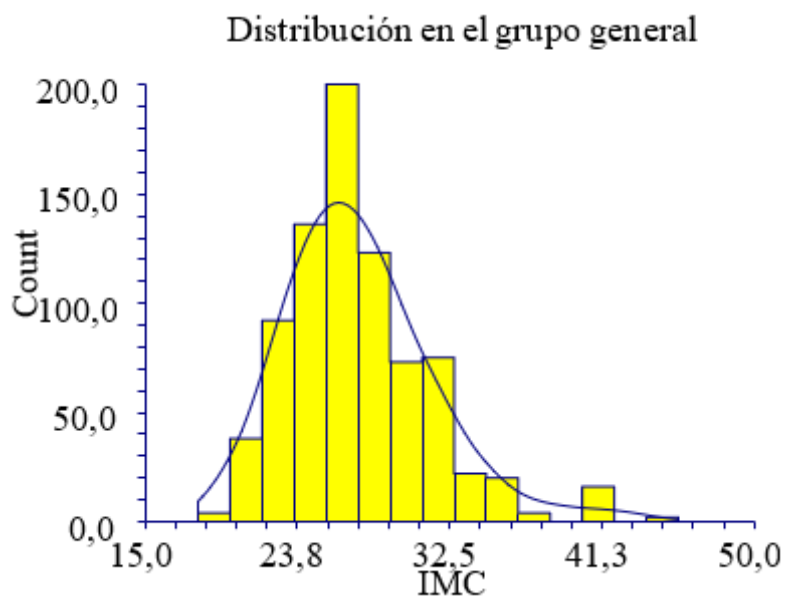


Figura 47. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

La tabla 26 y las figuras 47 y 48 muestran el Índice de Masa Corporal (IMC) en los grupos. En el grupo general no hubo diferencias significativamente estadísticas respecto al índice de masa corporal (IMC) ($p=0,417990$).

Grupo	IMC, media	Sd	Mediana	Rango
GA	27.22	4.12	26.35	18.08-45.65
GB	27.51	4.09	26.61	20.06-36.41

Tabla 26. Índice de Masa Corporal (IMC) en GA y GB.

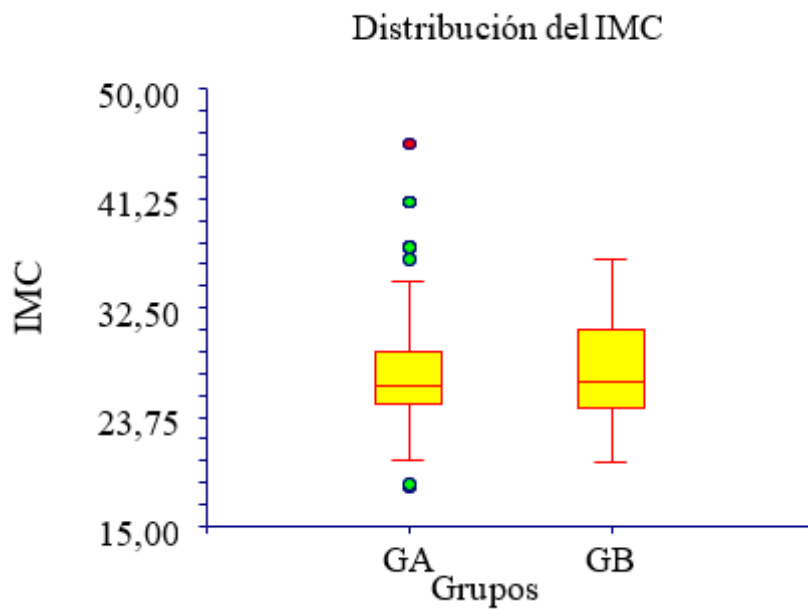


Figura 48. Media del Índice de Masa Corporal (IMC) en el grupo general.

4.02. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo (GB) y subgrupos.

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) fue 27.51 kg/m², SD 4.09, mediana 26.61, rango 20.06-36.41 (figura xxx).

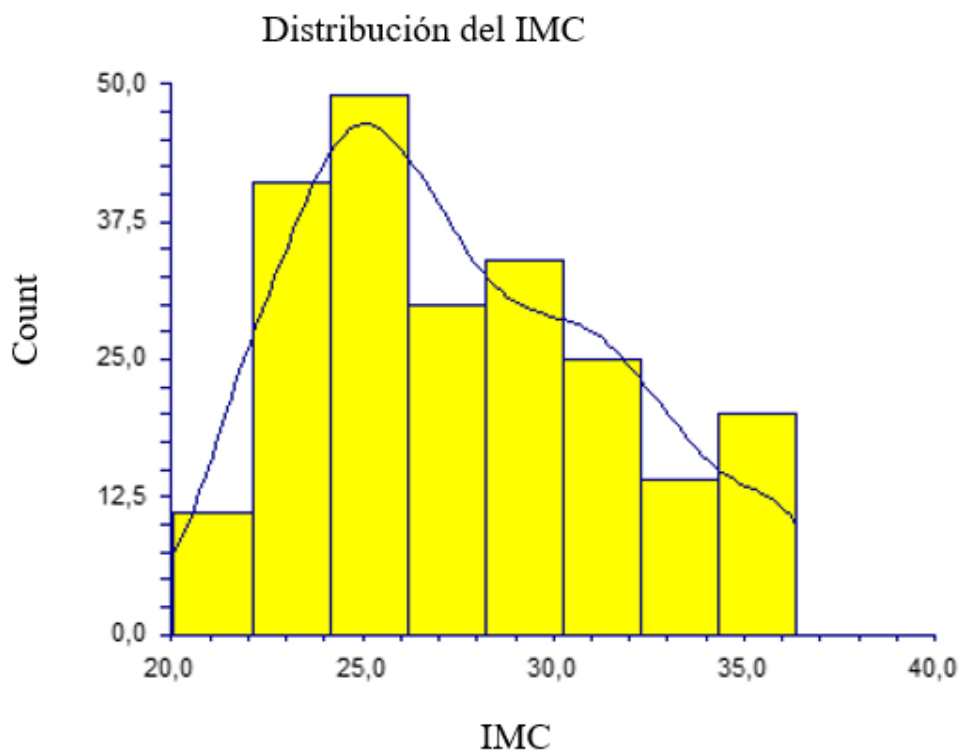


Figura 49. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en GB y subgrupos.

La tabla 27 y las figuras 49 y 50 muestran el Índice de Masa Corporal (IMC) en los subgrupos. No hubo diferencia entre los subgrupos ($p= 0,661273$).

Grupo	IMC, media	Sd	Mediana	Rango
B1	27.33	5.25	25.71	20.98-35.38
B2	27.21	3.85	26.26	21.37-36.41
B3	27.56	5.35	25.15	20.31-35.38
B4	28.47	4.41	28.51	20.98-35.98
B5	26.91	3.44	26.26	21.37-32.87
B6	27.43	3.77	26.93	20.06-36.41

Tabla 27. Índice de Masa Corporal (IMC) en GB y subgrupos.

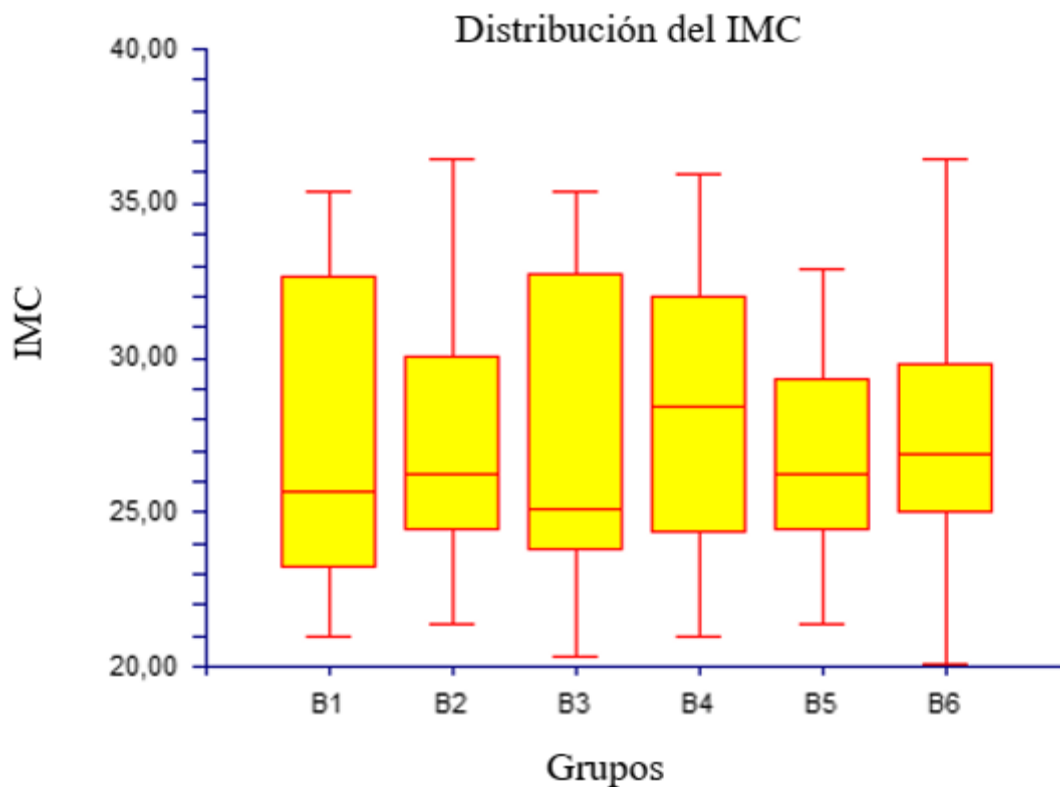


Figura 50. Distribución del índice de masa corporal (IMC) en GB y subgrupos.

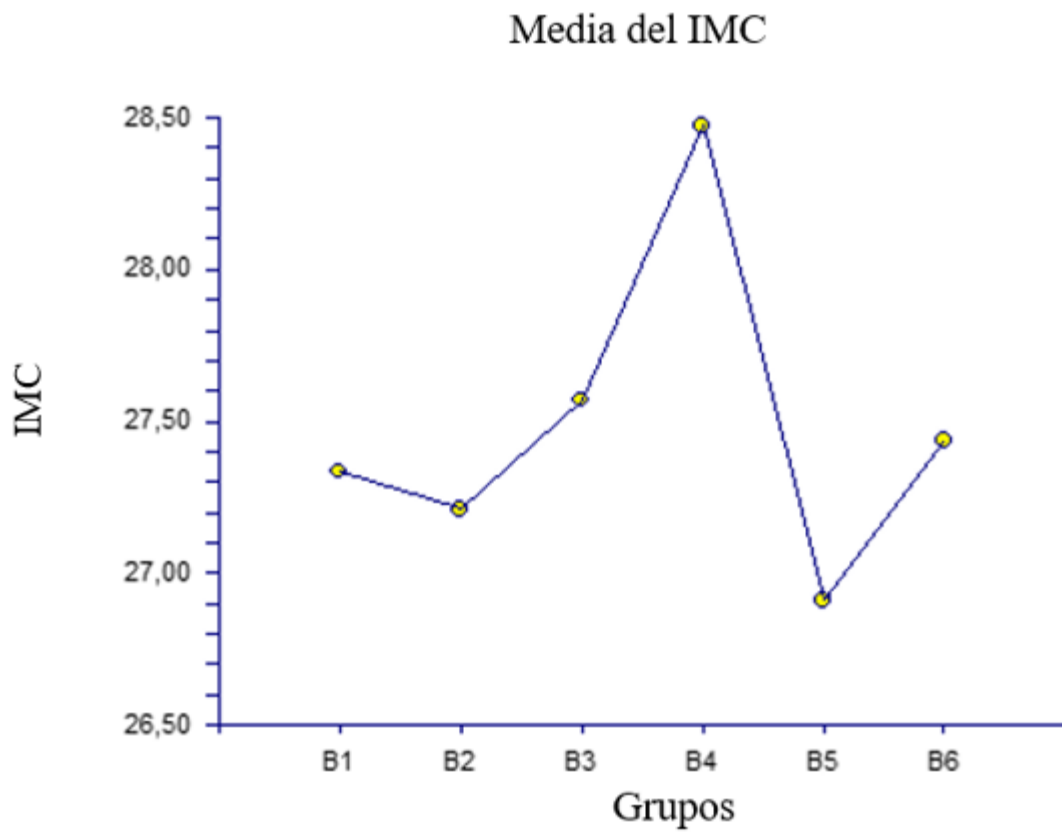


Figura 51. Media del índice de masa corporal (IMC) en GB y subgrupos.

5.Escala ASA.

5.01.Escala ASA en grupo general (GG).

La media de la escala ASA fue 1.31, SD 0.59, mediana 1, rango 1-4 (figura xxx).

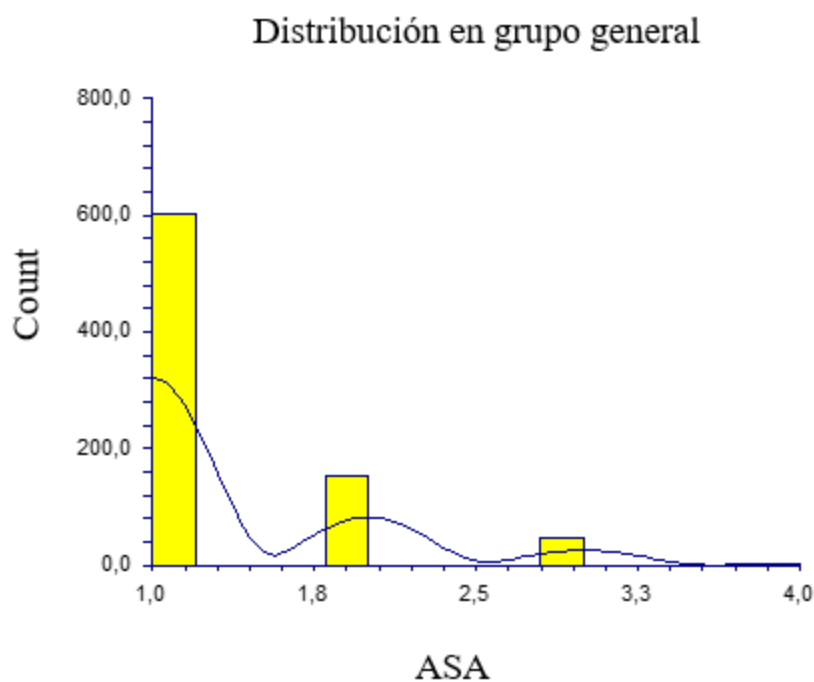


Figura 52. Distribución de la escala ASA en la muestra general.

La tabla 28 muestra la distribución de ASA en los grupos.

ASA	GG	GA	GB	p
ASA I	602	431	171	0.5279
ASA II	153	112	41	0.8412
ASA III	48	36	12	0.7414
ASA IV	3	3	0	0.5644

Tabla 28. Distribución de ASA en los grupos.

La tabla 29 y las figuras 51 y 52 muestran la escala ASA en los grupos, no hubo diferencia entre los subgrupos ($p=0,496964$).

Grupo	ASA, media	Sd	Mediana	Rango
GA	1.32	0.60	1	1-4
GB	1.29	0.56	1	1-3

Tabla 29. Escala ASA en GA y GB.

La tabla30.Muestra la distribución del ASA en el grupo general.

ASA	GA n= 582	GB n=224	Total
I	431	170	601
II	113	40	153
III	36	11	47
IV	2	3	5

La tabla 30.Distribución del ASA en el grupo general.

La tabla 31.Muestra la distribución del ASA en el grupo general.

ASA	GAn= 582	%	GB n=224	%	p
I	431	74,05	170	75,89	0.6518
II	113	19,41	40	17,85	0.6885
III	36	6,18	11	4,91	0.6150
IV	2	0,34	3	1,33	0.1344

Tabla 31.Distribución del ASA en el grupo general.

La figura 52. Muestra la distribución de ASA y porcentajes en el grupo general.

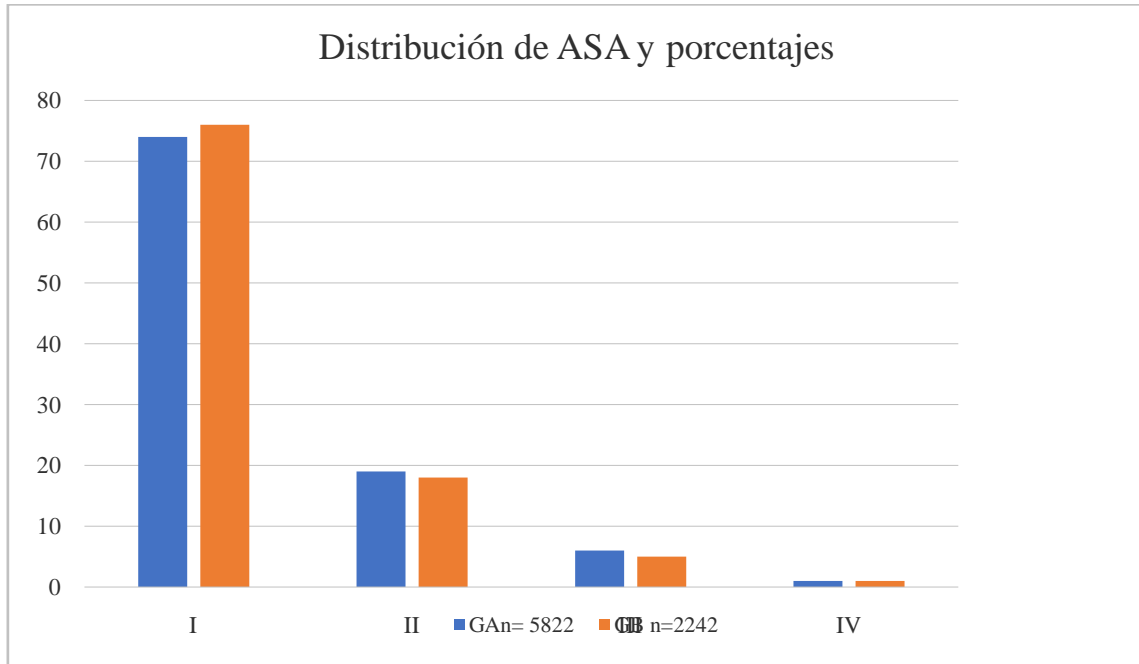


Figura 52. Muestra la distribución de ASA y porcentajes en el grupo general.

5.02. Correlación Escala ASA y edad en grupo GG y subgrupos Furhman.

La figura 53 muestra la correlación entre la edad y la **escala ASA**. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 1.1293, correlación 0.0569, coeficiente de variación 0.1812.

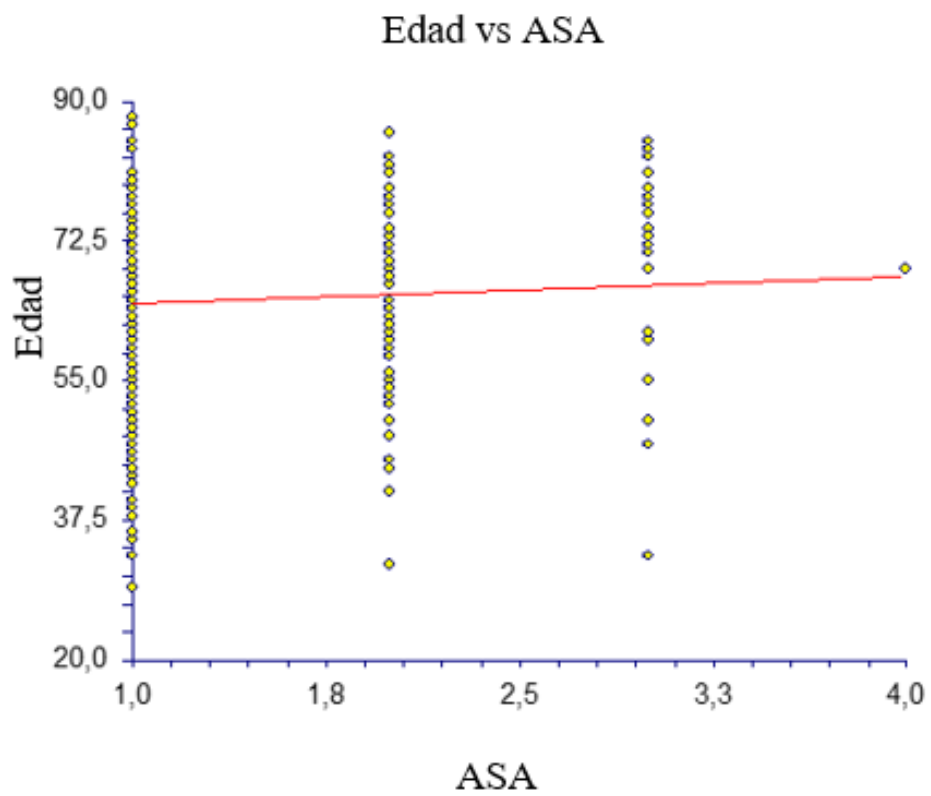


Figura 53. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo general.

La figura 54 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 0.2724, correlación 0.0135, coeficiente de variación 0.1855.

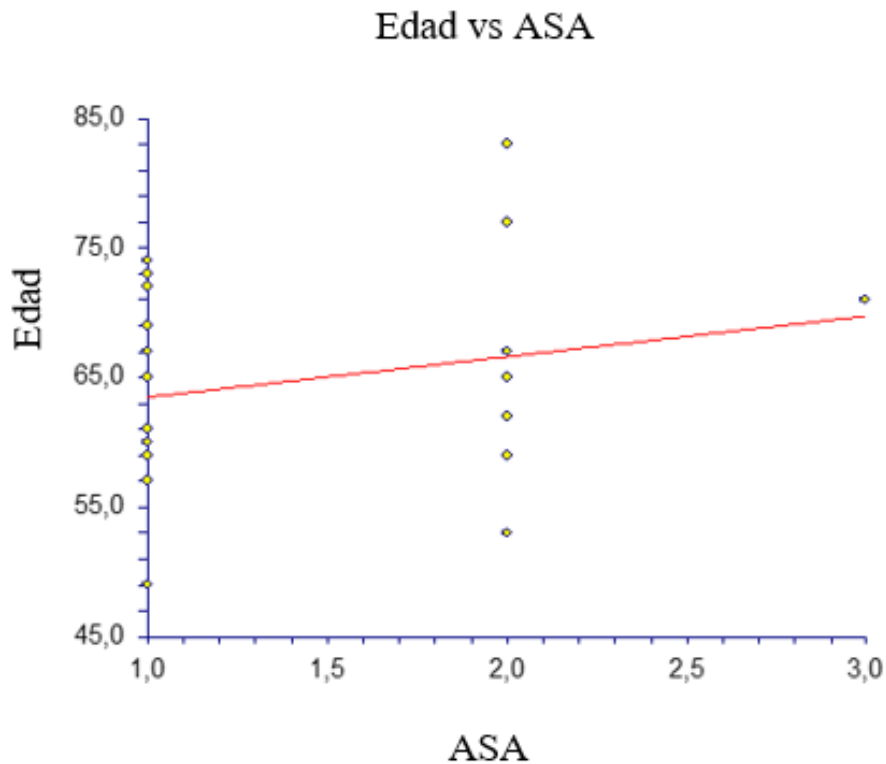


Figura 54. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman I de GG.

La figura 55 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 0.1734, correlación 0.0118, coeficiente de variación 0.1325.

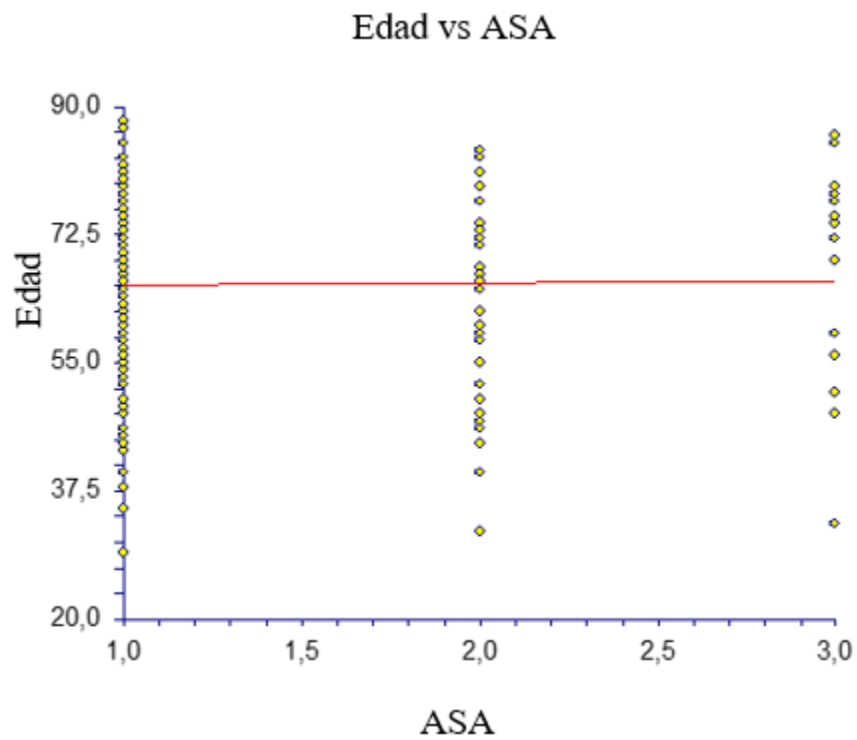


Figura 55. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman II de GG.

La figura 56 muestra la correlación entre la edad y **la escala ASA**. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 0.1839, correlación 0.0097, coeficiente de variación 0.1774.

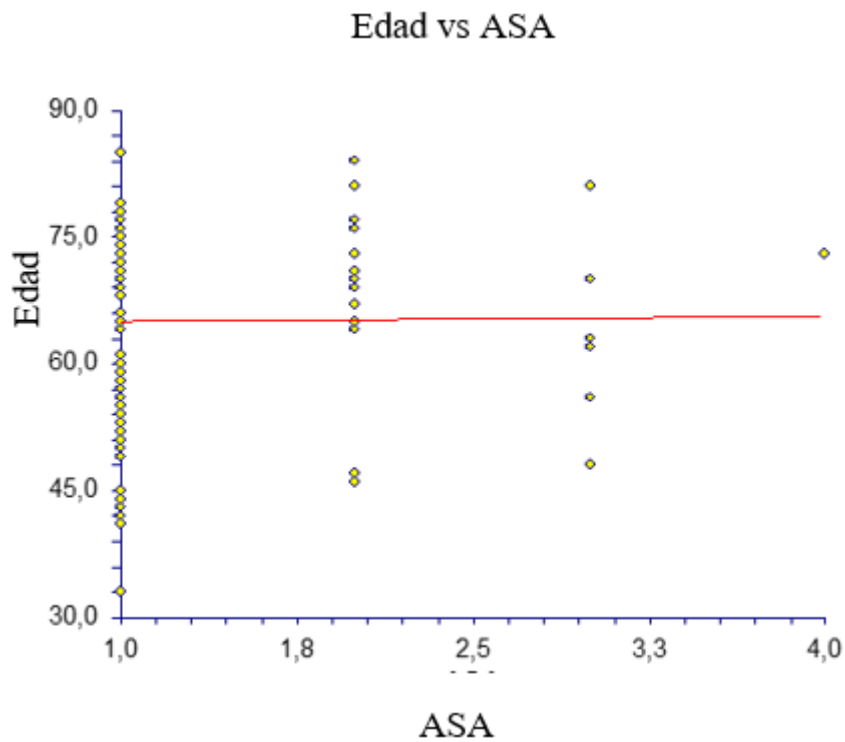


Figura 56. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman III de GG.

La figura 57 muestra la correlación entre la edad y la **escala ASA**. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 4.1096, correlación 0.1567, coeficiente de variación 0.1904.

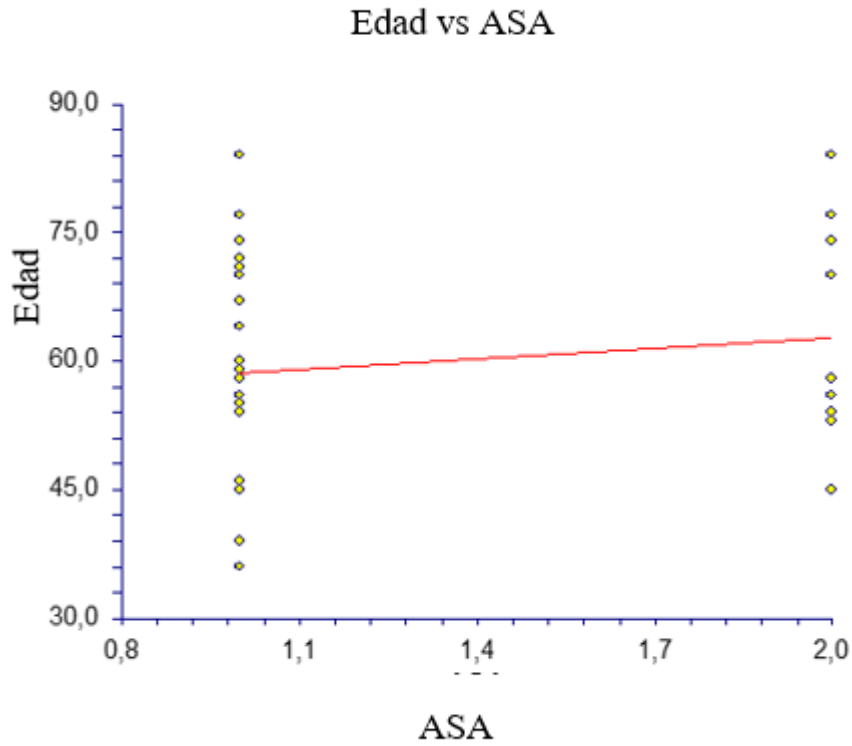


Figura 57. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furchman IV de GG.

5.03. Correlación Escala ASA y edad en GA y subgrupos Furchman.

La figura 58 muestra la correlación entre la edad y la **escala ASA**. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 3,3264, correlación 0,2523, coeficiente de variación 0,1206.

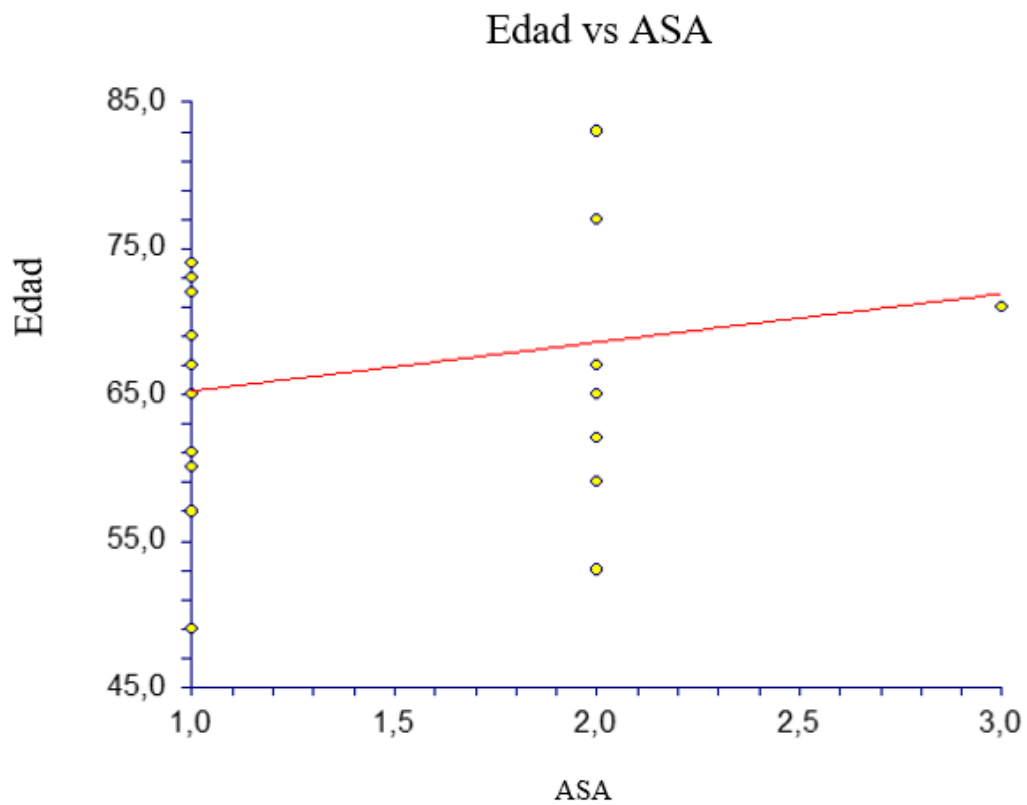


Figura 58. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman I de GA.

La figura 59 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 3,2101, correlación 0,1646, coeficiente de variación 0,1817.

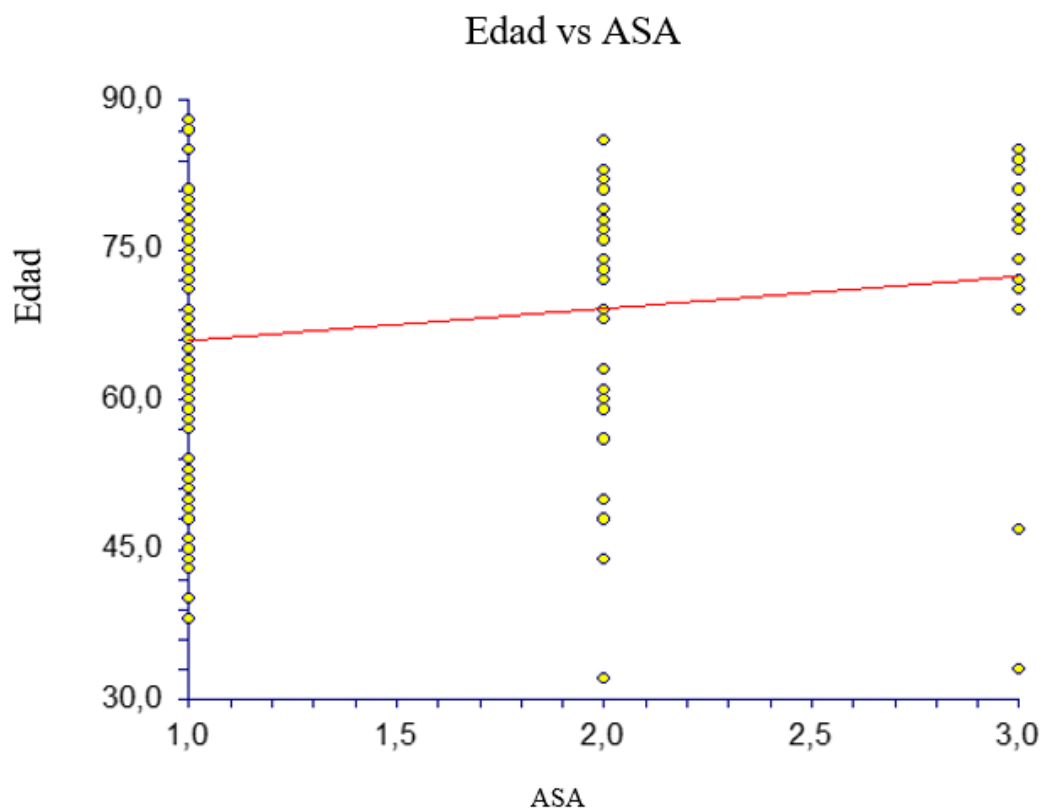


Figura 59. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furchman II de GA.

La figura 60 muestra la correlación entre la edad y la **escala ASA**. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 3,0003, correlación 0,1536, coeficiente de variación 0,1828.

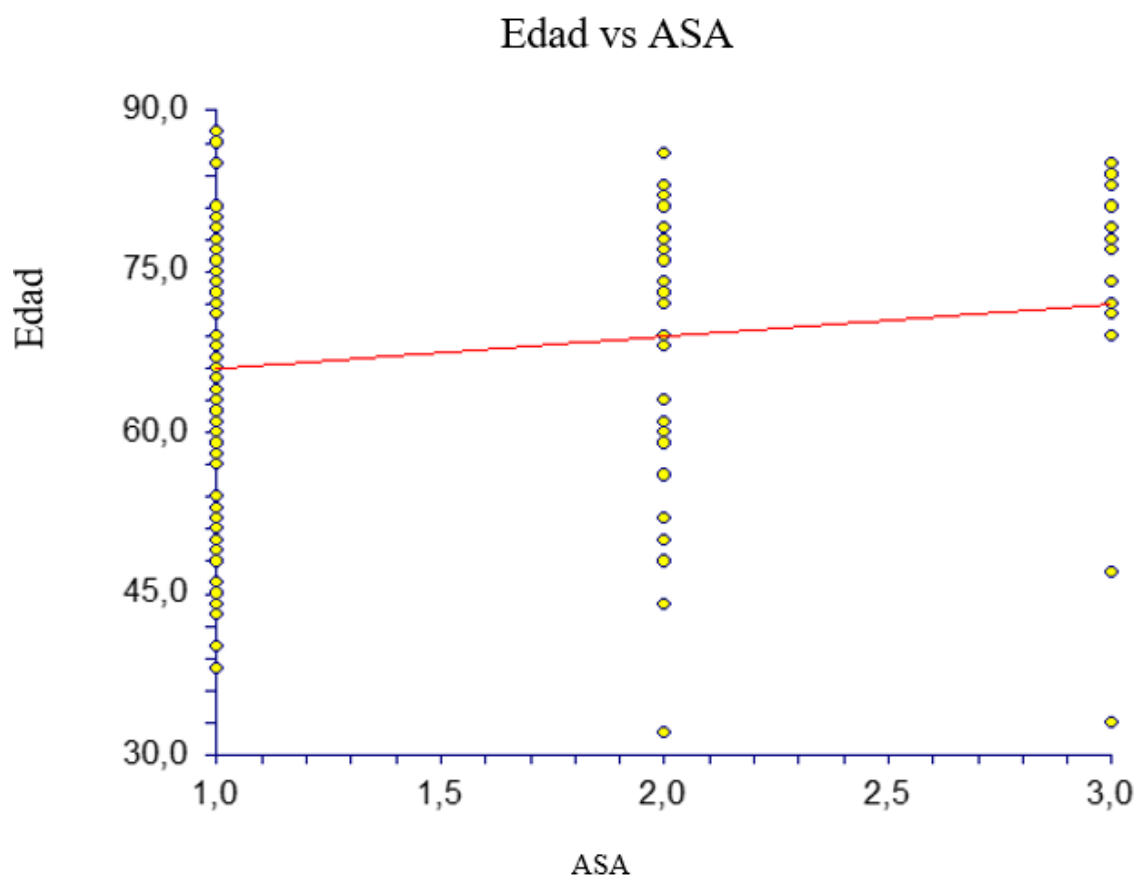


Figura 60. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman III de GA.

La figura 61 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 1,2952, correlación 0,0559, coeficiente de variación 0,1883.

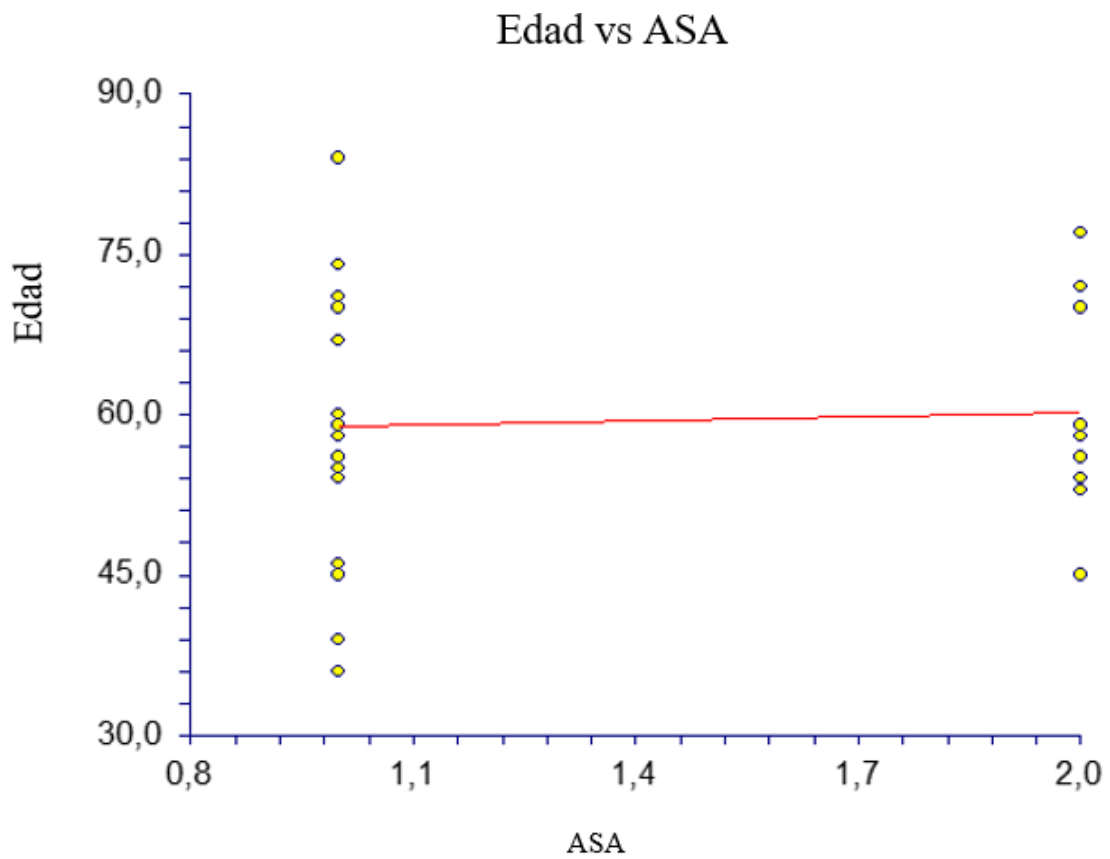


Figura 61. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furchman IV de GA.

5.04. Escala ASA en GB y subgrupos.

La media de la escala ASA fue 1.29, SD 0.56, mediana 1, rango 1-3 (figura xxx).

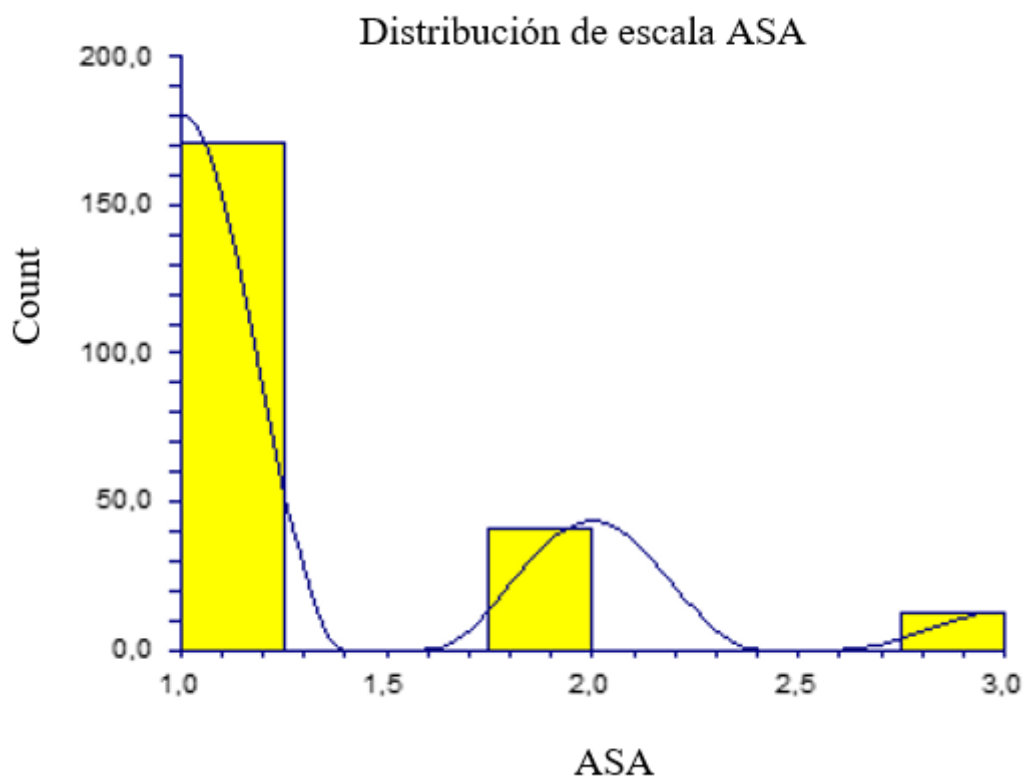


Figura 62. Distribución de la escala ASA en GB y subgrupos.

La tabla 32 y las figuras 62 y 63 muestran la escala ASA en los grupos, no hubo diferencia entre los subgrupos ($p= 0,085072$).

Grupo	ASA, media	Sd	Mediana	Rango
B1	1.14	0.35	1	1-2
B2	1.21	0.54	1	1-3
B3	1.72	0.78	2	1-3
B4	1.35	0.57	1	1-3
B5	1.24	0.56	1	1-3
B6	1.28	0.55	1	1-3

Tabla 32. Escala ASA en GB y subgrupos.

Media de la escala ASA

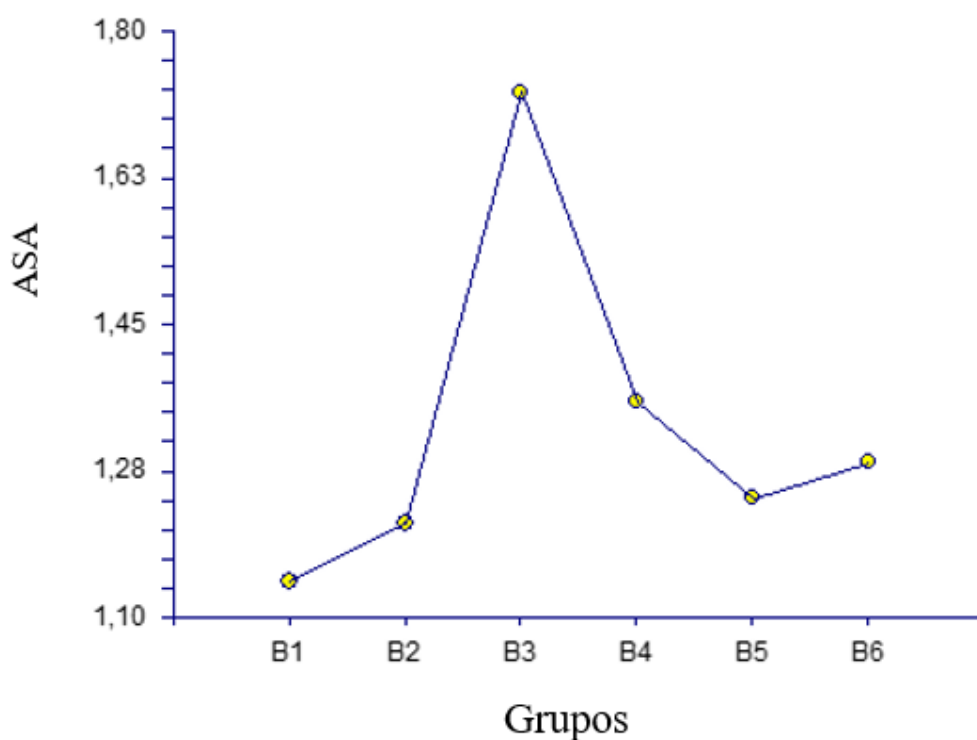


Figura 63. Media de la Escala ASA en GB y subgrupos.

La tabla 33.Muestra la distribución del ASA en el grupo GB y subgrupos.

ASA	Grupos						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
I	18	28	5	26	27	63	167
II	3	3	4	12	4	16	42
III	0	2	2	2	2	4	12
IV	0	0	0	2	0	1	3

Tabla 33.Distribución del ASA en el grupo general.

La tabla 34.Muestra la comparación del ASA en el grupo B1 con B2,B3,B4,B5 y B6.

	Grupos				

	B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
I	18	85,71	28	84,84	1.0000
II	3	14,28	3	9,09	0.6673
III	0	0	2	6,06	0.5157
IV	0	0	0	0	1.0000
	Grupos				
	B1 n=21	%	B3 n=11	%	P
I	18	85,71	5	45,45	0.0350
II	3	14,28	4	36,36	0.1967
III	0	0	2	18,18	0.1109
IV	0	0	0	0	1.0000
	Grupos				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	p
I	18	85,71	26	61,90	0.1366
II	3	14,28	12	28,57	0.3470
III	0	0	2	4,76	0.5484
IV	0	0	2	4,76	0.5484
	Grupos				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
I	18	85,71	27	81,81	1.0000
II	3	14,28	4	12,12	1.0000
III	0	0	2	6,06	0.5157
IV	0	0	0	0	1.0000
	Grupos				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	p

I	18	85,71	63	75	0.3952
II	3	14,28	16	19,04	0.7584
III	0	0	4	4,76	0.5814
IV	0	0	1	1,19	1.0000

Tabla 34. Comparación del ASA ens grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 35.Muestra la comparación del ASA en el grupo B2 con B3, B4, B5 y B6.

	Grupos				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
I	28	84,84	5	45,45	0.0162
II	3	9,09	4	36,36	0.0538
III	2	6,06	2	18,18	0.2565
IV	0	0	0	0	1.0000
	Grupos				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	p
I	28	84,84	26	61,90	0.1030
II	3	9,09	12	28,57	0.0447
III	2	6,06	2	4,76	1.0000
IV	0	0	2	4,76	0.5005
	Grupos				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
I	28	84,84	27	81,81	1.0000
II	3	9,09	4	12,12	1.0000
III	2	6,06	2	6,06	1.0000
IV	0	0	0	0	
	Grupos				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	p

I	28	84,84	63	75	0.3296
II	3	9,09	16	19,04	0.2677
III	2	6,06	4	4,76	1.0000
IV	0	0	1	1,19	1.0000

Tabla 35. Comparación del ASA en grupos B2 con B3, B4, B5 y B6.

La tabla 36. Muestra la comparación del ASA en el grupo grupos B3 con B5 y B6.

	Grupos				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
I	5	45,45	26	61,90	0.2933
II	4	36,36	12	28,57	0.7164
III	2	18,18	2	4,76	0.0001
IV	0	0	2	4,76	1.0000
	Grupos				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	p
I	5	45,45	27	81,81	0.0451
II	4	36,36	4	12,12	0.0919
III	2	18,18	2	6,06	0.0001
IV	0	0	0	0	1.0000
	Grupos				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
I	5	45,45	63	75	0.0660
II	4	36,36	16	19,04	0.2358
III	2	18,18	4	4,76	0.1416
IV	0	0	1	1,19	1.0000

Tabla 36. Comparación del ASA en grupos B3 con B5 y B6.

La tabla 37.Muestra la comparación del ASA en el grupo B4 con B5 y B6.

	Grupos				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
I	26	61,90	27	81,81	0.1846
II	12	28,57	4	12,12	0.0976
III	2	4,76	2	6,06	1.0000
IV	2	4,76	0	0	0.5005
	Grupos				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
I	26	61,90	63	75	0.2855
II	12	28,57	16	19,04	0.2590
III	2	4,76	4	4,76	1.0000
IV	2	4,76	1	1,19	0.2575

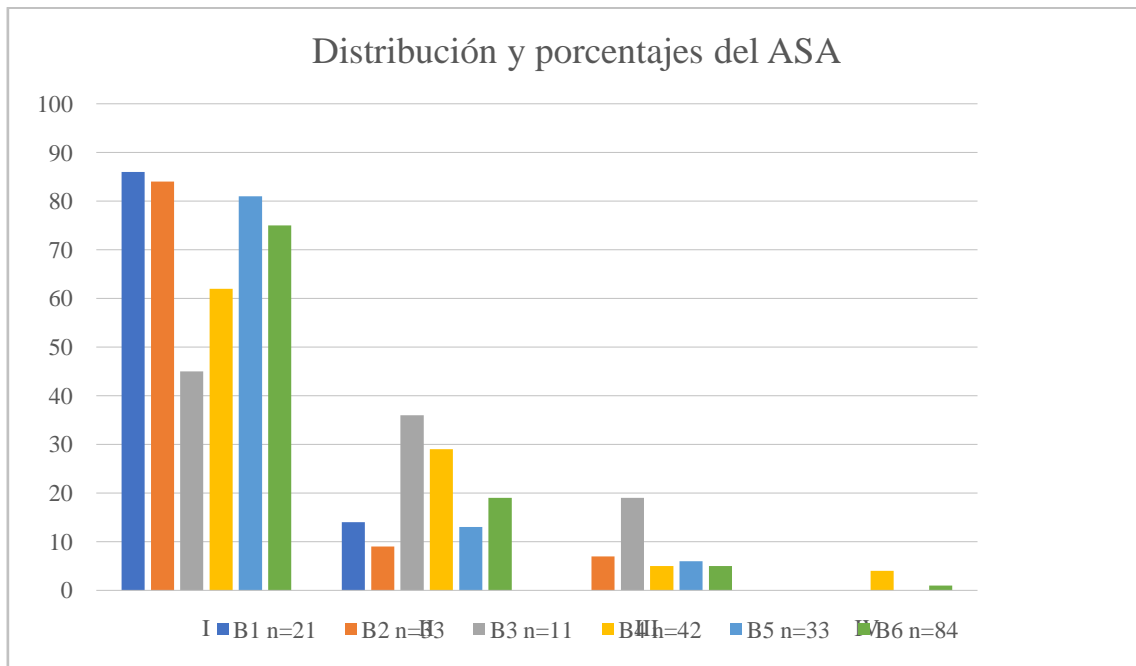
Tabla 37. Comparación del ASA ens grupos B4 con B5 y B6.

La tabla 38.Muestra la comparación del ASA en el grupo B5 y B6.

	Grupos				
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	P
I	27	81,81	63	75	0.4767
II	4	12,12	16	19,04	0.4280
III	2	6,06	4	4,76	1.0000
IV	0	0	1	1,19	1.0000

Tabla 38. Comparación del ASA ens grupos B5 y B6.

La figura 64.Muestra la distribución y porcentajes del ASA en subgrupos B.



La figura 64.Distribución y porcentajes del ASA en subgrupos B

5.05. Correlación Escala ASA y edad en GB y subgrupos Furhman.

La figura 65 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman I. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 1.7500, correlación 0.2002, coeficiente de variación 0.0851.

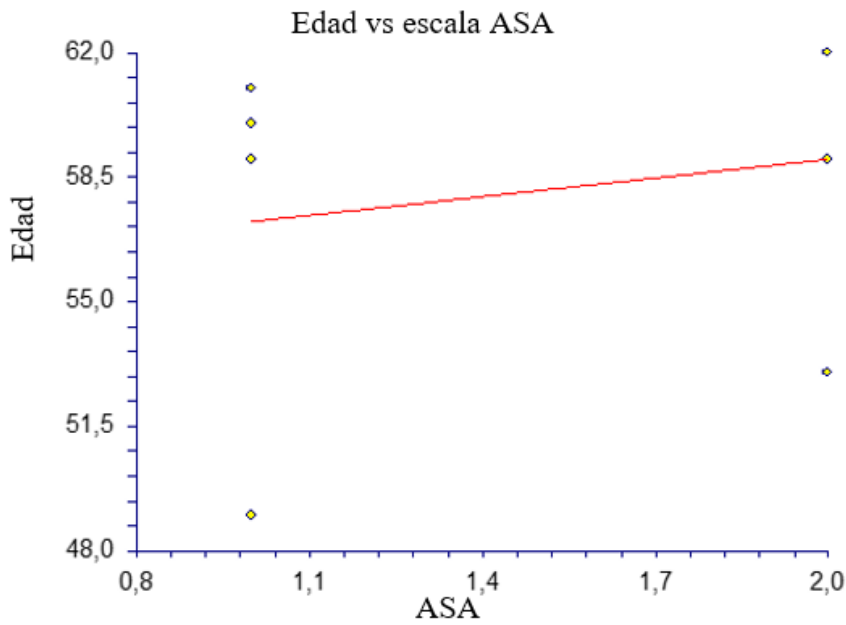


Figura 65. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman I de GB.

La figura 66 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman II. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente -3.0074 , correlación -0.1362 , coeficiente de variación 0.1663 .

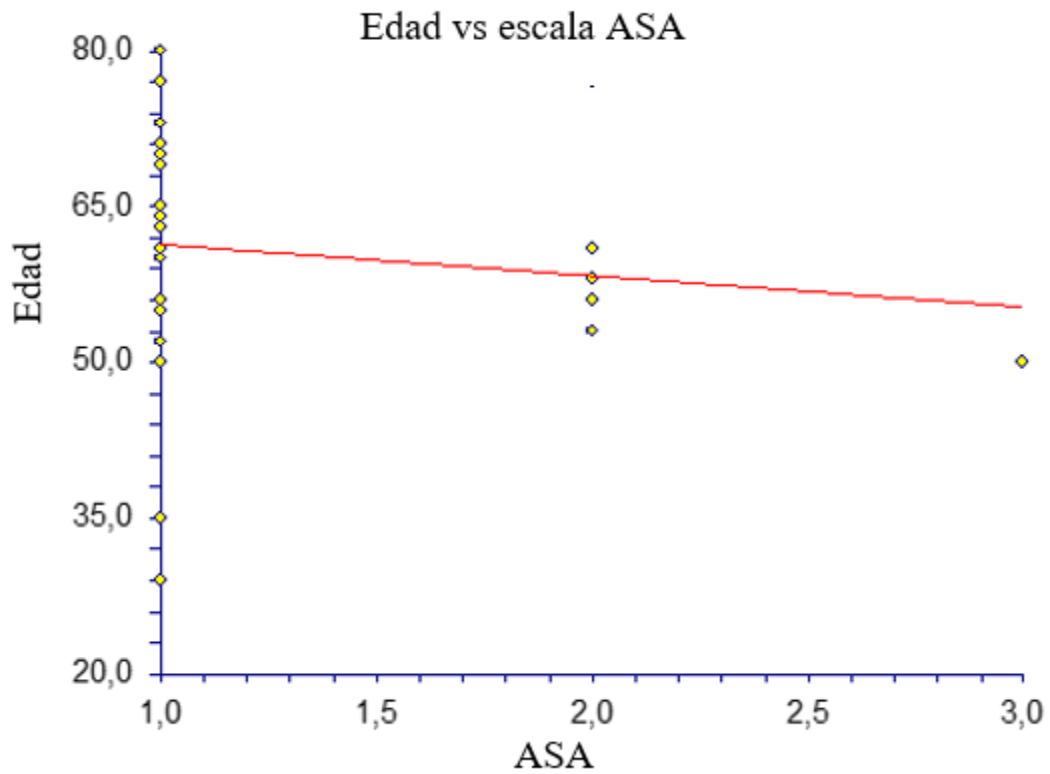


Figura 66. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furchman II de GB.

La figura 67 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente -1.4321, correlación -0.0804, coeficiente de variación 0.1883.

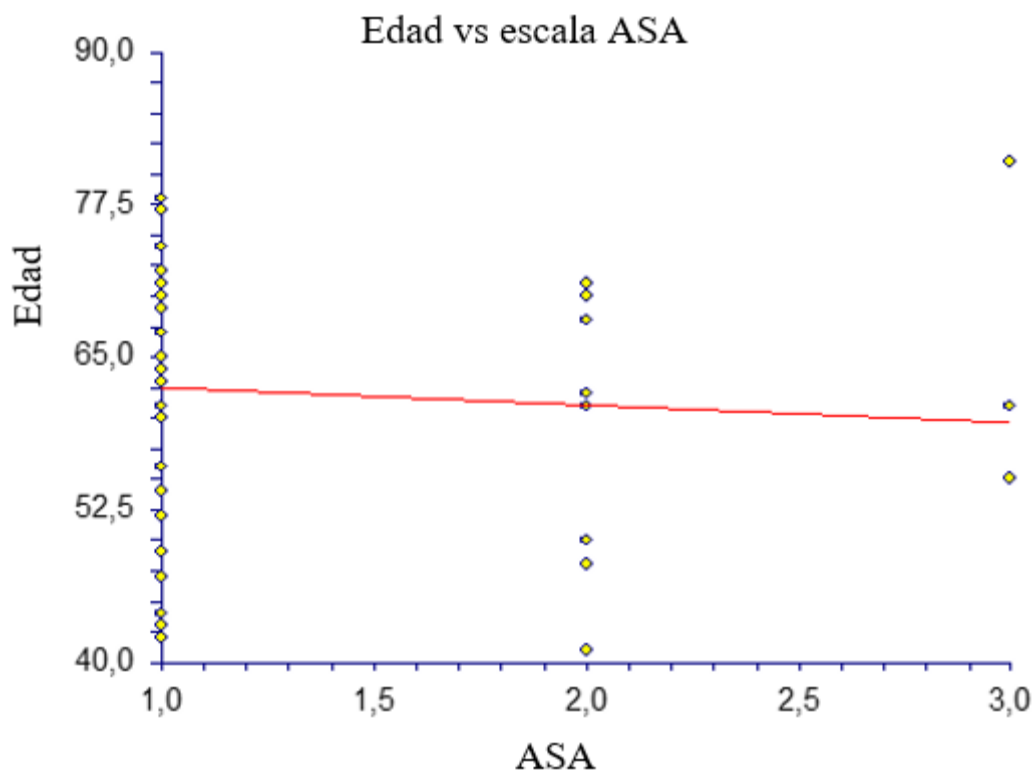


Figura 67. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furchman III de GB.

La figura 68 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente -3.2556, correlación -0.1226, coeficiente de variación 0.2035.

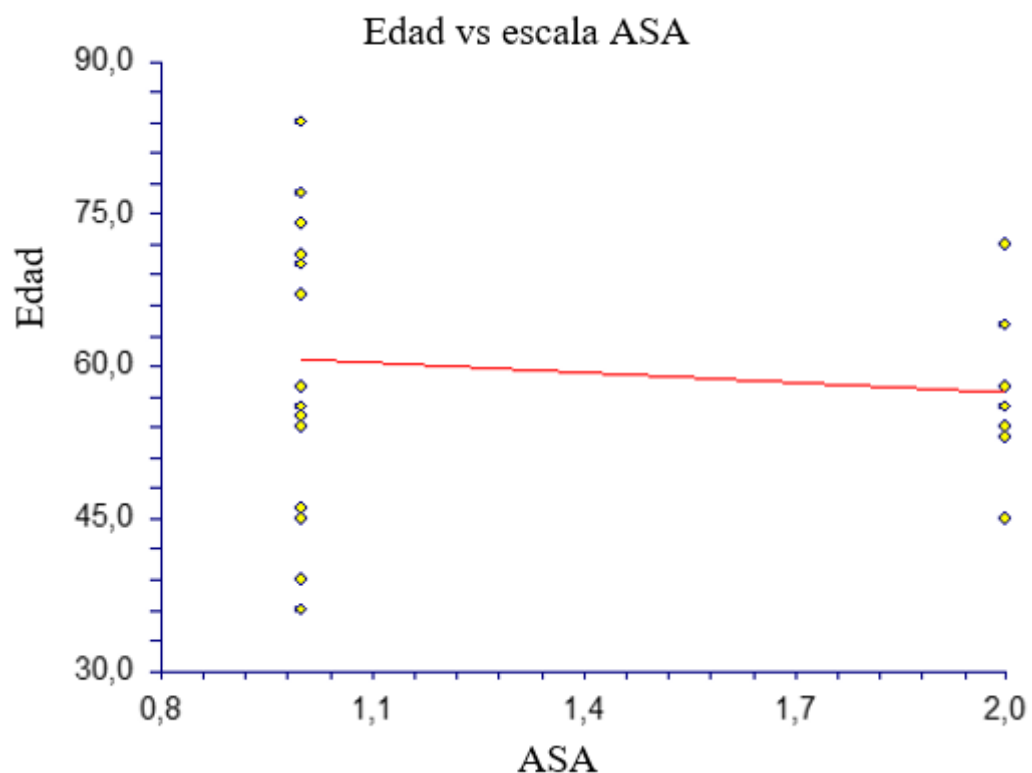


Figura 68. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman IV de GB.

6. Diagnósticos secundarios.

6.01. Diagnósticos secundarios en el grupo general.

La tabla 39 muestra la distribución de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos		
		GA n=582	GB n=224	Total
Hipertensión arterial	2.1.	68	43	111
Cardiopatía isquémica	2.2.	28	13	41

Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	23	19	42
Dislipemia	2.5.1.	17	15	32
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	13	7	20
Fumador	5.2.3.	9	21	30
Exfumador	5.2.4.	24	6	30
Ninguno	8.	453	138	591

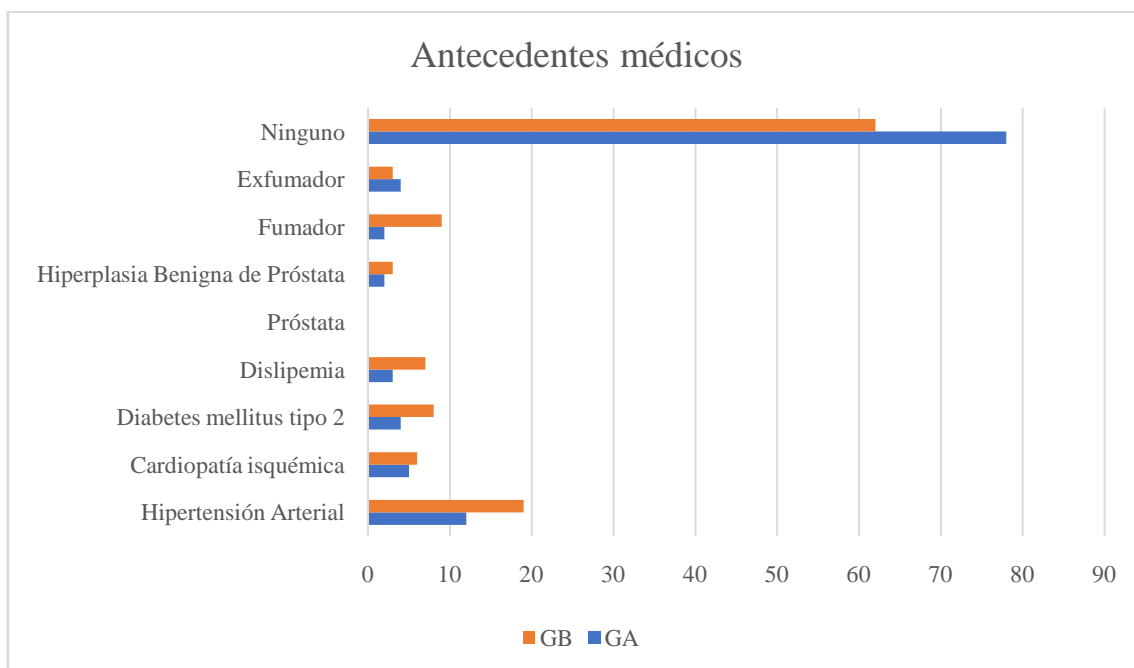
Tabla 39. Distribución de los Diagnósticos secundarios en el grupo general.

La tabla 40 muestra la comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		GA n=582	%	GB n=224	%	P
Hipertensión Arterial	2.1.	68	11,68	43	19,19	0.0084
Cardiopatía isquémica	2.2.	28	4,81	13	5,80	0.5924
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	23	3,95	19	8,48	0.0129
Dislipemia	2.5.1.	17	2,92	15	6,69	0.0246
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	13	2,23	7	3,12	0.4556
Fumador	5.2.3.	9	1,54	21	9,37	0.0001
Exfumador	5.2.4.	24	4,12	6	2,67	0.4096
Ninguno	8.	453	77,83	138	61,60	0.0001

Tabla 40. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre GA y GB.

La figura 69 muestra la distribución de los Diagnósticos secundarios y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.



La figura 69. Distribución de los Diagnósticos secundarios y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

6.02. Diagnósticos secundarios en GB y subgrupos.

La tabla 41 muestra la distribución de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos						
		B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Hipertensión	2.1.	3	7	1	5	6	18	40

arterial								
Cardiopatía isquémica	2.2.	3	0	0	2	1	6	12
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	6	2	0	0	8	16
Dislipemia	2.5.1.	4	4	5	12	9	6	40
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	2	3	1	15	8	4	33
Fumador	5.2.3.	0	6	0	2	0	5	13
Exfumador	5.2.4.	0	2	0	3	0	2	7
Ninguno	8.	14	14	6	27	24	58	143

Tabla 41. Distribución de los Diagnósticos secundarios en GB y subgrupos.

La tabla 42 muestra la comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	3	14,28	7	21,21	0.7230
Cardiopatía isquémica	2.2.	3	14,28	0	0	0.0536
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	6	18,18	0.0710
Dislipemia	2.5.1.	4	19,04	4	12,12	0.6966
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	2	9,52	3	9,09	1.0000

Fumador	5.2.3.	0	0	6	18,18	0.0710
Exfumador	5.2.4.	0	0	2	6,06	0.5157
Ninguno	8.	14	66,66	14	42,42	0.1005
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B1 n=21	%	B3 n=11	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	3	14,28	1	9,09	1.0000
Cardiopatía isquémica	2.2.	3	14,28	0	0	0.5343
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	2	18,18	0.1109
Dislipemia	2.5.1.	4	19,04	5	45,45	0.2134
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	2	9,52	1	9,09	1.0000
Fumador	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	14	66,66	6	54,54	0.7026
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B1 n=21	%	B4 n=42	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	3	14,28	5	11,90	1.0000
Cardiopatía isquémica	2.2.	3	14,28	2	4,76	0.3181
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Dislipemia	2.5.1.	4	19,04	12	28,57	0.5443
Hiperplasia Benigna	2.7.1.	2	9,52	15	35,71	0.0357

de Próstata						
Fumador	5.2.3.	0	0	2	4,76	0.5484
Exfumador	5.2.4.	0	0	3	7,14	0.5447
Ninguno	8.	14	66,66	27	64,28	1.0000
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	3	14,28	6	18,18	1.0000
Cardiopatía isquémica	2.2.	3	14,28	1	3,03	0.2871
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Dislipemia	2.5.1.	4	19,04	9	27,27	0.5359
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	2	9,52	8	24,24	0.2838
Fumador	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	14	66,66	24	72,72	0.7619
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B1 n=21	%	B6 n=84	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	3	14,28	18	21,42	0.5571
Cardiopatía isquémica	2.2.	3	14,28	6	7,14	0.3891
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	8	9,52	0.3527

Dislipemia	2.5.1.	4	19,04	6	7,14	0.2086
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	2	9,52	4	4,76	0.3446
Fumador	5.2.3.	0	0	5	5,95	0.0710
Exfumador	5.2.4.	0	0	2	2,38	1.0000
Ninguno	8.	14	66,66	58	69,04	0.7996

Tabla 42. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 43 muestra la comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	7	21,21	1	9,09	0.6563
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	6	18,18	2	18,18	1.0000
Dislipemia	2.5.1.	4	12,12	5	45,45	0.0305
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	3	9,09	1	9,09	1.0000
Fumador	5.2.3.	6	18,18	0	0	0.3113
Exfumador	5.2.4.	2	6,06	0	0	1.0000
Ninguno	8.	14	42,42	6	54,54	0.5093
Diagnósticos	Codificación	Grupos				

Secundarios						
		B2 n=33	%	B4 n=42	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	7	21,21	5	11,90	0.3476
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	2	4,76	0.5005
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	6	18,18	0	0	0.0055
Dislipemia	2.5.1.	4	12,12	12	28,57	0.0976
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	3	9,09	15	35,71	0.0128
Fumador	5.2.3.	6	18,18	2	4,76	0.1277
Exfumador	5.2.4.	2	6,06	3	7,14	1.0000
Ninguno	8.	14	42,42	27	64,28	0.0669
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	7	21,21	6	18,18	1.0000
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	1	3,03	1.0000
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	6	18,18	0	0	0.0244
Dislipemia	2.5.1.	4	12,12	9	27,27	0.2149
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	3	9,09	8	24,24	0.1850
Fumador	5.2.3.	6	18,18	0	0	0.0244
Exfumador	5.2.4.	2	6,06	0	0	1.0000
Ninguno	8.	14	42,42	24	72,72	0.0242

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B2 n=33	%	B6 n=84	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	7	21,21	18	21,42	1.0000
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	6	7,14	0.1781
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	6	18,18	8	9,52	0.2142
Dislipemia	2.5.1.	4	12,12	6	7,14	0.4743
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	3	9,09	4	4,76	0.4009
Fumador	5.2.3.	6	18,18	5	5,95	0.0720
Exfumador	5.2.4.	2	6,06	2	2,38	1.0000
Ninguno	8.	14	42,42	58	69,04	0.0110

Tabla 43. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 44 muestra la comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B3 n=11	%	B4 n=42	%	P
Hipertensión Arterial	2.1.	1	9,09	5	11,90	1.0000
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	2	4,76	1.0000
Diabetes mellitus	2.3.2.	2	18,18	0	0	0.0399

tipo 2						
Dislipemia	2.5.1.	5	45,45	12	28,57	0.3014
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	1	9,09	15	35,71	0.1415
Fumador	5.2.3.	0	0	2	4,76	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	3	7,14	1.0000
Ninguno	8.	6	54,54	27	64,28	0.7285
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B3 n=11	%	B5 n=33	%	P
Hipertensión Arterial	2.1.	1	9,09	6	18,18	0.6594
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	1	3,03	1.0000
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	2	18,18	0	0	0.0581
Dislipemia	2.5.1.	5	45,45	9	27,27	0.2867
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	1	9,09	8	24,24	0.4108
Fumador	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	6	54,54	24	72,72	0.2867
Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	1	9,09	18	21,42	0.4540
Cardiopatía	2.2.	0	0	6	7,14	1.0000

isquémica						
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	2	18,18	8	9,52	0.3260
Dislipemia	2.5.1.	5	45,45	6	7,14	0.0032
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	1	9,09	4	4,76	0.4672
Fumador	5.2.3.	0	0	5	5,95	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	2	2,38	1.0000
Ninguno	8.	6	54,54	58	69,04	0.3309

Tabla 44. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 45 muestra la comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	5	11,90	6	18,18	0.5204
Cardiopatía isquémica	2.2.	2	4,76	1	3,03	1.0000
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Dislipemia	2.5.1.	12	28,57	9	27,27	1.0000
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	15	35,71	8	24,24	0.3226
Fumador	5.2.3.	2	4,76	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	3	7,14	0	0	1.0000
Ninguno	8.	27	64,28	24	72,72	0.4664

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	5	11,90	18	21,42	0.2286
Cardiopatía isquémica	2.2.	2	4,76	6	7,14	0.7134
Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	8	9,52	0.0512
Dislipemia	2.5.1.	12	28,57	6	7,14	0.0029
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	15	35,71	4	4,76	0.0001
Fumador	5.2.3.	2	4,76	5	5,95	1.0000
Exfumador	5.2.4.	3	7,14	2	2,38	1.0000
Ninguno	8.	27	64,28	58	69,04	0.6873

Tabla 45. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B4 con B5, B6.

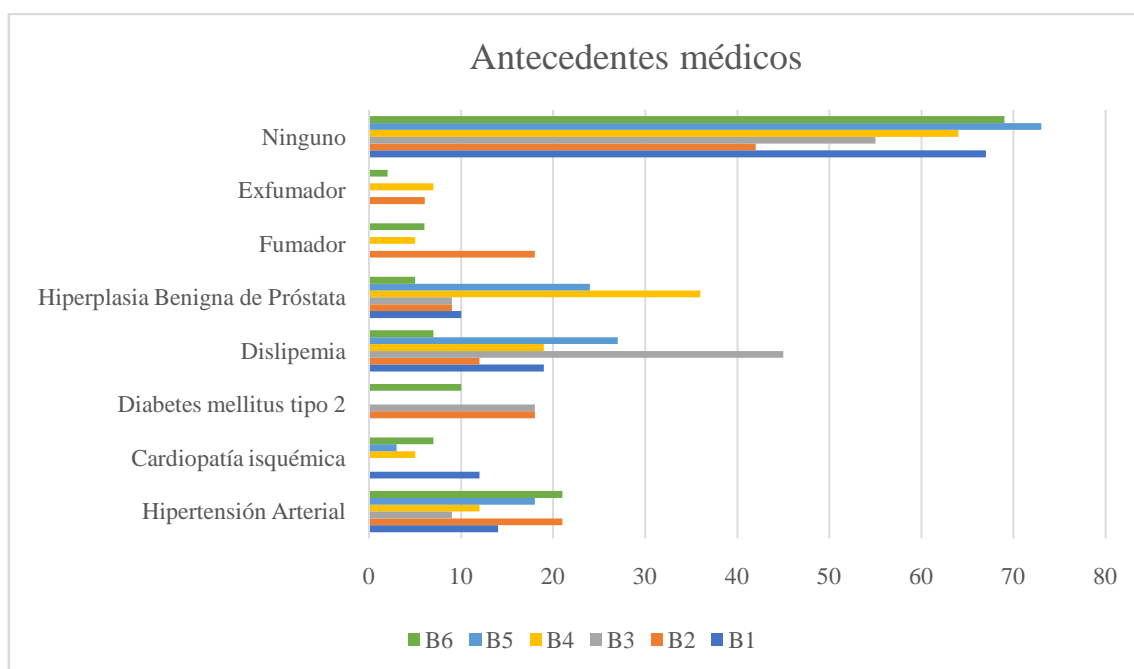
La tabla 46 muestra la comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Diagnósticos Secundarios	Codificación	Grupos				
		B5 n=33	%	B6 n=84	%	p
Hipertensión Arterial	2.1.	6	18,18	18	21,42	0.8027
Cardiopatía isquémica	2.2.	1	3,03	6	7,14	0.0130

Diabetes mellitus tipo 2	2.3.2.	0	0	8	9,52	0.1033
Dislipemia	2.5.1.	9	27,27	6	7,14	0.0115
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	8	24,24	4	4,76	0.0040
Fumador	5.2.3.	0	0	5	5,95	0.3197
Exfumador	5.2.4.	0	0	2	2,38	1.0000
Ninguno	8.	24	72,72	58	69,04	0.8236

Tabla 46. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B5 con B6.

La figura 70 muestra la distribución de los Diagnósticos secundarios y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 70. Distribución de los Diagnósticos secundarios y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

7. Antecedentes quirúrgicos.

7.01. Antecedentes quirúrgicos en el grupo general y subgrupos GA y GB.

La tabla 47 muestra la distribución de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS		
		GA n=582	GB n=224	Total
Abdominal	3.1.	45	25	70
Pelviano	3.3.	35	11	46
Cardiovascular	3.8.	4	2	6
RTU	3.9.	12	2	14
Ninguno	8.	496	187	683

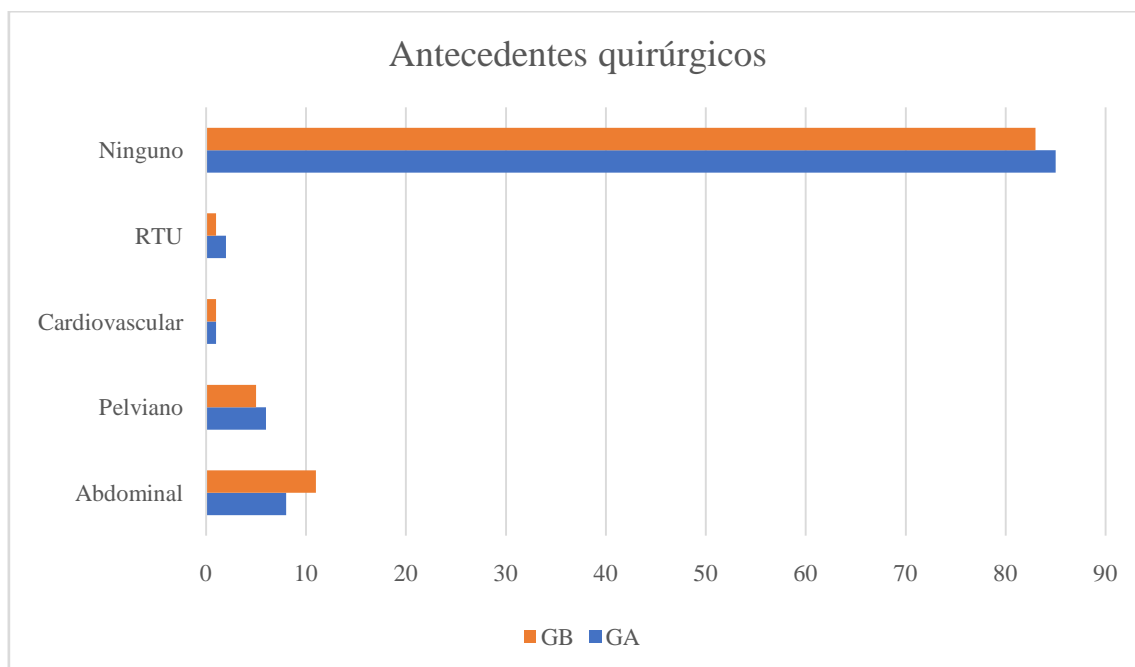
Tabla 47. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos en el grupo general.

La tabla 48 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				P
		GA n=582	%	GB n=224	%	
Abdominal	3.1.	45	7,73	25	11,16	0.1261
Pelviano	3.3.	35	6,01	11	4,91	0.6143
Cardiovascular	3.8.	4	1	2	1	0.6722
RTU	3.9.	12	2,06	2	1	0.3710
Ninguno	8.	496	85,22	187	83,48	0.5847

Tabla 48. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre GA y GB.

La figura 71 muestra la distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.



La figura 71. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

7.02. Antecedentes quirúrgicos en el GB y subgrupos.

La tabla 49 muestra la distribución de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS						
		B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Abdominal	3.1.	1	3	2	6	4	12	28
Pelviano	3.3.	2	2	1	3	2	8	18
RTU	3.9.	3	8	3	12	2	22	50

Ninguno	8.	18	25	6	21	25	33	128
---------	----	----	----	---	----	----	----	-----

Tabla 49. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos en el GB y subgrupos.

La tabla 50 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B2 n=33	%	P
Abdominal	3.1.	1	4,76	3	9,09	1.0000
Pelviano	3.3.	2	9,52	2	6,06	0.6377
RTU	3.9.	3	14,28	8	24,24	0.3897
Ninguno	8.	18	85,71	25	75,75	0.4974
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B3 n=11	%	P
Abdominal	3.1.	1	4,76	2	18,18	0.2661
Pelviano	3.3.	2	9,52	1	9,09	1.0000
RTU	3.9.	3	14,28	3	27,27	
Ninguno	8.	18	85,71	6	54,54	0.0066
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B4 n=42	%	P
Abdominal	3.1.	1	4,76	6	14,28	0.4081
Pelviano	3.3.	2	9,52	3	7,14	1.0000
RTU	3.9.	3	14,28	12	28,57	0.3470
Ninguno	8.	18	85,71	21	50	0.0066
Antecedentes	Codificación	GRUPOS				

Quirúrgicos						
		B1 n=21	%	B5 n=33	%	P
Abdominal	3.1.	1	4,76	4	12,12	0.6377
Pelviano	3.3.	2	9,52	2	6,06	0.6377
RTU	3.9.	3	14,28	2	6,06	0.3660
Ninguno	8.	18	85,71	25	75,75	0.4974
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B6 n=84	%	P
Abdominal	3.1.	1	4,76	12	14,28	0.4576
Pelviano	3.3.	2	9,52	8	9,52	1.0000
RTU	3.9.	3	14,28	22	26,19	0.3907
Ninguno	8.	18	85,71	33	39,28	0.0002

Tabla 50 . Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 51 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B3 n=11	%	P
Abdominal	3.1.	3	9,09	2	18,18	0.6377
Pelviano	3.3.	2	6,06	1	9,09	1.0000
RTU	3.9.	8	24,24	3	27,27	1.0000
Ninguno	8.	25	75,75	6	54,54	0.2556
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B4 n=42	%	P

Abdominal	3.1.	3	9,09	6	14,28	1.0000
Pelviano	3.3.	2	6,06	3	7,14	1.0000
RTU	3.9.	8	24,24	12	28,57	1.0000
Ninguno	8.	25	75,75	21	50	0.0318
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B5 n=33	%	P
Abdominal	3.1.	3	9,09	4	12,12	1.0000
Pelviano	3.3.	2	6,06	2	6,06	1.0000
RTU	3.9.	8	24,24	2	6,06	0.0824
Ninguno	8.	25	75,75	25	75,75	1.0000
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B6 n=84	%	P
Abdominal	3.1.	3	9,09	12	14,28	0.7307
Pelviano	3.3.	2	6,06	8	9,52	1.0000
RTU	3.9.	8	24,24	22	26,19	1.0000
Ninguno	8.	25	75,75	33	39,28	0.0004

Tabla 51. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 52 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B3 n=11	%	B4 n=42	%	P
Abdominal	3.1.	2	18,18	6	14,28	0.6652
Pelviano	3.3.	1	9,09	3	7,14	1.0000

RTU	3.9.	3	27,27	12	28,57	1.0000
Ninguno	8.	6	54,54	21	50	1.0000
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B3 n=11	%	B5 n=33	%	P
Abdominal	3.1.	2	18,18	4	12,12	0.6302
Pelviano	3.3.	1	9,09	2	6,06	1.0000
RTU	3.9.	3	27,27	2	6,06	0.0907
Ninguno	8.	6	54,54	25	75,75	0.2556
Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B3 n=11	%	B6 n=84	%	P
Abdominal	3.1.	2	18,18	12	14,28	0.6632
Pelviano	3.3.	1	9,09	8	9,52	1.0000
RTU	3.9.	3	27,27	22	26,19	1.0000
Ninguno	8.	6	54,54	33	39,28	0.3500

Tabla 52. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 53 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B4 n=42	%	B5 n=33	%	P
Abdominal	3.1.	6	14,28	4	12,12	1.0000
Pelviano	3.3.	3	7,14	2	6,06	1.0000
RTU	3.9.	12	28,57	2	6,06	0.0166
Ninguno	8.	21	50	25	75,75	0.0318

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B4 n=42	%	B6 n=84	%	P
Abdominal	3.1.	6	14,28	12	14,28	1.0000
Pelviano	3.3.	3	7,14	8	9,52	0.7505
RTU	3.9.	12	28,57	22	26,19	0.8326
Ninguno	8.	21	50	33	39,28	0.0001

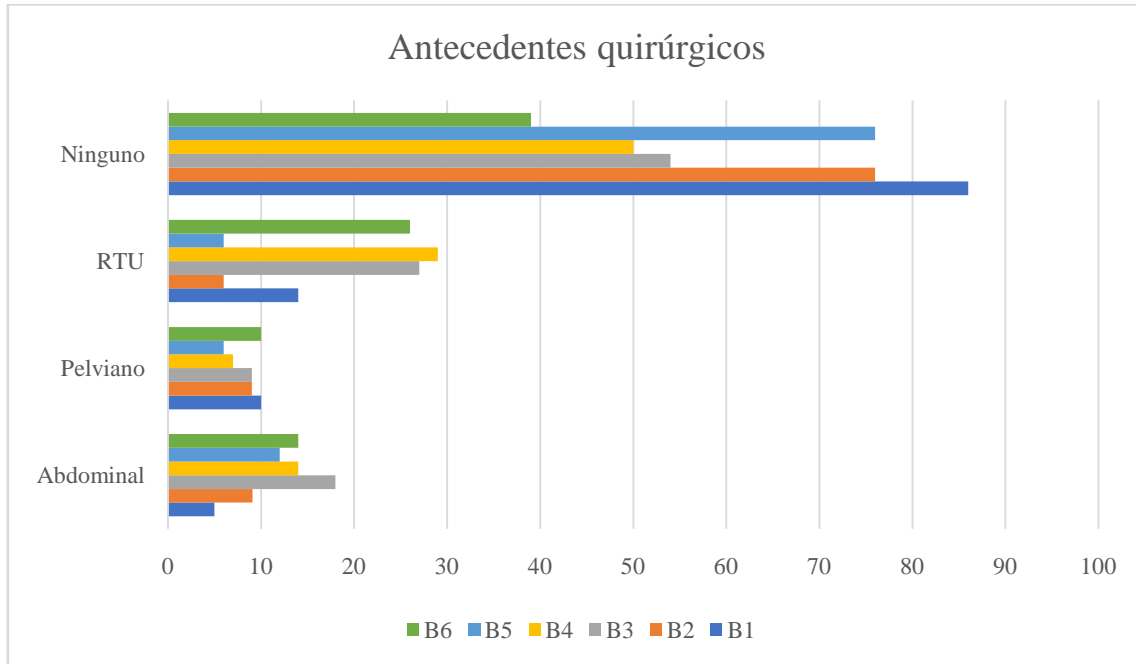
Tabla 53. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B4 con B5, B6.

La tabla 54 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Antecedentes Quirúrgicos	Codificación	GRUPOS				
		B5 n=33	%	B6 n=84	%	P
Abdominal	3.1.	4	12,12	12	14,28	1.0000
Pelviano	3.3.	2	6,06	8	9,52	1.0000
RTU	3.9.	2	6,06	22	26,19	0.7229
Ninguno	8.	25	75,75	33	39,28	0.0004

Tabla 54. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B5 con B6.

La figura 72 muestra la distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 72. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

8. Tratamientos concomitantes.

8.01. Tratamientos concomitantes en el grupo general y subgrupos GA y GB.

La tabla 55 muestra la distribución de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS		
		GA n=582	GB n=224	Total
Diabetes	4.1.			
Metformina	4.1.1.	11	5	16
Insulina	4.1.3.	1	1	2
Hipolipemiente	4.4.	12	6	18
HTA	4.5.			0

ARA 2	4.5.1.	11	1	12
Diuretico	4.5.2.	15	5	20
IECA	4.5.3.	21	13	34
Betabloqueante	4.5.4.	14	7	21
Calcioantagonista	4.5.5.	7	5	12
Protector gastrico	4.7.			0
Omeprazol	4.7.2.	22	21	43
Adiro	4.18.	8	2	10
Enoxaparina sódica/warfarina.	4.19.	21	10	31
Ninguno	8.	498	166	664

Tabla 55. Distribución de los Tratamientos concomitantes en el grupo general.

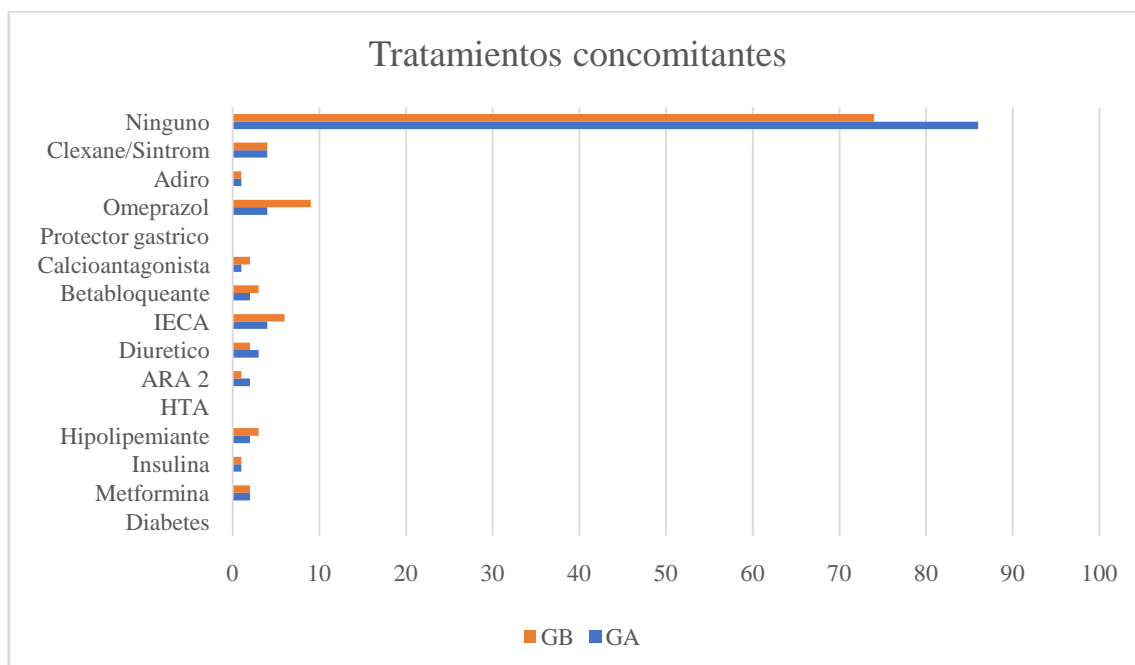
La tabla 56 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes GA y GB.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		GA n=582	%	GB n=224	%	P
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	11	1,89	5	2,23	0.2169
Insulina	4.1.3.	1	0,17	1	0,44	1.0000
Hipolipemiente	4.4.	12	2	6	2,67	0.2458
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	11	1,89	1	0,44	0.0069
Diuretico	4.5.2.	15	2,57	5	2,23	0.0680
IECA	4.5.3.	21	4,12	13	5,80	0.3000

Betabloqueante	4.5.4.	14	2,40	7	3,12	0.7769
Calcioantagonista	4.5.5.	7	1,20	5	2,23	0.8771
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	22	3,78	21	9,37	0.8771
Adiro	4.18.	8	1,37	2	0,89	0.1126
Enoxaparina sódica/Warfarina	4.19.	21	4,12	10	4,46	0.1014
Ninguno	8.	498	85,56	166	74,10	0.0001

Tabla 56. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre GA y GB.

La figura 73 muestra la distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.



La figura 73. muestra la distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

8.02. Tratamientos concomitantes en GB y subgrupos.

La tabla 57 muestra la distribución de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS						
		B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Diabetes	4.1.							
Metformina	4.1.1.	0	6	2	0	0	8	16
Hipolipemiente	4.4.	4	4	5	12	9	6	40
HTA	4.5.							0
IECA	4.5.3.	0	2	0	5	4	12	23
Betabloqueante	4.5.4.	4	1	1	0	2	8	16
Protector gastrico	4.7.							0
Omeprazol	4.7.2.	1	6	1	15	8	4	35
Ninguno	8.	12	20	6	10	16	66	130

Tabla 57. Distribución de los Tratamientos concomitantes en GB y subgrupos.

La tabla 58 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	6	18,18	0.0710
Hipolipemiente	4.4.	4	19,04	4	12,12	0.6966

HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	2	6,06	0.5157
Betabloqueante	4.5.4.	4	19,04	1	3,03	0.0689
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	4,76	6	18,18	0.2269
Ninguno	8.	12	57,14	20	60,60	1.0000
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B3 n=11	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	2	18,18	0.1109
Hipolipemiente	4.4.	4	19,04	5	45,45	0.2134
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Betabloqueante	4.5.4.	4	19,04	1	9,09	0.6367
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	4,76	1	9,09	1.0000
Ninguno	8.	12	57,14	6	54,54	1.0000
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B4 n=42	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Hipolipemiente	4.4.	4	19,04	12	28,57	0.5443
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	5	11,90	0.1597
Betabloqueante	4.5.4.	4	19,04	0	0	0.0100
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	4,76	15	35,71	0.0121

Ninguno	8.	12	57,14	10	23,80	0.0825
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Hipolipemiente	4.4.	4	19,04	9	27,27	0.5359
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	4	12,12	0.1483
Betabloqueante	4.5.4.	4	19,04	2	6,06	0.1933
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	4,76	8	24,24	0.0749
Ninguno	8.	12	57,14	16	48,48	0.5859
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B1 n=21	%	B6 n=84	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	8	9,52	0.3527
Hipolipemiente	4.4.	4	19,04	6	7,14	0.1101
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	12	14,28	0.1185
Betabloqueante	4.5.4.	4	19,04	8	9,52	0.2522
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	4,76	4	4,76	1.0000
Ninguno	8.	12	57,14	66	78,57	0.0545

Tabla 58. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 59 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	6	18,18	2	18,18	1.0000
Hipolipemiente	4.4.	4	12,12	5	45,45	0.0305
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	2	6,06	0	0	1.0000
Betabloqueante	4.5.4.	1	3,03	1	9,09	1.0000
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	6	18,18	1	9,09	0.6594
Ninguno	8.	20	60,60	6	54,54	0.7375
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B4 n=42	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	6	18,18	0	0	0.0055
Hipolipemiente	4.4.	4	12,12	12	28,57	0.0976
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	2	6,06	5	11,90	0.4556
Betabloqueante	4.5.4.	1	3,03	0	0	0.4400
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	6	18,18	15	35,71	0.1225
Ninguno	8.	20	60,60	10	23,80	0.0019
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
Diabetes	4.1.					

Metformina	4.1.1.	6	18,18	0	0	0.0244
Hipolipemiente	4.4.	4	12,12	9	27,27	0.2149
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	2	6,06	4	12,12	0.6724
Betabloqueante	4.5.4.	1	3,03	2	6,06	1.0000
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	6	18,18	8	24,24	0.7642
Ninguno	8.	20	60,60	16	48,48	0.4586
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B2 n=33	%	B6 n=84	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	6	18,18	8	9,52	0.2142
Hipolipemiente	4.4.	4	12,12	6	7,14	0.4649
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	2	6,06	12	14,28	0.3439
Betabloqueante	4.5.4.	1	3,03	8	9,52	0.4419
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	6	18,18	4	4,76	0.0291
Ninguno	8.	20	60,60	66	78,57	0.0627

Tabla 59. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 60 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
Diabetes	4.1.					

Metformina	4.1.1.	2	18,18	0	0	0.0399
Hipolipemiente	4.4.	5	45,45	12	28,57	0.3014
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	5	11,90	0.5710
Betabloqueante	4.5.4.	1	9,09	0	0	0.2075
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	9,09	15	35,71	0.1415
Ninguno	8.	6	54,54	10	23,80	0.0683
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B3 n=11	%	B5 n=33	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	2	18,18	0	0	0.0581
Hipolipemiente	4.4.	5	45,45	9	27,27	0.2867
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	4	12,12	0.5579
Betabloqueante	4.5.4.	1	9,09	2	6,06	1.0000
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	1	9,09	8	24,24	0.4108
Ninguno	8.	6	54,54	16	48,48	1.0000
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	2	18,18	8	9,52	0.3260
Hipolipemiente	4.4.	5	45,45	6	7,14	0.0026
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	0	0	12	14,28	0.3484
Betabloqueante	4.5.4.	1	9,09	8	9,52	
Protector gastrico	4.7.					

Omeprazol	4.7.2.	1	9,09	4	4,76	0.4672
Ninguno	8.	6	54,54	66	78,57	0.1278

Tabla 60. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 61 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Hipolipemiente	4.4.	12	28,57	9	27,27	1.0000
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	5	11,90	4	12,12	1.0000
Betabloqueante	4.5.4.	0	0	2	6,06	
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	15	35,71	8	24,24	0.1903
Ninguno	8.	10	23,80	16	48,48	0.0307
Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	8	9,52	0.3260
Hipolipemiente	4.4.	12	28,57	6	7,14	0.0023
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	5	11,90	12	14,28	0.7891
Betabloqueante	4.5.4.	0	0	8	9,52	0.0512

Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	15	35,71	4	4,76	0.0001
Ninguno	8.	10	23,80	66	78,57	0.0001

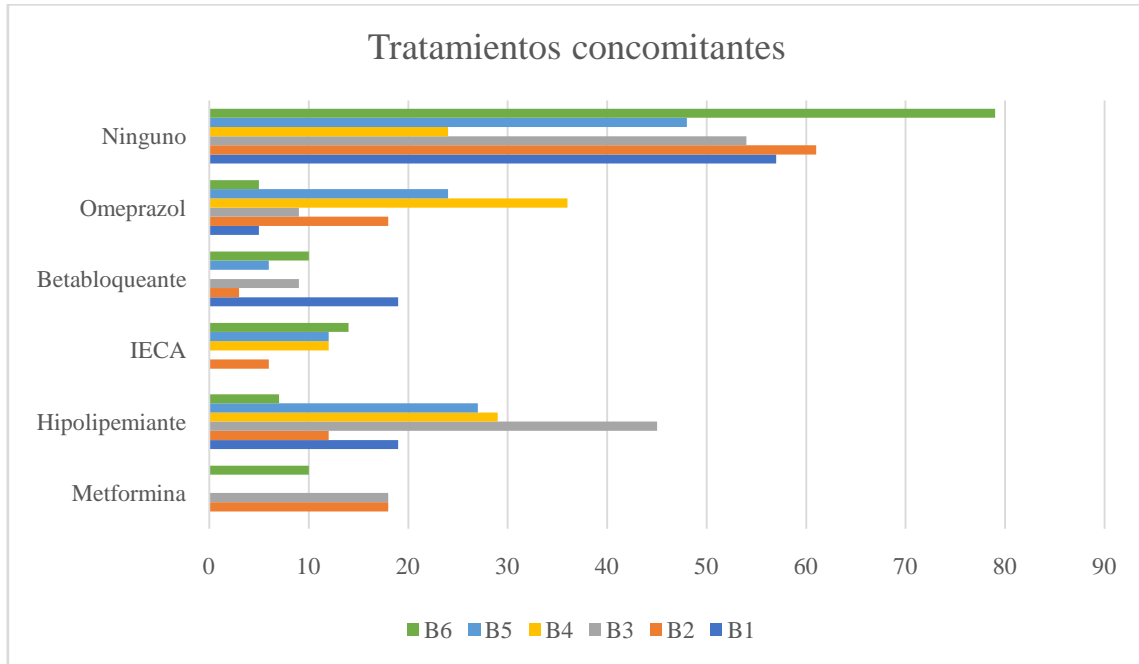
Tabla 61. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

La tabla 62 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamientos Concomitantes	Codificación	GRUPOS				
		B5 n=33	%	B6 n=84	%	p
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	8	9,52	0.1033
Hipolipemiente	4.4.	9	27,27	6	7,14	0.0107
HTA	4.5.					
IECA	4.5.3.	4	12,12	12	14,28	1.0000
Betabloqueante	4.5.4.	2	6,06	8	9,52	0.7229
Protector gastrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	8	24,24	4	4,76	0.0040
Ninguno	8.	16	48,48	66	78,57	0.0030

Tabla 62. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B5 con B6.

La figura 74 muestra la distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 74. muestra la distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

9.Síntomas de inicio.

9.01. Síntomas de inicio en el grupo general.

La tabla 63 muestra la distribución de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y de los subgrupos GA y GB.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS		
	GA n=582	GB n=224	Total
Asintomático Incidental Si=1	272	109	381
Asintomático Incidental No=2	310	115	425

Hematuria Si=1	151	59	210
Hematuria No=2	431	165	596
Dolor Si=1	416	106	522
Dolor No=2	166	118	284
Masa Si=1	494	161	655
Masa No=2	88	63	151
Síntomas de metástasis u otros Si=1	70	30	100
Síntomas de metástasis u otros No=2	512	194	706

Tabla 63. Distribución de los síntomas de inicio en el grupo general.

La tabla 64 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	GA n=582	%	GB n=224	%	p
Asintomático Incidental Si=1	272	46,73	109	48,66	0.6372
Asintomático Incidental No=2	310	53,26	115	51,33	0.6372
Hematuria Si=1	151	25,94	59	26,33	0.9287
Hematuria	431	74,05	165	73,66	0.9287

No=2					
Dolor Si=1	416	71,47	106	47,32	0.0027
Dolor No=2	166	28,52	118	52,67	0.0027
Masa Si=1	494	84,87	161	71,87	0.0001
Masa No=2	88	15,12	63	28,12	0.0001
Síntomas de metástasis u otros Si=1	70	12,02	30	13,39	0.6335
Síntomas de metástasis u otros No=2	512	87,97	194	86,60	0.6335

Tabla 64. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre GA y GB.

La figura 75 muestra la distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

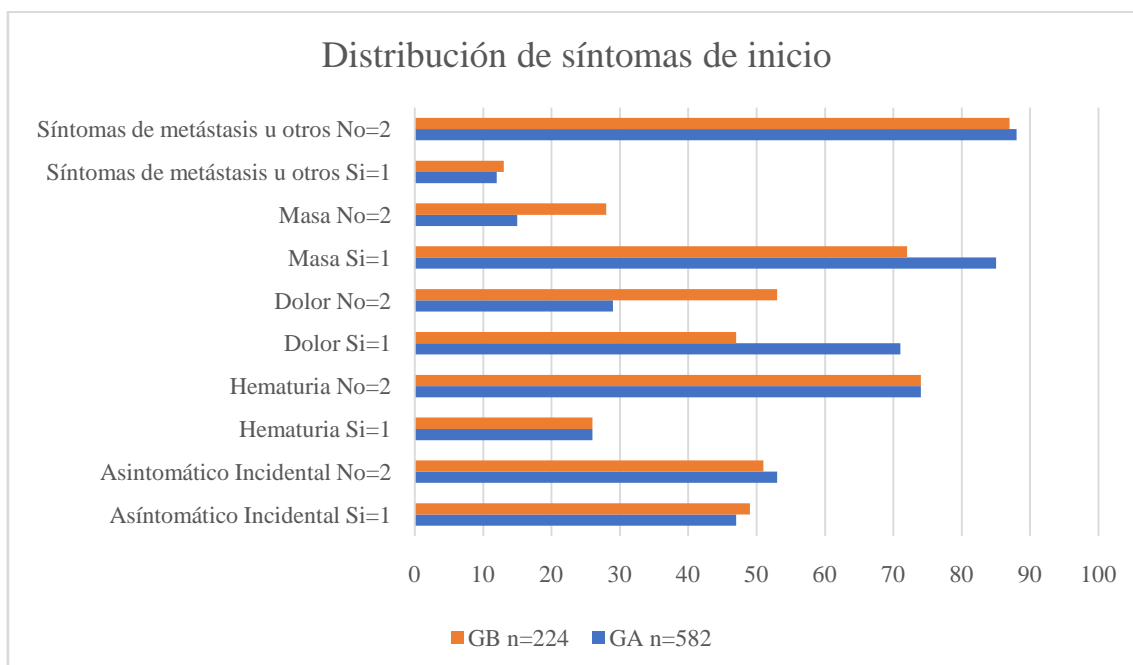


Figura 75. Distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

9.02.Síntomas de inicio en GB y subgrupos.

La tabla 65 muestra la distribución de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Asintomático Incidental Si=1	12	15	5	18	14	45	109
Asintomático Incidental No=2	9	18	6	24	19	39	115
Hematuria Si=1	1	12	5	11	14	16	59
Hematuria No=2	20	21	6	31	19	68	165
Dolor Si=1	5	16	5	24	18	38	106
Dolor No=2	16	17	6	18	15	46	118
Masa Si=1	7	22	6	31	24	71	161
Masa No=2	14	11	5	11	9	13	63
Síntomas de metástasis u otros Si=1	2	0	0	0	0	0	2
Síntomas de metástasis u otros No=2	19	33	11	42	33	84	222

Tabla 65. Distribución de los síntomas de inicio en GB y subgrupos.

La tabla 66 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Síntomas de inicio	Grupos				
	B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
Asintomático					
Incidental Si=1	12	57.14	15	45,45	0.5772
Asintomático					
Incidental No=2	9	42.85	18	54,54	0.5772
Hematuria Si=1	1	4.76	12	36,36	0.0092
Hematuria No=2	20	95.23	21	63,63	0.0092
Dolor Si=1	5	23.80	16	48,48	0.0904
Dolor No=2	16	76.19	17	51,51	0.0904
Masa Si=1	7	33.33	22	66,66	0.0252
Masa No=2	14	66.66	11	33,33	0.0252
Síntomas de metástasis u otros Si=1	2	9.52	0	0	0.1468
Síntomas de metástasis u otros No=2	19	90.47	33	100	0.1468
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B3 n=11	%	p
Asintomático	12	57.14	5	45,45	0.7120

Incidental Si=1					
Asintomático Incidental No=2	9	42.85	6	54,54	0.7120
Hematuria Si=1	1	4.76	5	45,45	0.0112
Hematuria No=2	20	95.23	6	54,54	0.0112
Dolor Si=1	5	23.80	5	45,45	0.2515
Dolor No=2	16	76.19	6	54,54	0.2515
Masa Si=1	7	33.33	6	54,54	0.2826
Masa No=2	14	66.66	5	45,45	0.2826
Síntomas de metástasis u otros Si=1	2	9.52	0	0	0.5343
Síntomas de metástasis u otros No=2	19	90.47	11	100	0.5343
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	p
Asintomático Incidental Si=1	12	57.14	18	42,85	0.3011
Asintomático Incidental No=2	9	42.85	24	57,14	0.3011
Hematuria Si=1	1	4.76	11	26,19	0.0478
Hematuria	20	95.23	31	73,80	0.0478

No=2					
Dolor Si=1	5	23.80	24	57,14	0.0164
Dolor No=2	16	76.19	18	42,85	0.0164
Masa Si=1	7	33.33	31	73,80	0.0028
Masa No=2	14	66.66	11	26,19	0.0028
Síntomas de metástasis u otros Si=1	2	9.52	0	0	0.1075
Síntomas de metástasis u otros No=2	19	90.47	42	100	0.1075
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
Asintomático Incidental Si=1	12	57.14	14	42,42	0.4033
Asintomático Incidental No=2	9	42.85	19	57,57	0.4033
Hematuria Si=1	1	4.76	14	42,42	0.0040
Hematuria No=2	20	95.23	19	57,57	0.0040
Dolor Si=1	5	23.80	18	54,54	0.0470
Dolor No=2	16	76.19	15	45,45	0.0470
Masa Si=1	7	33.33	24	72,72	0.0057
Masa No=2	14	66.66	9	27,27	0.0057
Síntomas de metástasis u otros Si=1	2	9.52	0	0	0.1468

Síntomas de metástasis u otros No=2	19	90.47	33	100	0.1468
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	p
Asintomático Incidental Si=1	12	57.14	45	53,57	0.8110
Asintomático Incidental No=2	9	42.85	39	46,42	0.8110
Hematuria Si=1	1	4.76	16	19,04	0.1840
Hematuria No=2	20	95.23	68	80,95	0.1840
Dolor Si=1	5	23.80	38	45,23	0.0869
Dolor No=2	16	76.19	46	54,76	0.0869
Masa Si=1	7	33.33	71	84,52	0.0001
Masa No=2	14	66.66	13	15,47	0.0001
Síntomas de metástasis u otros Si=1	2	9.52	0	0	0.0385
Síntomas de metástasis u otros No=2	19	90.47	84	100	0.0385

Tabla 66. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 67 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
Asintomático Incidental Si=1	15	45,45	5	45,45	1.0000
Asintomático Incidental No=2	18	54,54	6	54,54	1.0000
Hematuria Si=1	12	36,36	5	45,45	0.7244
Hematuria No=2	21	63,63	6	54,54	0.7244
Dolor Si=1	16	48,48	5	45,45	1.0000
Dolor No=2	17	51,51	6	54,54	1.0000
Masa Si=1	22	66,66	6	54,54	0.4921
Masa No=2	11	33,33	5	45,45	0.4921
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	33	100	11	100	1.0000
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	p
Asintomático Incidental Si=1	15	45,45	18	42,85	1.0000
Asintomático Incidental	18	54,54	24	57,14	1.0000

No=2					
Hematuria Si=1	12	36,36	11	26,19	0.4502
Hematuria No=2	21	63,63	31	73,80	0.4502
Dolor Si=1	16	48,48	24	57,14	0.4920
Dolor No=2	17	51,51	18	42,85	0.4920
Masa Si=1	22	66,66	31	73,80	0.6111
Masa No=2	11	33,33	11	26,19	0.6111
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	33	100	42	100	1.0000
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
Asintomático Incidental Si=1	15	45,45	14	42,42	1.0000
Asintomático Incidental No=2	18	54,54	19	57,57	1.0000
Hematuria Si=1	12	36,36	14	42,42	0.8014
Hematuria No=2	21	63,63	19	57,57	0.8014
Dolor Si=1	16	48,48	18	54,54	0.8057
Dolor No=2	17	51,51	15	45,45	0.8057
Masa Si=1	22	66,66	24	72,72	0.7893

Masa No=2	11	33,33	9	27,27	0.7893
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	33	100	33	100	1.0000
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	p
Asintomático			45		
Incidental Si=1	15	45,45		53,57	1.0000
Asintomático			39		
Incidental No=2	18	54,54		46,42	1.0000
Hematuria Si=1	12	36,36	16	19,04	0.0571
Hematuria No=2	21	63,63	68	80,95	0.0571
Dolor Si=1	16	48,48	38	45,23	0.8376
Dolor No=2	17	51,51	46	54,76	0.8376
Masa Si=1	22	66,66	71	84,52	0.0421
Masa No=2	11	33,33	13	15,47	0.0421
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	33	100	84	100	1.0000

Tabla 67. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 68 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
Asintomático	5		18		
Incidental					
Si=1		45,45		42,85	1.0000
Asintomático	6		24		
Incidental					
No=2		54,54		57,14	1.0000
Hematuria	5		11		
Si=1		45,45		26,19	0.2747
Hematuria	6		31		
No=2		54,54		73,80	0.2747
Dolor Si=1	5	45,45	24	57,14	0.5175
Dolor No=2	6	54,54	18	42,85	0.5175
Masa Si=1	6	54,54	31	73,80	0.2747
Masa No=2	5	45,45	11	26,19	0.2747
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0		0		
		0		0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	11		42		
		100		100	1.0000
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				

	B3 n=11	%	B5 n=33	%	p
Asintomático Incidental Si=1	5	45,45	14	42,42	1.0000
Asintomático Incidental No=2	6	54,54	19	57,57	1.0000
Hematuria Si=1	5	45,45	14	42,42	1.0000
Hematuria No=2	6	54,54	19	57,57	1.0000
Dolor Si=1	5	45,45	18	54,54	0.7322
Dolor No=2	6	54,54	15	45,45	0.7322
Masa Si=1	6	54,54	24	72,72	0.2867
Masa No=2	5	45,45	9	27,27	0.2867
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	11	100	33	100	1.0000
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
Asintomático Incidental Si=1	5	45,45	45	53,57	0.7514
Asintomático Incidental No=2	6	54,54	39	46,42	0.7514
Hematuria	5	45,45	16	19,04	0.0614

Si=1					
Hematuria No=2	6	54,54	68	80,95	0.0614
Dolor Si=1	5	45,45	38	45,23	1.0000
Dolor No=2	6	54,54	46	54,76	1.0000
Masa Si=1	6	54,54	71	84,52	0.0313
Masa No=2	5	45,45	13	15,47	0.0313
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	11	100	84	100	1.0000

Tabla 68. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 69 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	P
Asintomático Incidental Si=1	18	42,85	14	42,42	1.0000
Asintomático Incidental No=2	24	57,14	19	57,57	1.0000
Hematuria Si=1	11	26,19	14	42,42	0.1497

Hematuria No=2	31	73,80	19	57,57	0.1497
Dolor Si=1	24	57,14	18	54,54	1.0000
Dolor No=2	18	42,85	15	45,45	1.0000
Masa Si=1	31	73,80	24	72,72	1.0000
Masa No=2	11	26,19	9	27,27	1.0000
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000
Síntomas de metástasis u otros No=2	42	100	33	100	1.0000
SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
Asintomático Incidental Si=1	18	42,85	45	53,57	0.3448
Asintomático Incidental No=2	24	57,14	39	46,42	0.3448
Hematuria Si=1	11	26,19	16	19,04	0.3662
Hematuria No=2	31	73,80	68	80,95	0.3662
Dolor Si=1	24	57,14	38	45,23	0.2576
Dolor No=2	18	42,85	46	54,76	0.2576
Masa Si=1	31	73,80	71	84,52	1.0000
Masa No=2	11	26,19	13	15,47	1.0000
Síntomas de metástasis u	0	0	0	0	1.0000

otros Si=1					
Síntomas de metástasis u otros No=2	42		84		
		100		100	1.0000

Tabla 69. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B4 con B5, B6.

La tabla 70 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

SÍNTOMAS DE INICIO	GRUPOS				
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	p
Asintomático Incidental Si=1	14	42,42	45	53,57	0.3095
Asintomático Incidental No=2	19	57,57	39	46,42	0.3095
Hematuria Si=1	14	42,42	16	19,04	0.0172
Hematuria No=2	19	57,57	68	80,95	0.0172
Dolor Si=1	18	54,54	38	45,23	0.4143
Dolor No=2	15	45,45	46	54,76	0.4143
Masa Si=1	24	72,72	71	84,52	0.1880
Masa No=2	9	27,27	13	15,47	0.1880
Síntomas de metástasis u otros Si=1	0	0	0	0	1.0000

Síntomas de metástasis u otros No=2	33		84		
		100		100	1.0000

Tabla 70. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B5 con B6.

La figura 76 muestra la distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en los subgrupos del grupo GB.

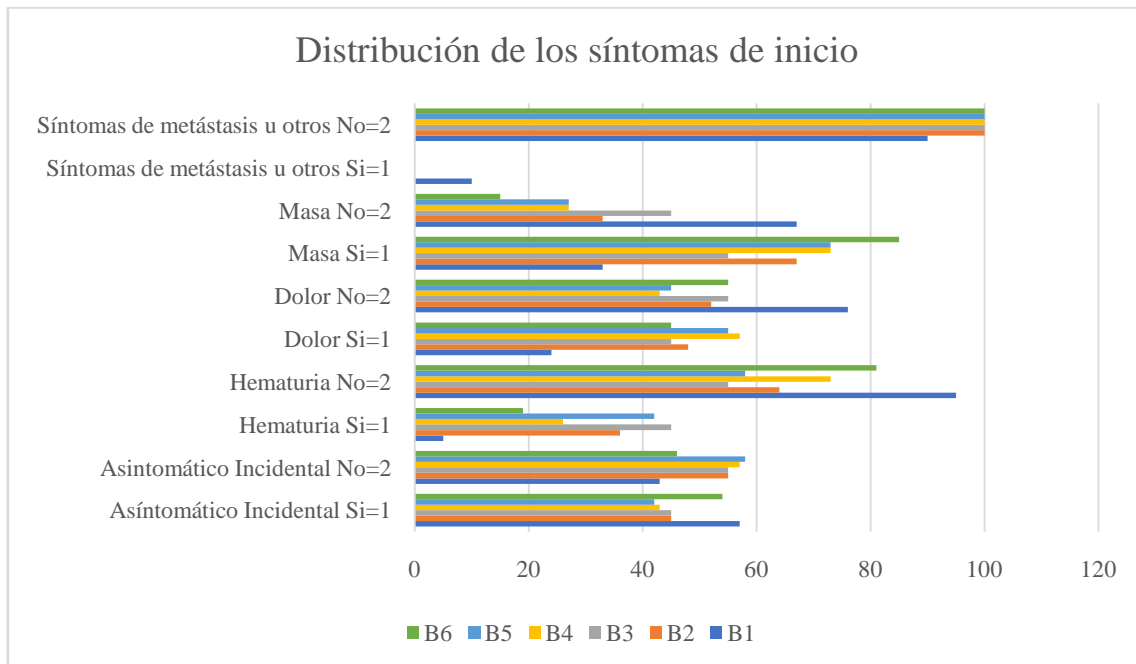


Figura 76. Distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en los subgrupos del grupo GB.

10. Diámetro del tumor (cm).

10.01. Diámetro del tumor (cm) en grupo general.

La media del Diámetro del tumor fue 5.97 cm, SD 2.80, mediana 5, rango 1-17 cm (figura 77).

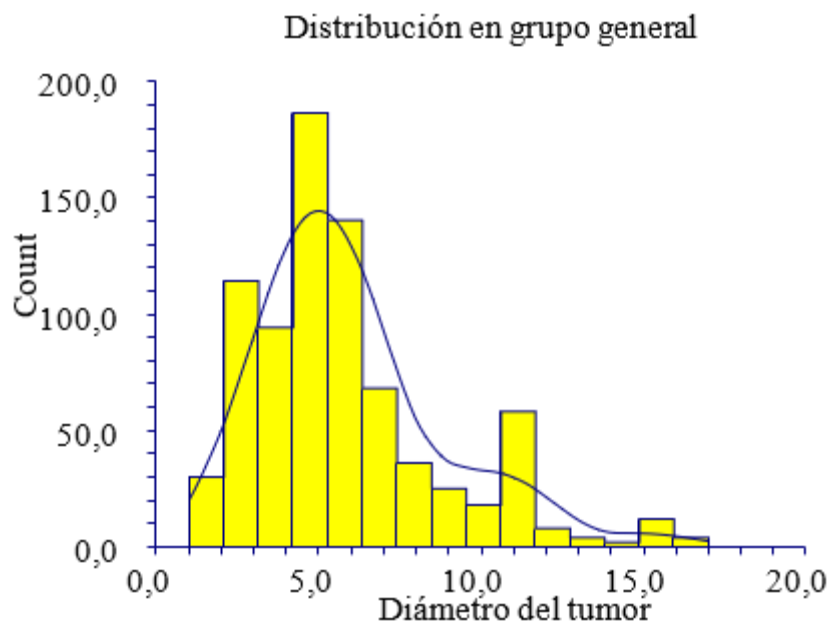


Figura 77. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en grupo general.

La tabla 71 y las figuras 77 y 78 muestran el Diámetro del tumor (cm) en los grupos, fue inferior en el subgrupo A ($p=0,000810$).

Grupo	Diámetro del tumor, media	Sd	Mediana	Rango
GA	5.77	2.77	5	1-17
GB	6.50	2.83	5	2-15

Tabla 71. Diámetro del tumor (cm) en GA y GB.

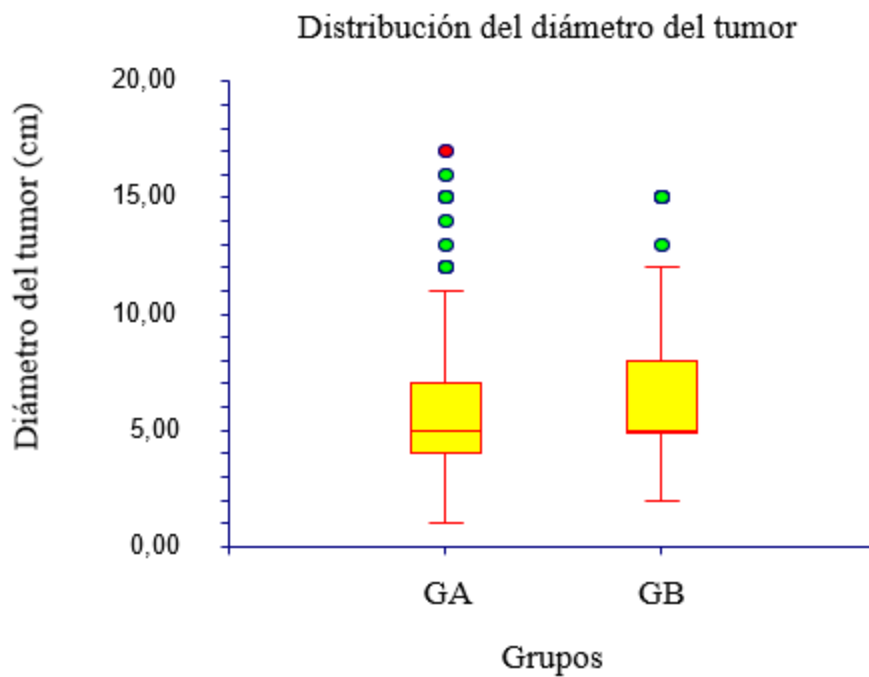


Figura 78. Media del Diámetro del tumor (cm) en grupo general.

10.02. Diámetro del tumor (cm) en grupo GB y subgrupos.

La media del Diámetro del tumor fue 6.32, SD 2.86, mediana 5, rango 2-15 (figura 79).

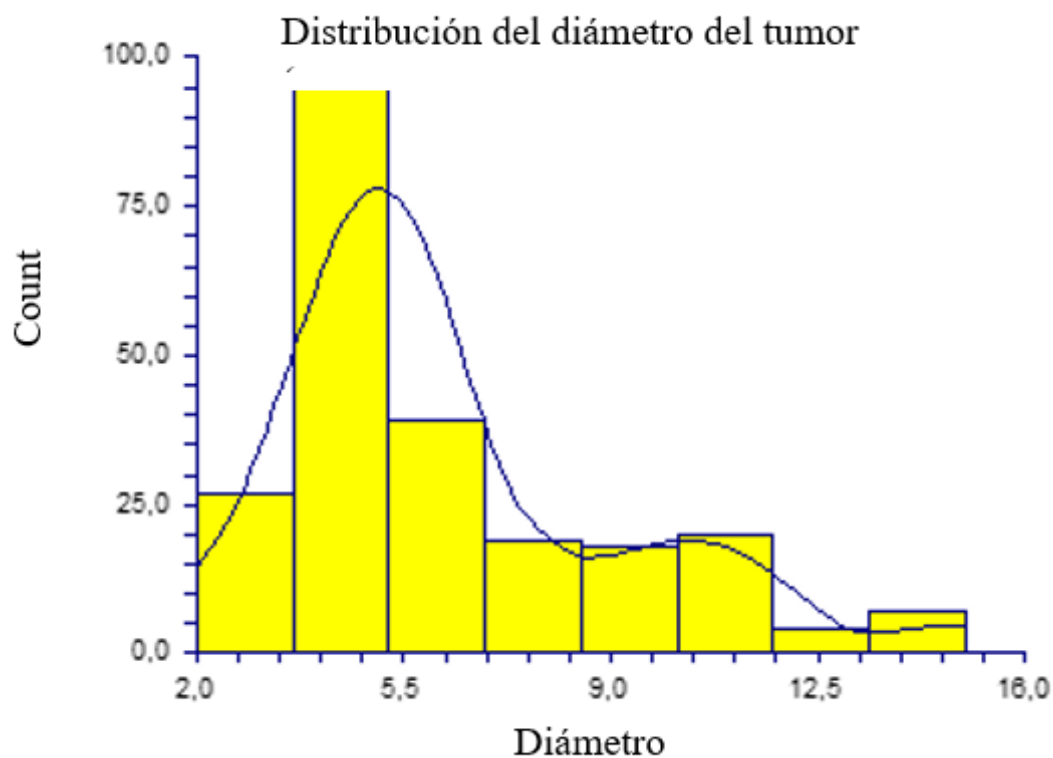


Figura 79. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

La tabla 72 y las figuras 79 y 80 muestran el Diámetro del tumor (cm) en los grupos, fue inferior en el grupo B6 ($p= 0,005101$).

Grupo	Diámetro del tumor, media	Sd	Mediana	Rango
B1	6.23	2.11	6	3-12
B2	6.82	3.40	5	3-15
B3	7.36	2.33	7	4-10
B4	7.33	3.23	7	3-15
B5	6.54	3.42	5	3-15
B6	5.43	2.10	5	2-15

Tabla 72. Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

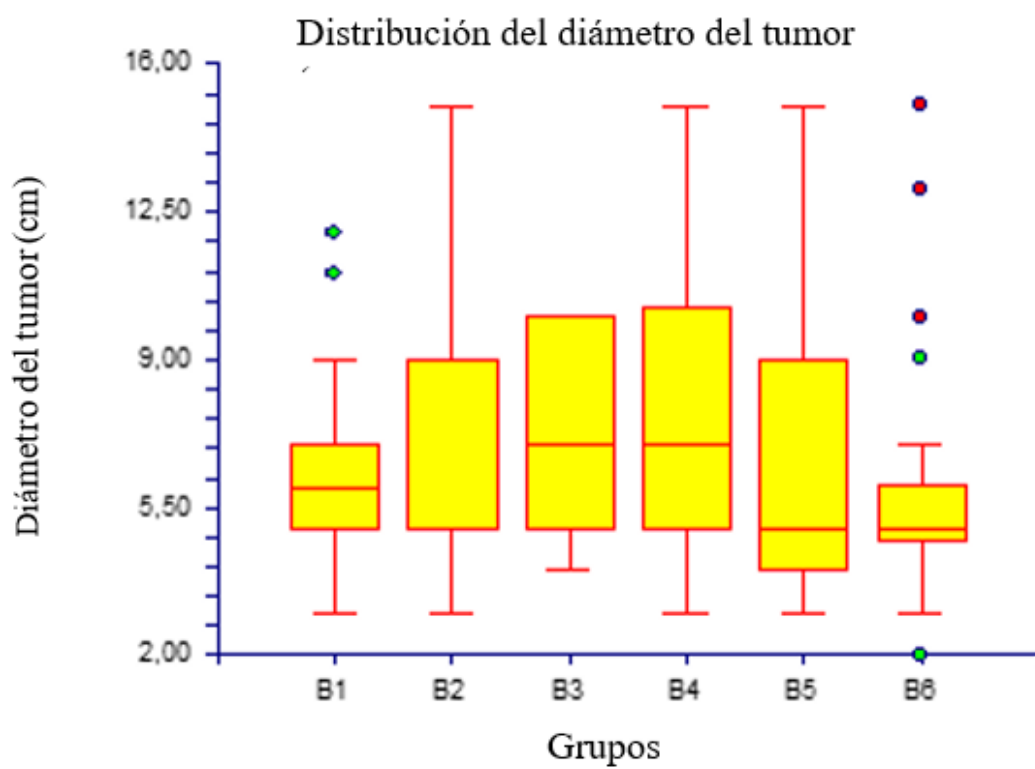


Figura 80. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

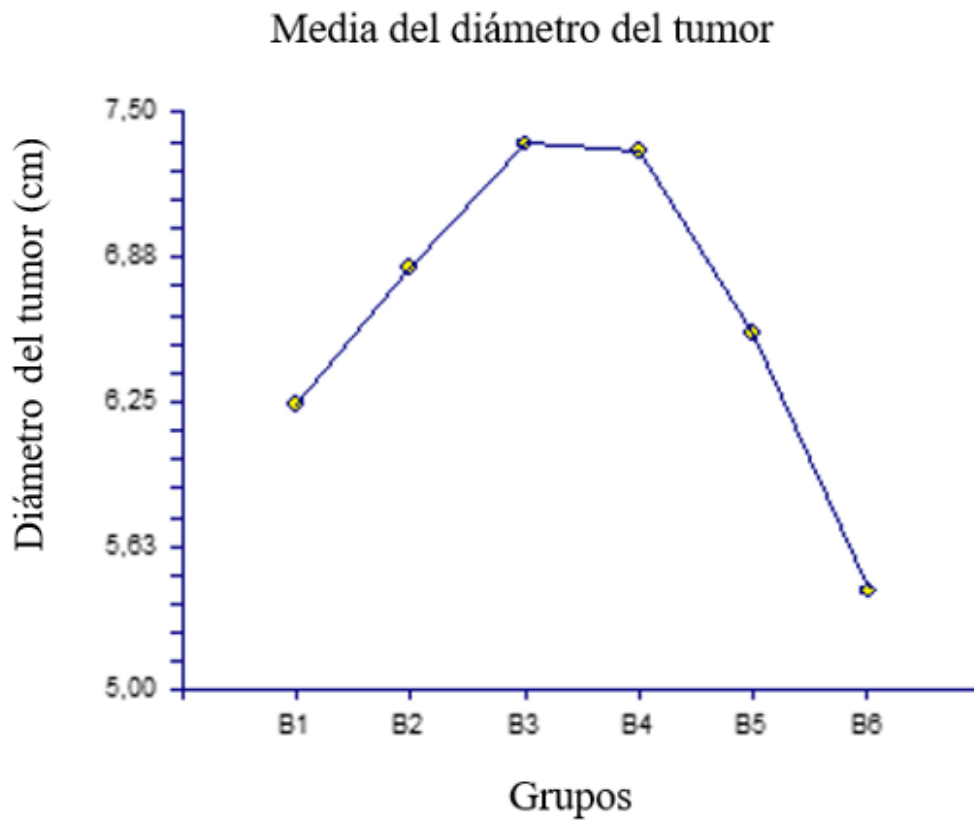


Figura 81. Media del Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

10.03. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GG y subgrupos Furhman.

La figura 82 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la mortalidad. Pendiente -1.1757, correlación -0.1733, coeficiente de variación 0.4456.

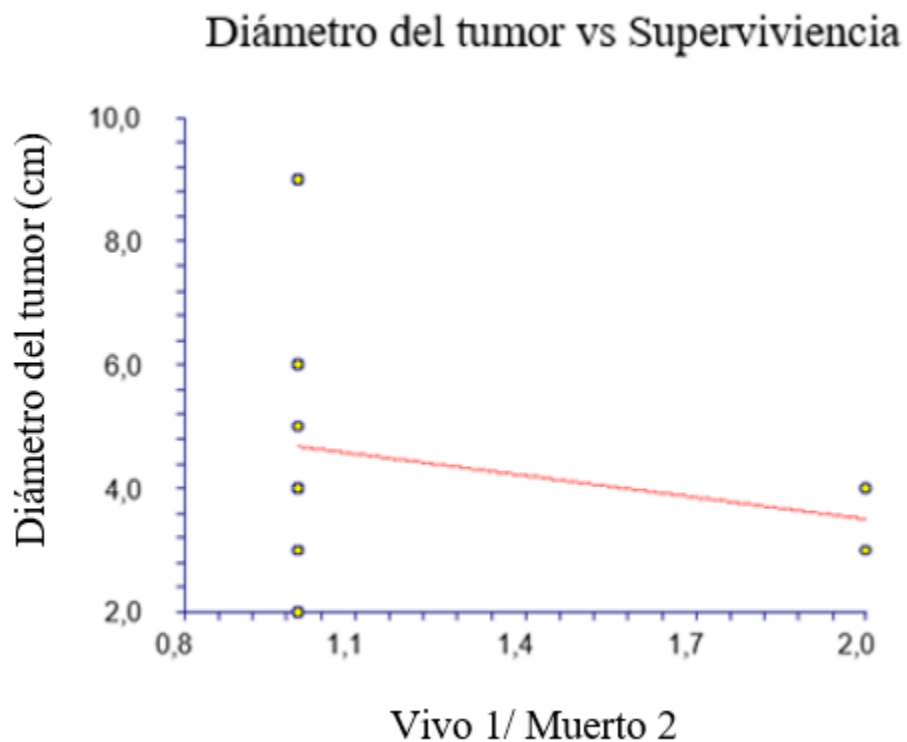


Figura 82. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I de GG.

La figura 83 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la mortalidad. Pendiente -1.1757, correlación -0.1733, coeficiente de variación 0.4456.

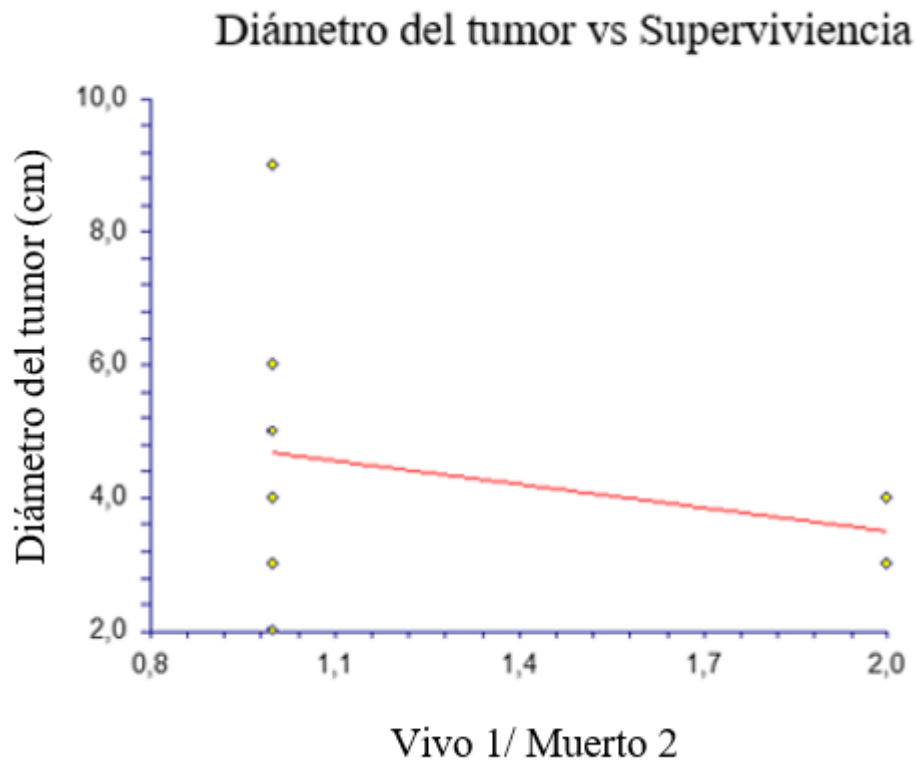


Figura 83. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II de GG.

La figura 84 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la mortalidad. Pendiente -1.1757, correlación -0.1733, coeficiente de variación 0.4456.

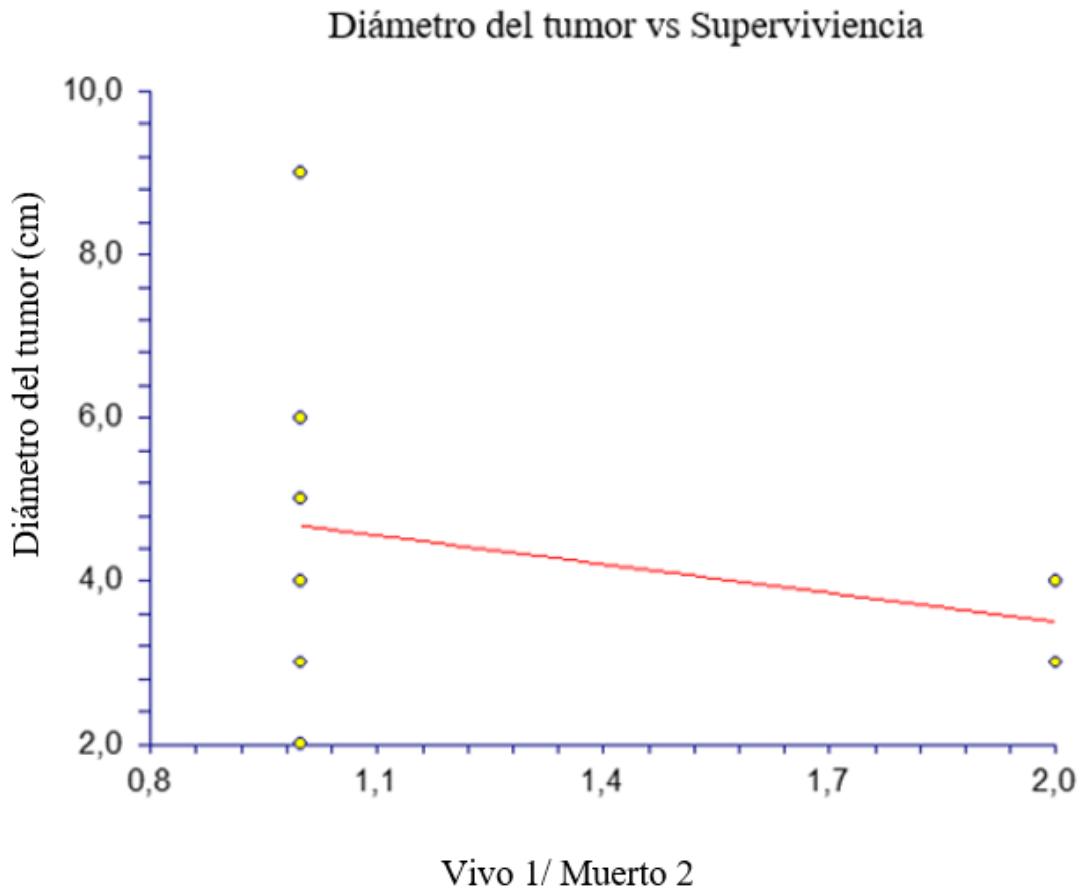


Figura 84. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III de GG.

La figura 85 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor , mayor es la mortalidad. Pendiente -1.1757, correlación -0.1733, coeficiente de variación 0.4456.

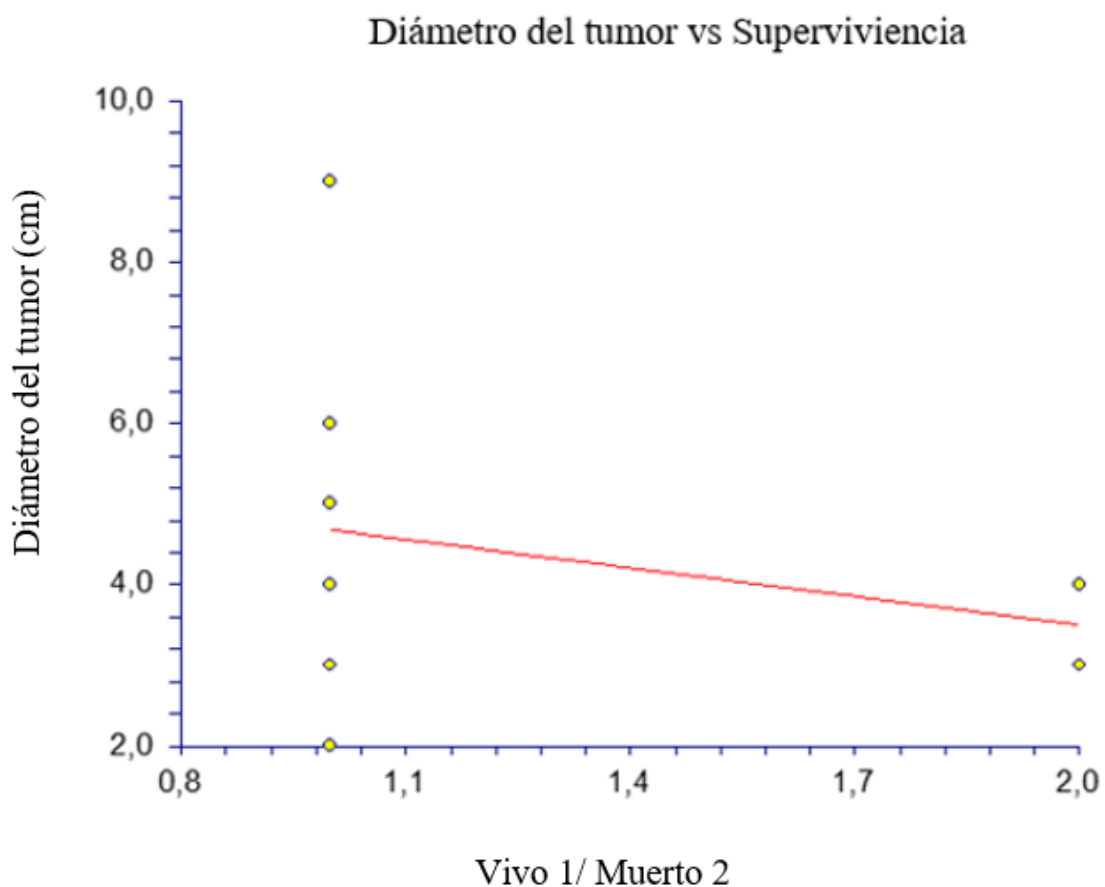


Figura 85. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV de GG.

10.04. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GA y Furhman.

La figura 86 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro menor es la supervivencia. Pendiente -0,8333, correlación -0,1267, coeficiente de variación 0,4375.

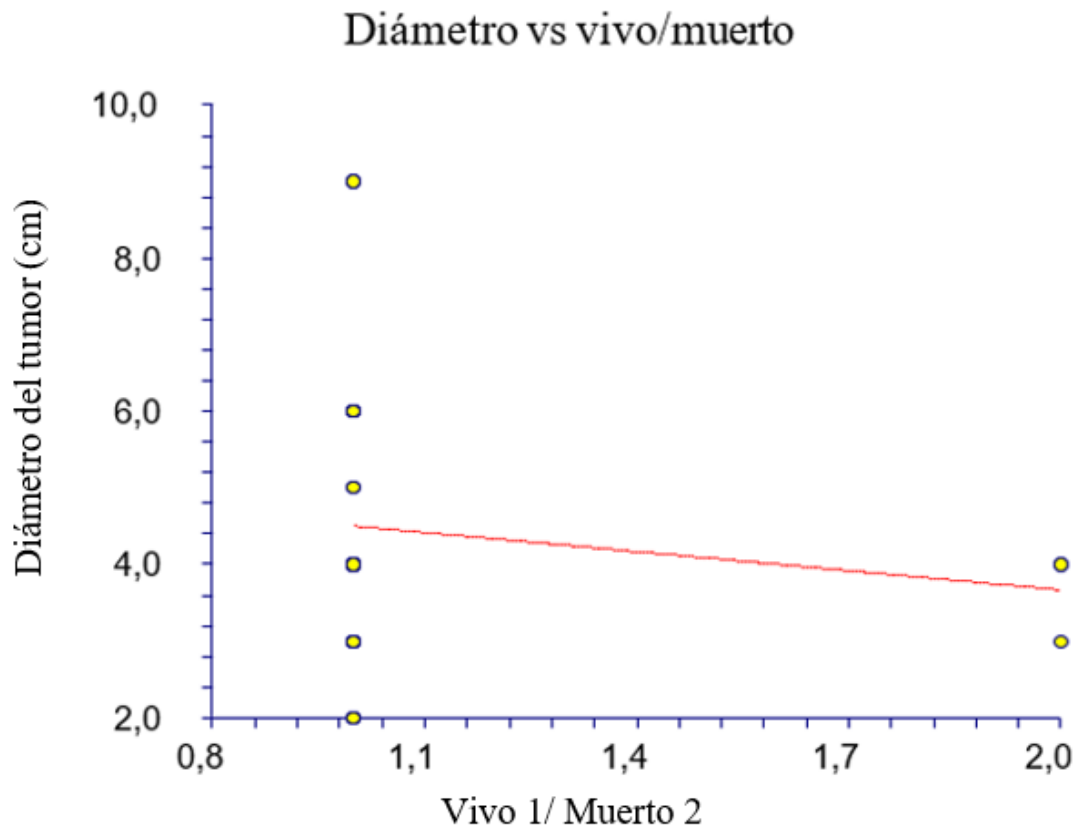


Figura 86. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I de GA.

La figura 87 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro menor es la supervivencia. Pendiente 0,5056, correlación 0,0705, coeficiente de variación 0,5047.

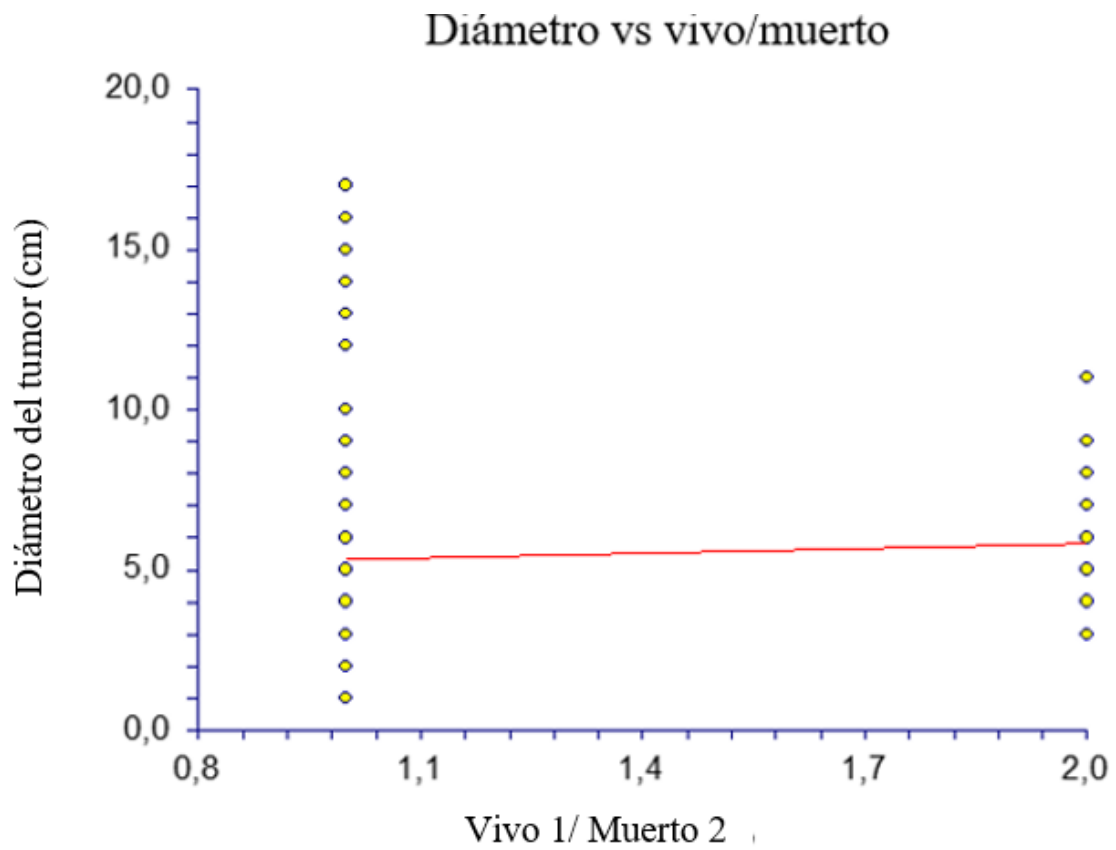


Figura 87. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II de GA.

La figura 88 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro, menor es la supervivencia . Pendiente -0,4053, correlación -0,0745, coeficiente de variación 0,5022.

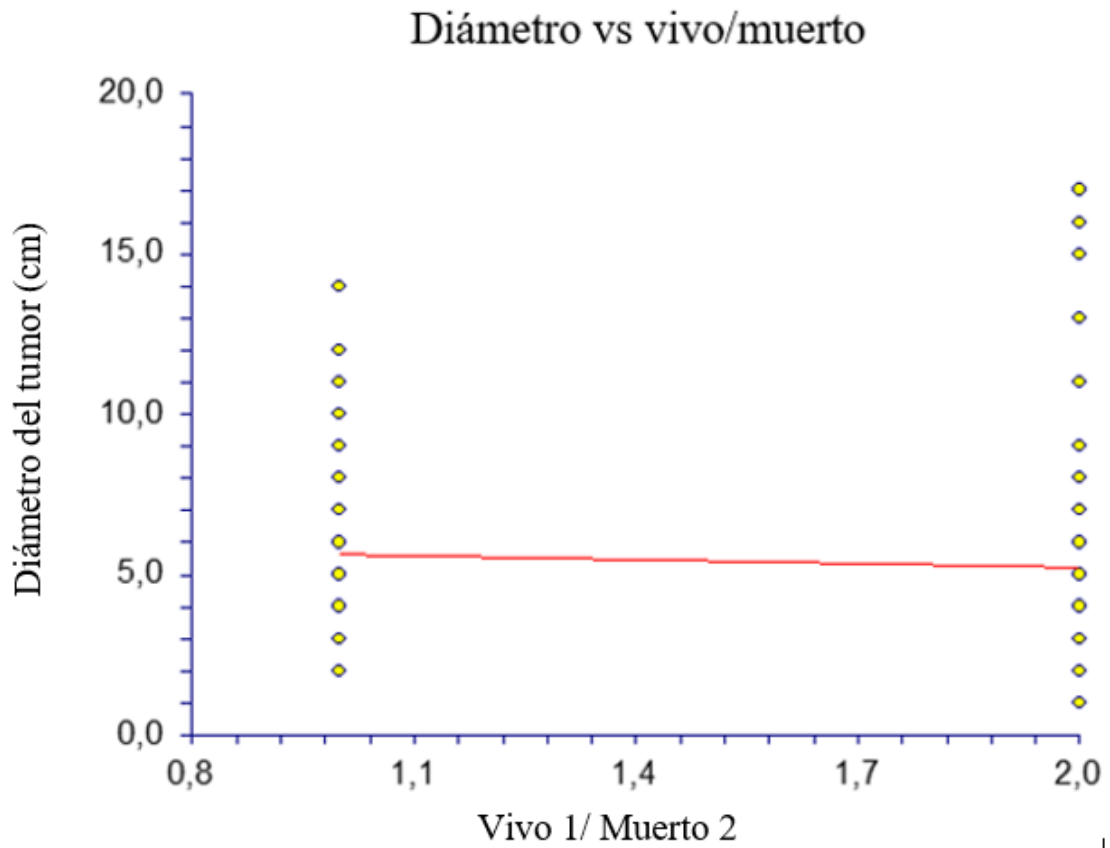


Figura 88. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III de GA.

La figura 89 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro menor es la supervivencia. Pendiente 1,0833, correlación 0,1745, coeficiente de variación 0,3535.

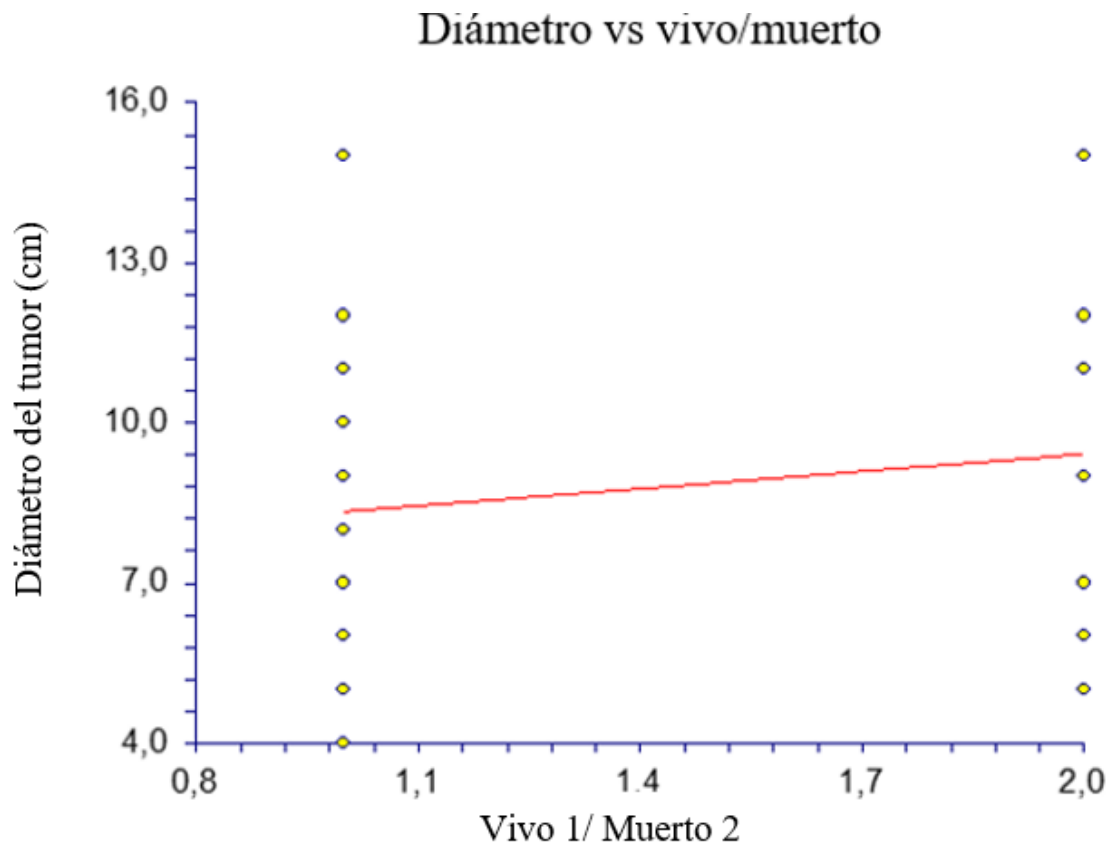


Figura 89. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV de GA.

10.05. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GB y Furhman.

La figura 90 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro menor es la supervivencia. Pendiente -2.4286, correlación -0.3391, coeficiente de variación 0.5020.

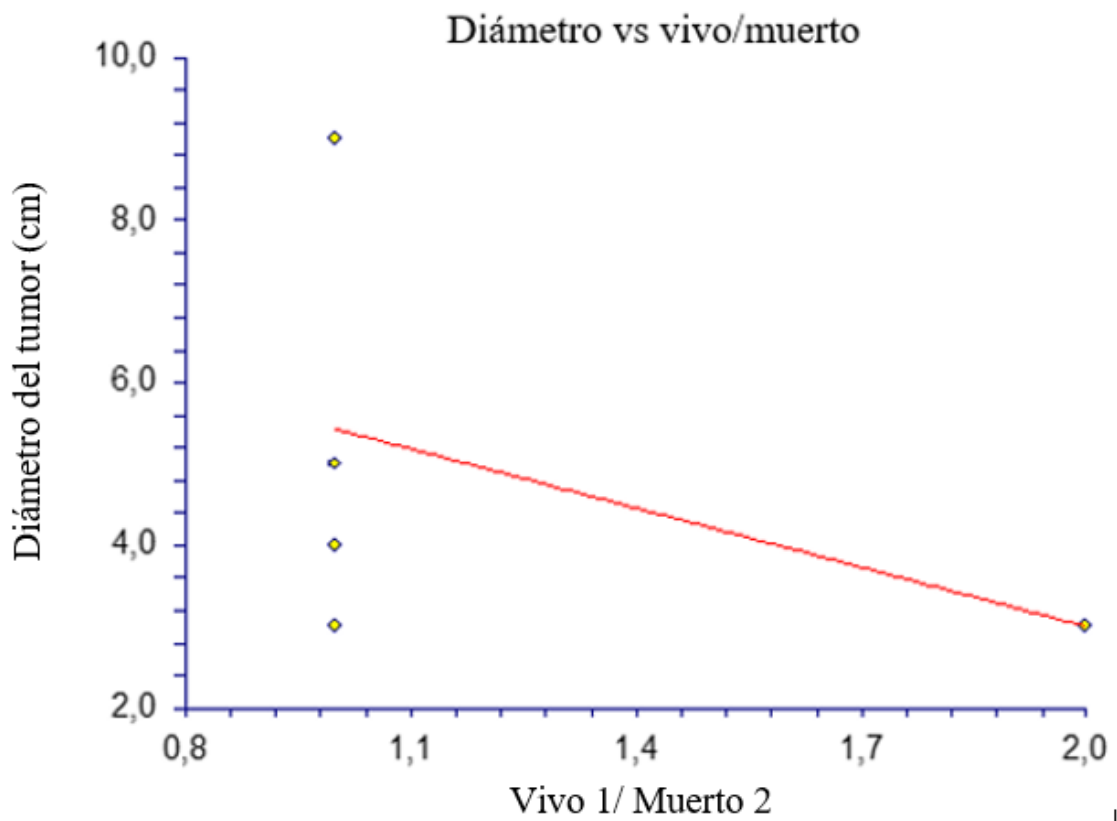


Figura 90. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I de GB.

La figura 91 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro menor es la supervivencia. Pendiente 0.5730, correlación 0.1059, coeficiente de variación 0.3951.

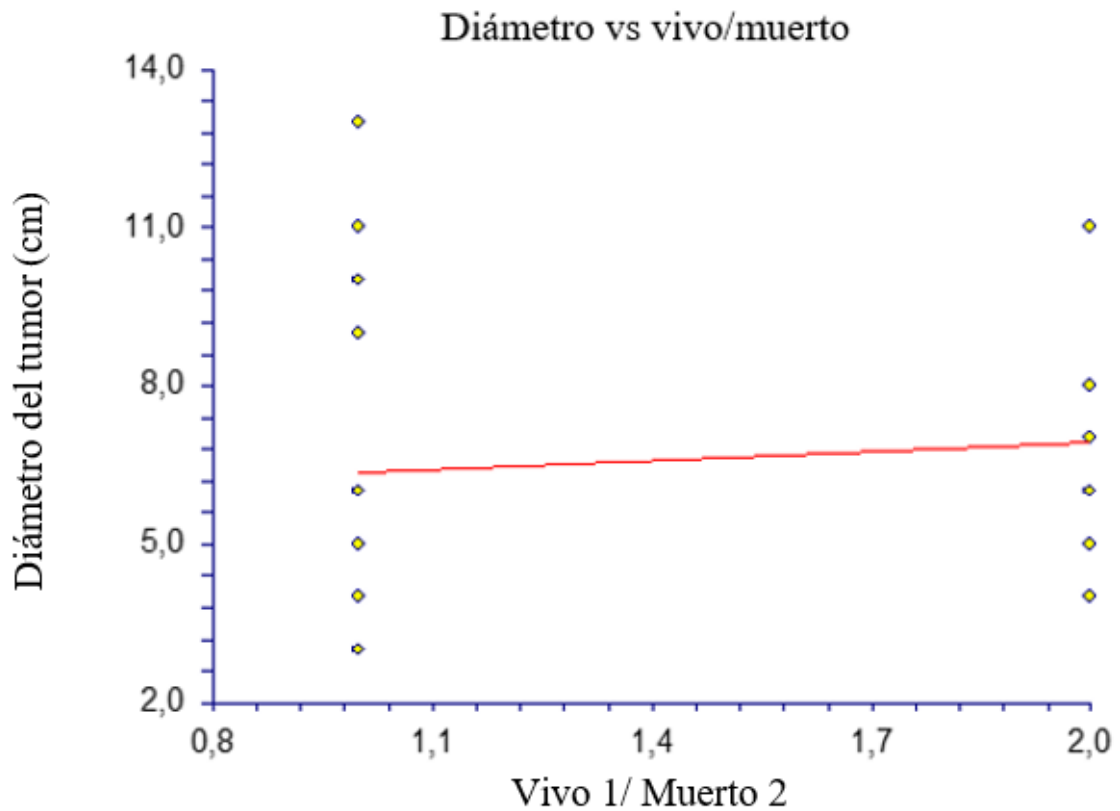


Figura 91. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II de GB.

La figura 92 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro, menor es la supervivencia . Pendiente 0.1238, correlación 0.0230, coeficiente de variación 0.4790.

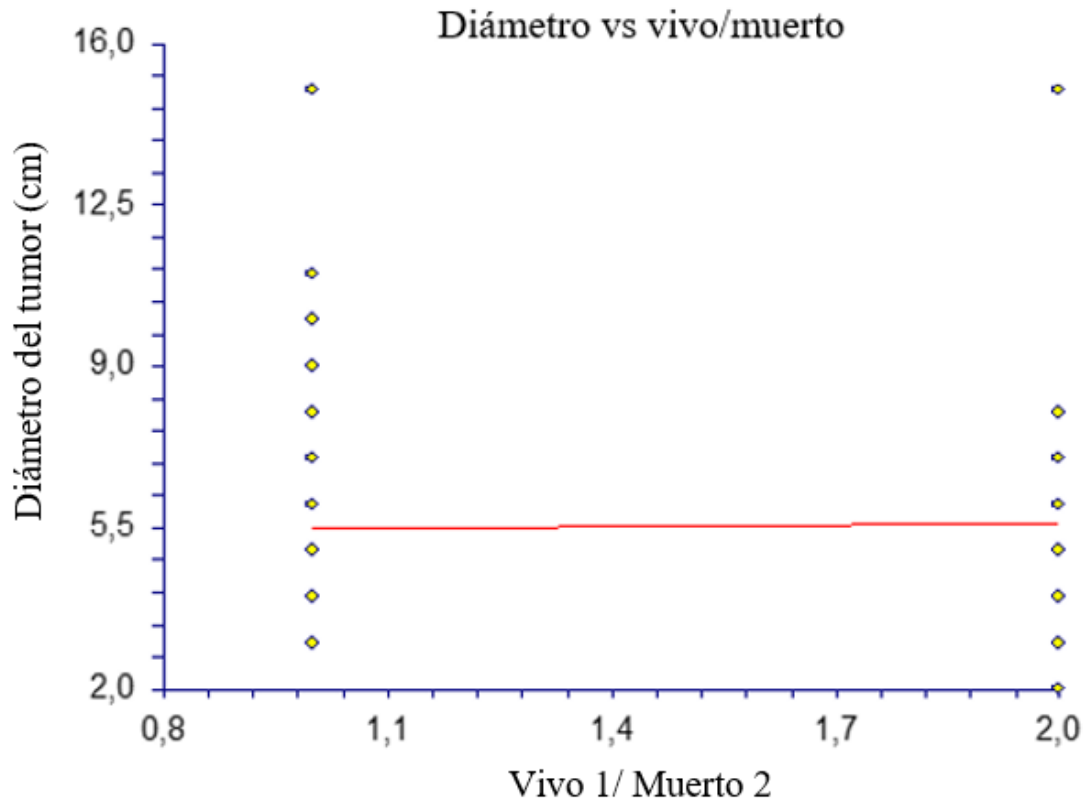


Figura 92. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III de GB.

La figura 93 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro menor es la supervivencia. Pendiente 2.0119, correlación 0.2940, coeficiente de variación 0.3992.

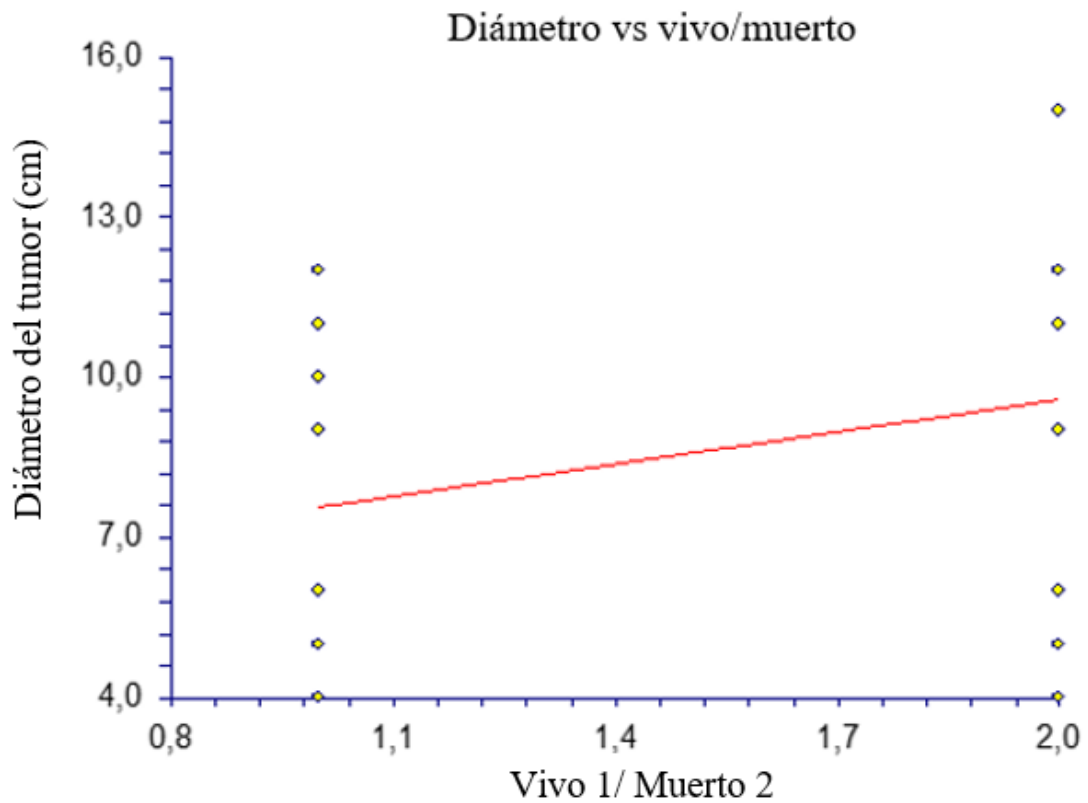


Figura 93. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV de GB.

10.06. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GG y subgrupos Furhman.

La figura 94 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a mayor diámetro del tumor, mejor es la evolución oncológica. Pendiente -0,2381, correlación -0,0897, coeficiente de variación 0,4506.

Diámetro del tumor vs Evolución oncológica

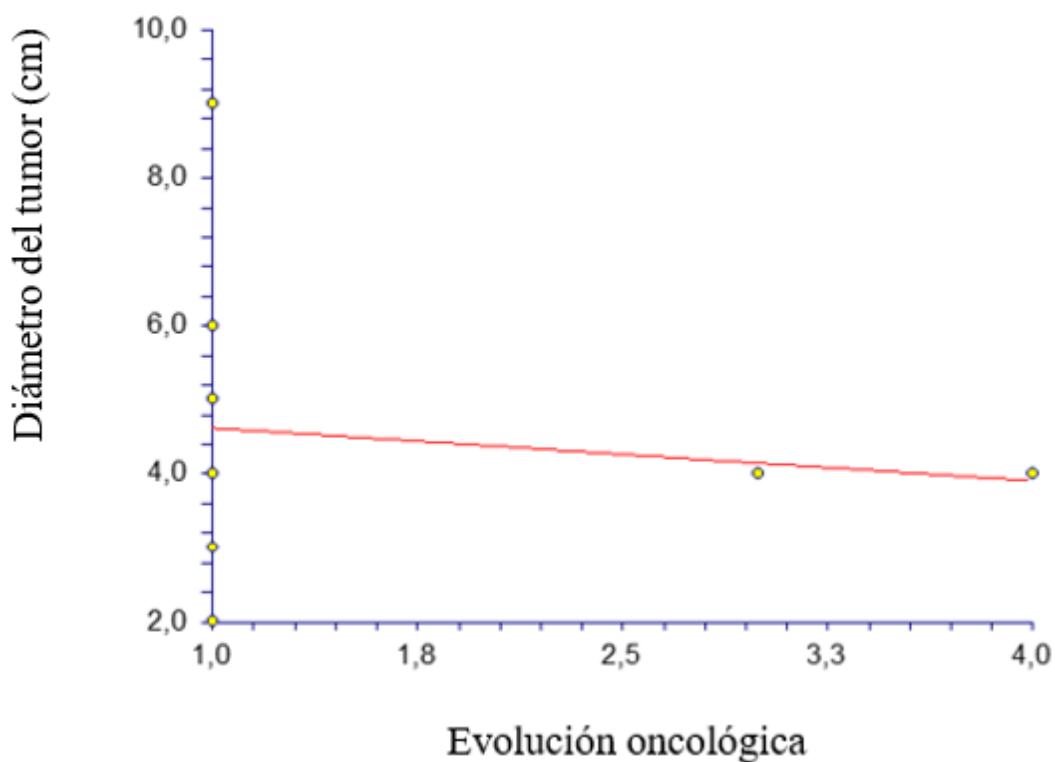


Figura 94. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman I de GG.

La figura 95 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a menor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0297, correlación 0,0091, coeficiente de variación 0,4814.

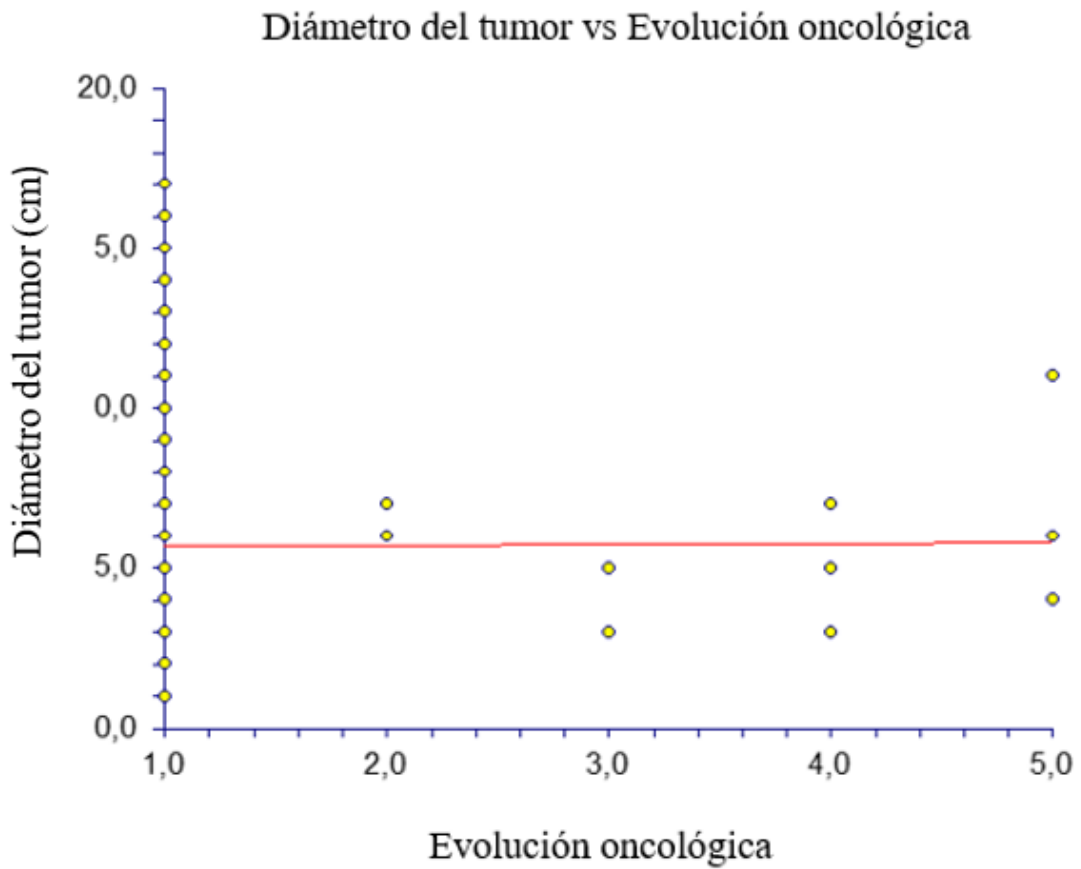


Figura 95. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman II de GG.

La figura 96 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1024, correlación 0,0408 coeficiente de variación 0,4280.

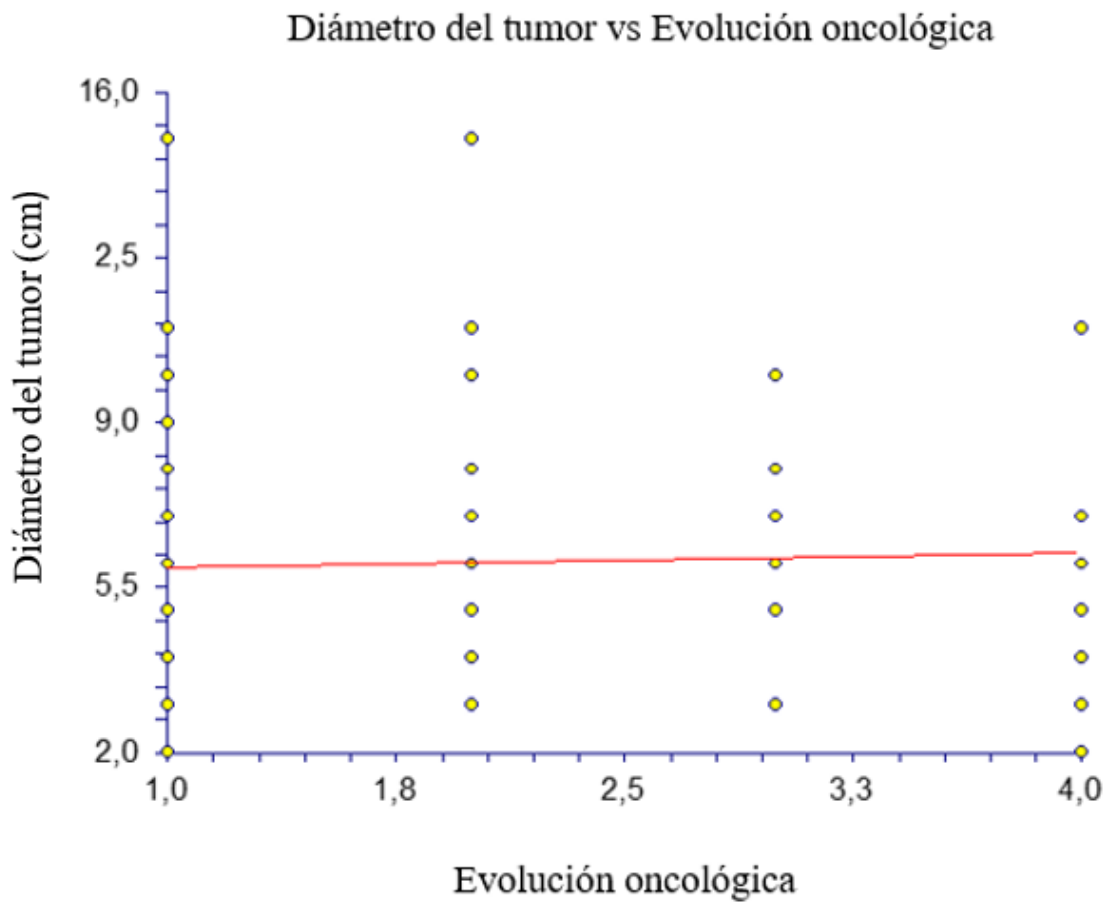


Figura 96. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman III de GG.

La figura 97 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a menor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,9408, correlación 0,4508, coeficiente de variación 0,3199.

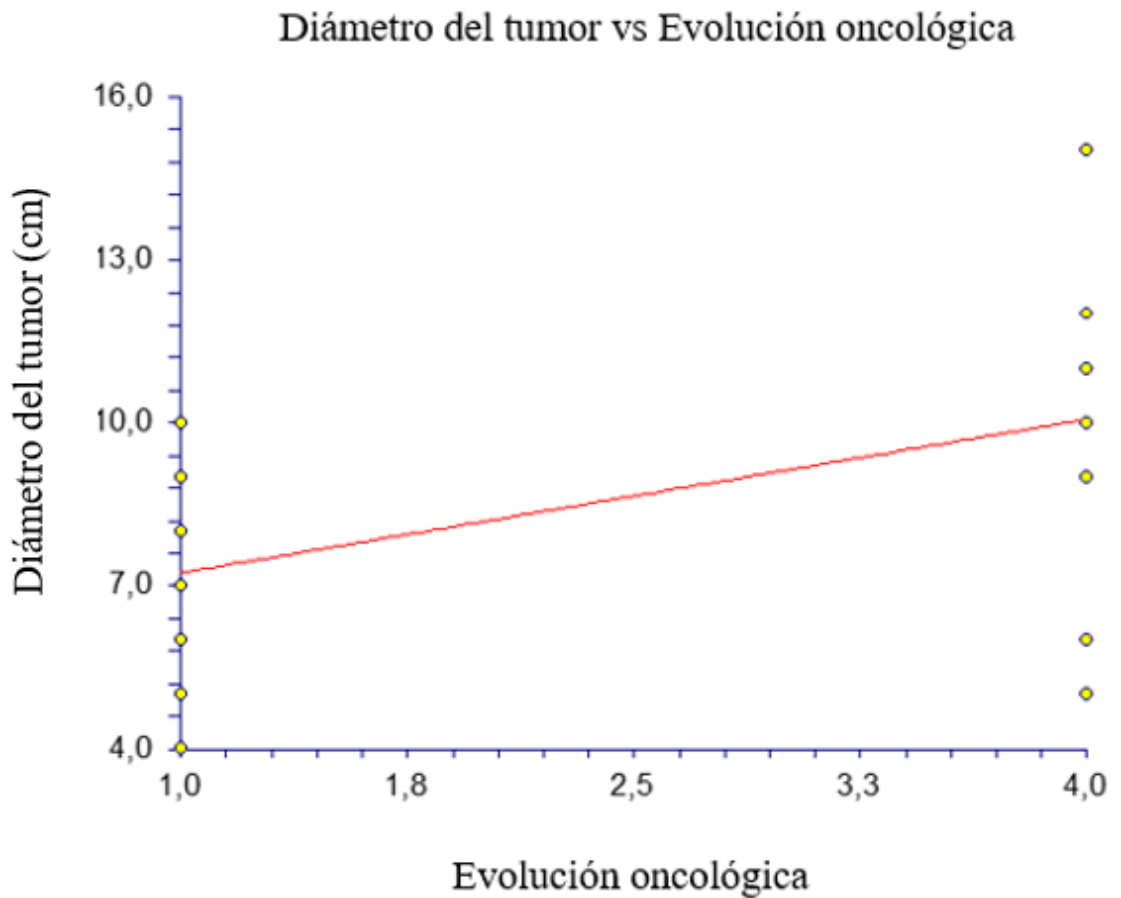


Figura 97. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IV de GG.

10.07. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GA y subgrupos Furhman.

La figura 98 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,1847, correlación -0,0815, coeficiente de variación 0,4396.

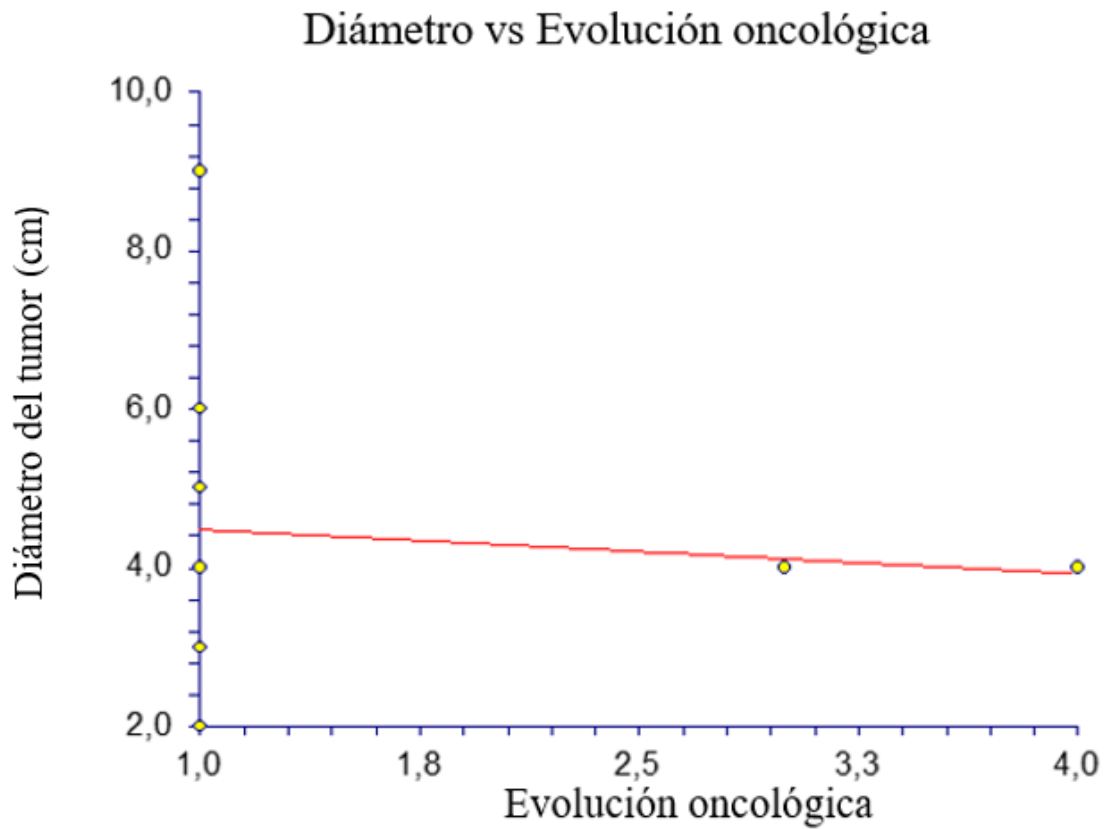


Figura 98. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman I de GA.

La figura 99 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,2865, correlación 0,0785, coeficiente de variación 0,5003.

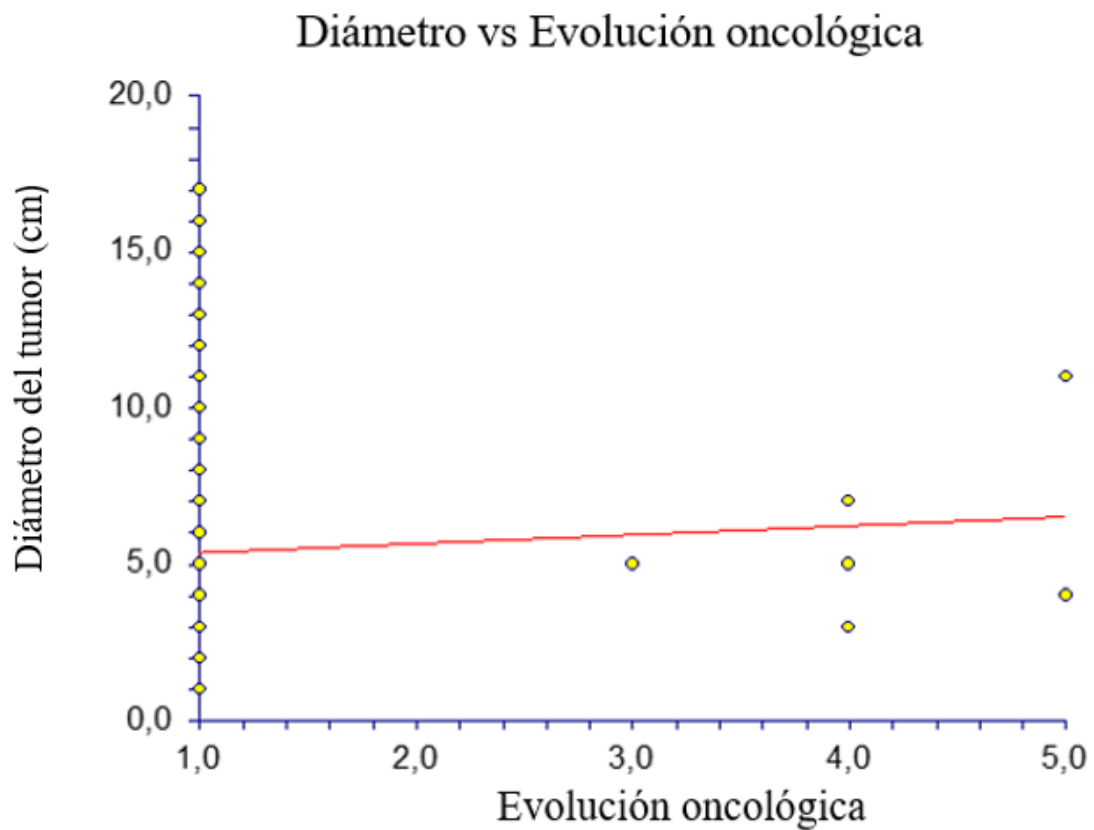


Figura 99. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman II de GA.

La figura 100 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,2865, correlación 0,0785, coeficiente de variación 0,5003.

Diámetro vs Evolución oncológica

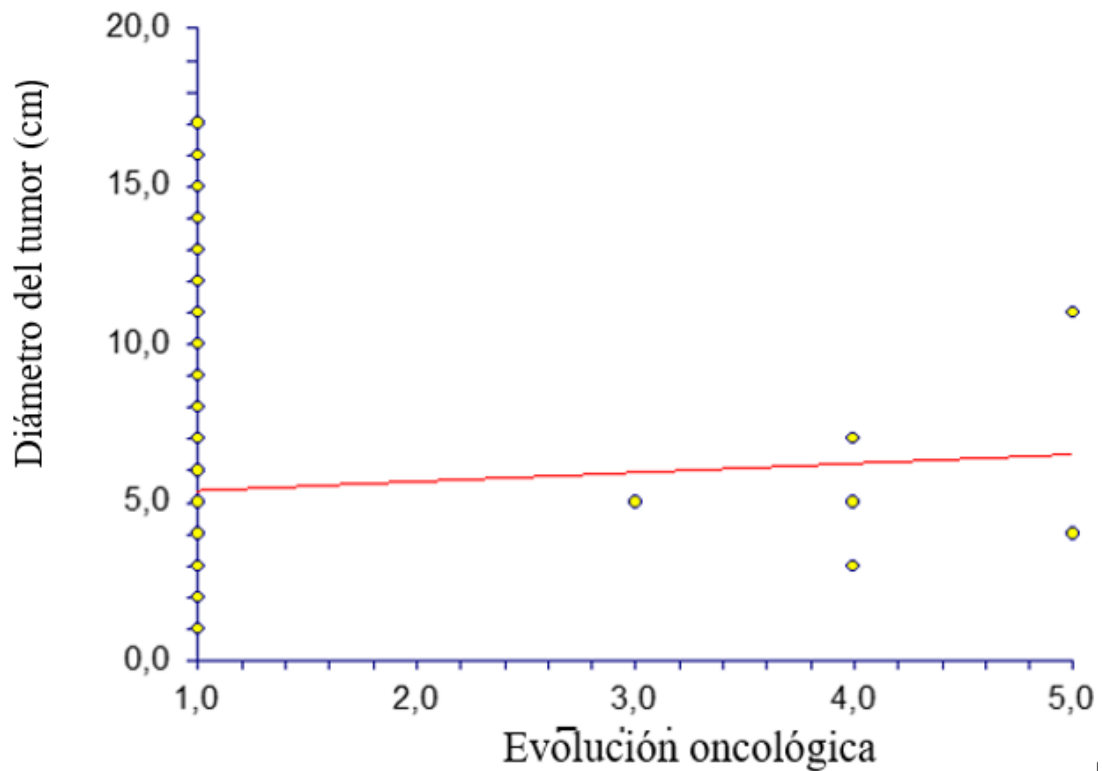


Figura 100. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman III de GA.

La figura 101 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,5194, correlación 0,2557, coeficiente de variación 0,3431.

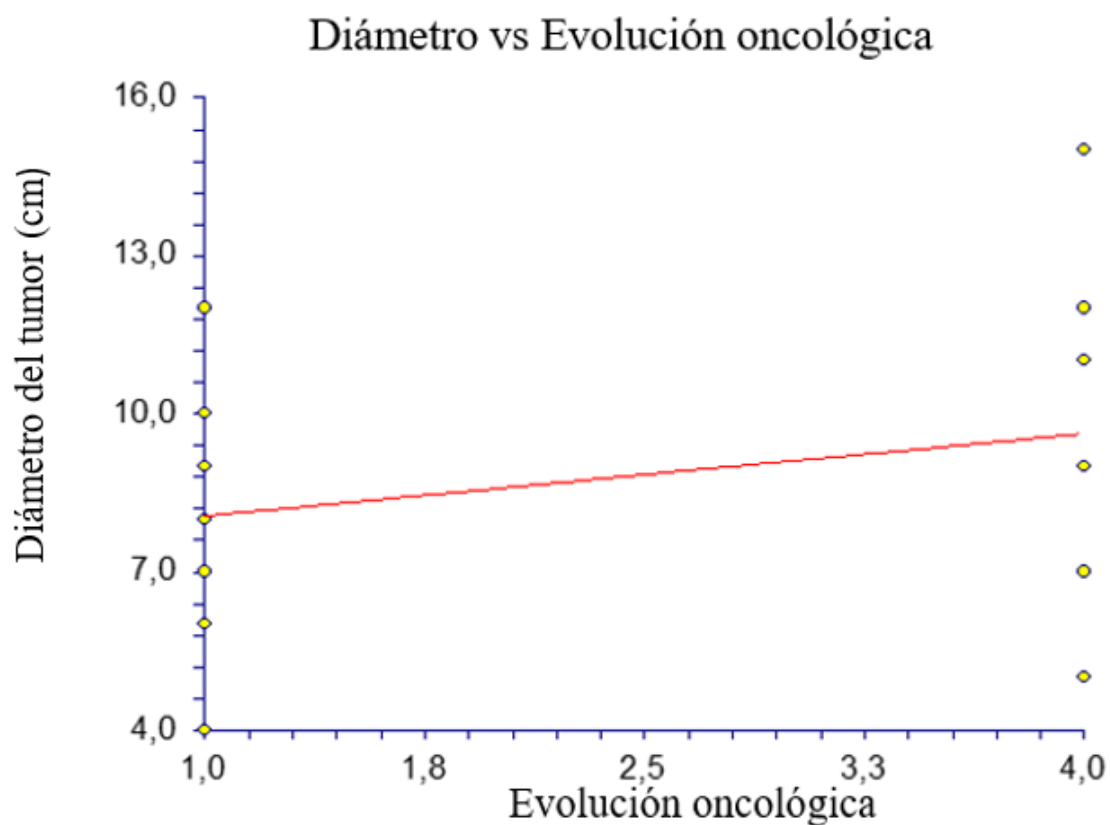


Figura 101. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IV de GA.

10.08. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GB y subgrupos Furhman.

La figura 102 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0.6534, correlación -0.2696, coeficiente de variación 0.3826.

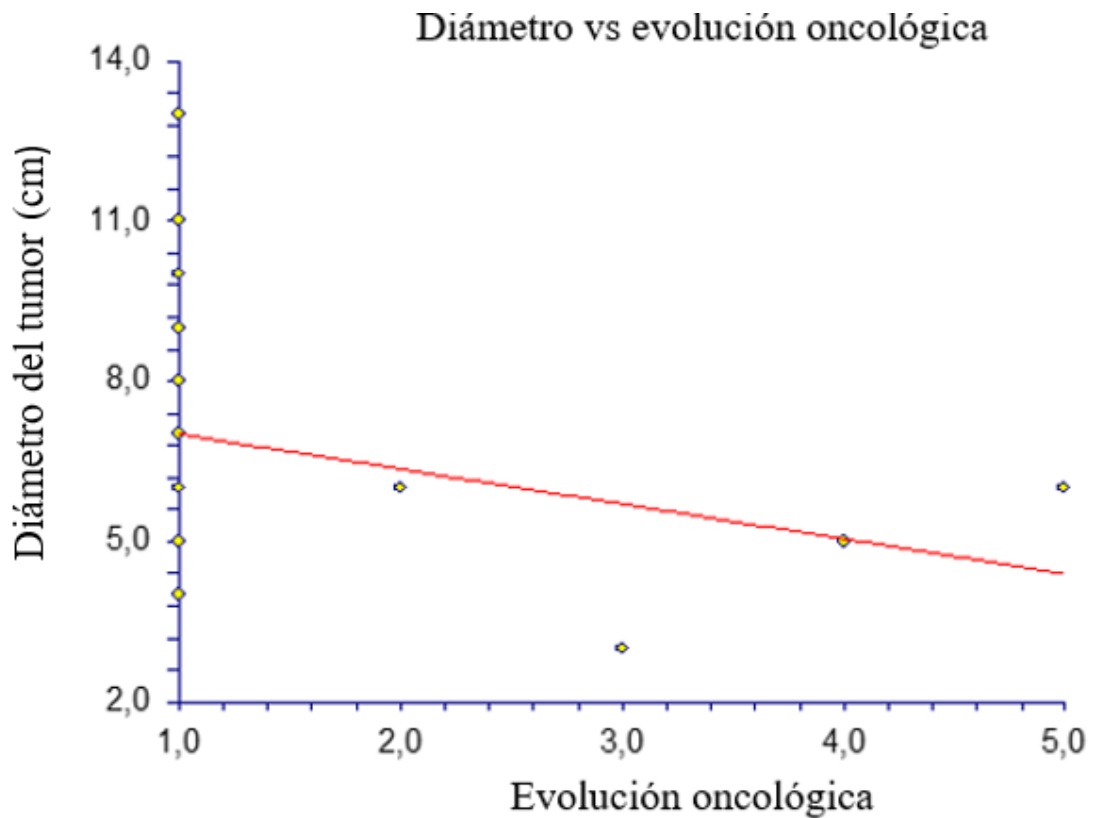


Figura 102. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman II de GB.

La figura 103 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0.1231, correlación 0.0461, coeficiente de variación 0.4805.

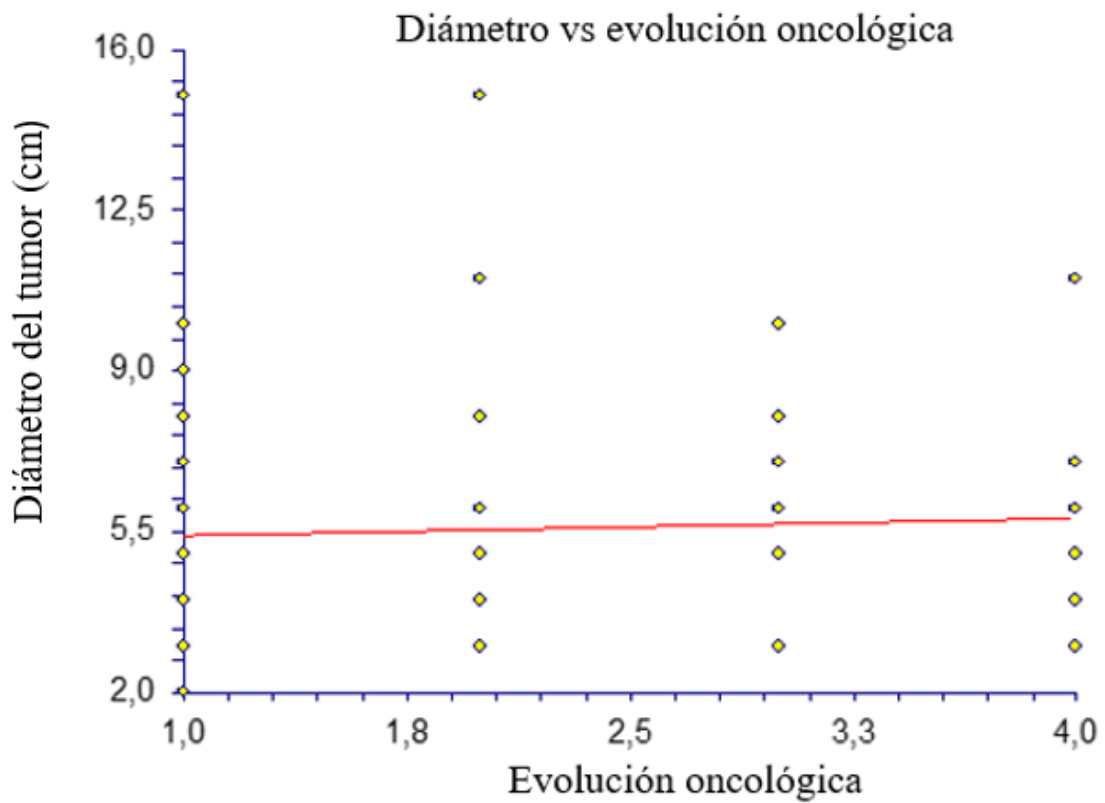


Figura 103. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman III de GB.

La figura 104 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 1.0242, correlación 0.4451, coeficiente de variación 0.3740.

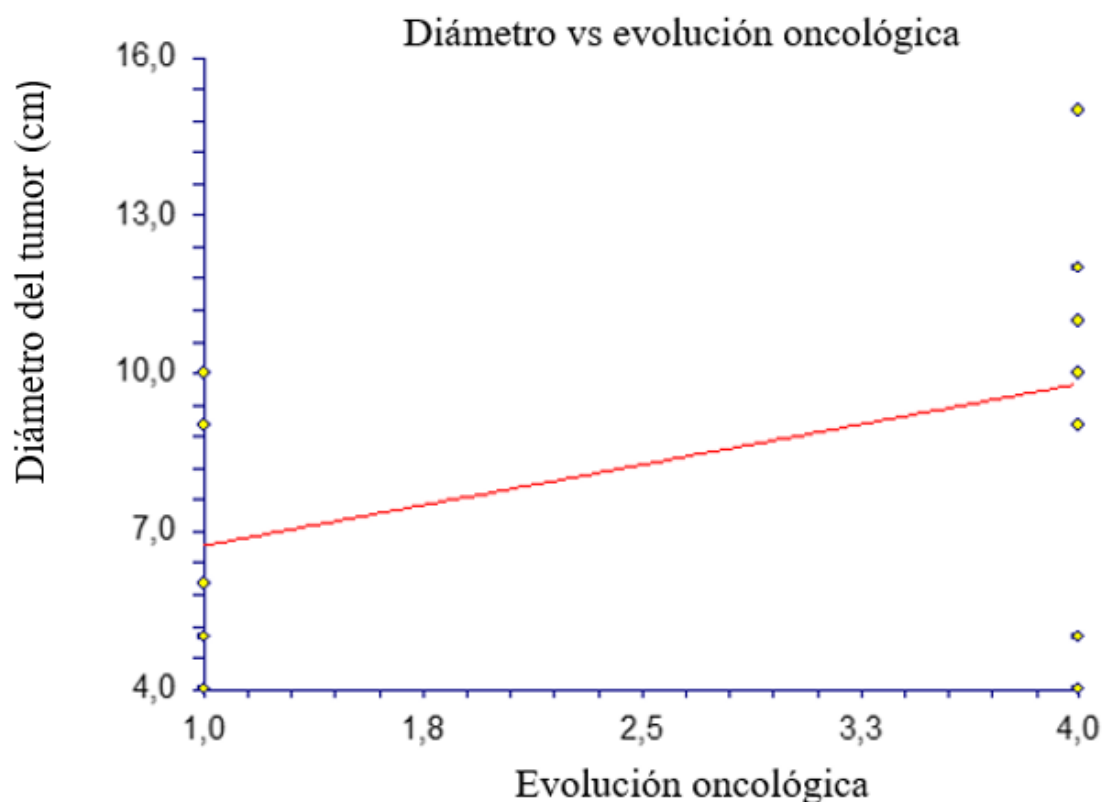


Figura 104. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IV de GB.

11.Estadio p TNM.

11.01. Estadio TNM en grupo general (GG).

La tabla 73 muestra la distribución del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

p TNM	GRUPOS		
	GA n=582	GB n=224	Total
T1	21	19	40
T1a	177	27	204
T1b	169	45	214

T2	10	14	24
T2a	8	12	20
T2b	33	9	42
T3	0	0	0
T3a	133	71	204
T3b	10	8	18
T3c	4	12	16
T4	17	7	24

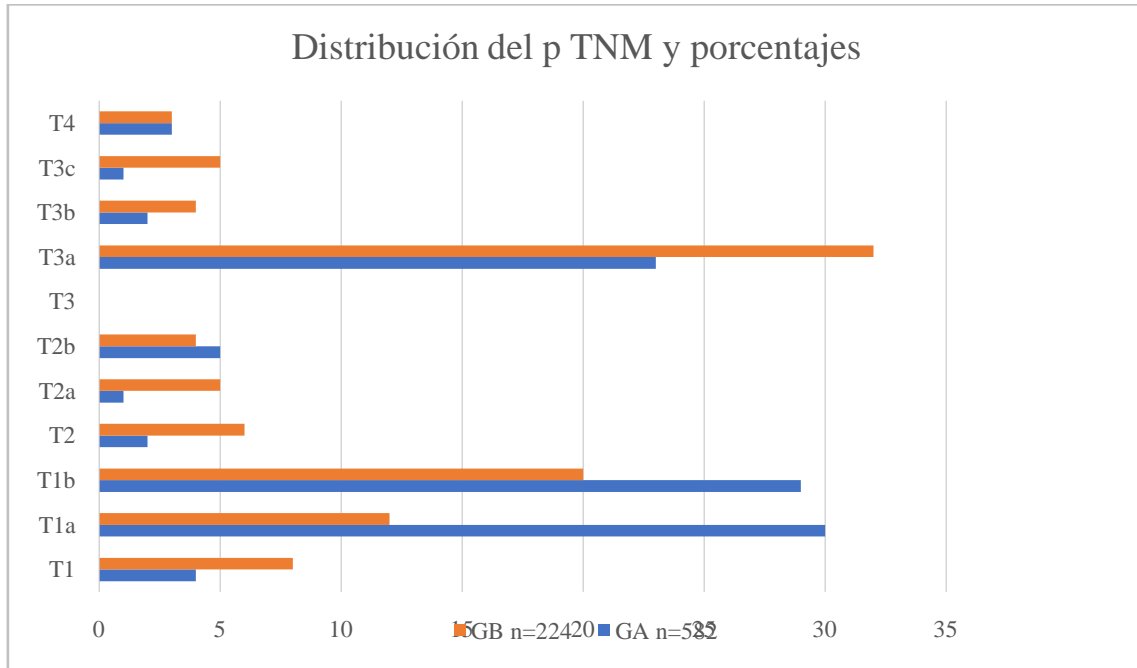
Tabla 73. Distribución del p TNM en el grupo general.

La tabla 74 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

p TNM	GRUPOS				p
	GA n=582	%	GB n=224	%	
T1	21	3,6	19	8,48	p
T1a	177	30,41	27	12,05	0.0063
T1b	169	29,03	45	20,08	0.0099
T2	10	1,71	14	6,25	0.0017
T2a	8	1,37	12	5,35	0.0036
T2b	33	5,67	9	4,01	0.2282
T3	0	0	0	0	0.3825
T3a	133	22,85	71	31,69	0.0113
T3b	10	1,71	8	3,57	0.0001
T3c	4	0,68	12	5,35	0.1168
T4	17	2,92	7	3,12	0.0001

Tabla 74. Comparación del p TNM y condiciones entre GA y GB.

La figura 105 muestra la distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.



La figura 105. Distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

11.02. Correlación Estadio pTNM y edad en grupo general (GG) y subgrupos Furhman.

La figura 106 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente -0.0551, correlación -0.0130, coeficiente de variación 0.1815.

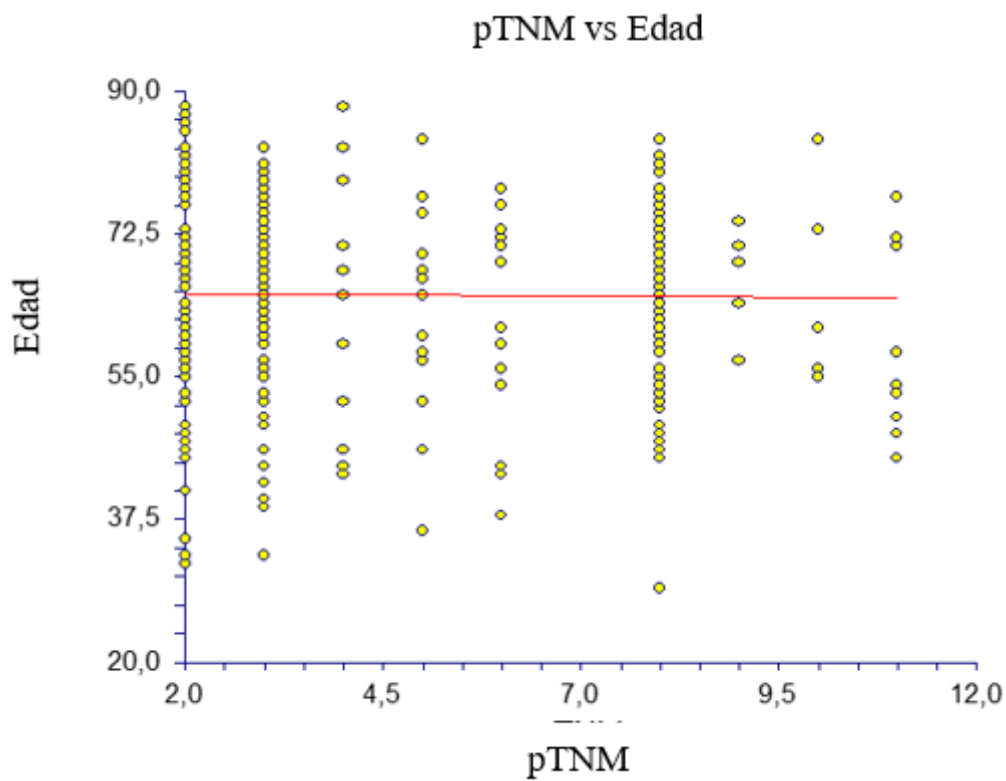


Figura 106. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo general.

La figura 107 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente -0.1643, correlación -0.0454, coeficiente de variación 0.1293.

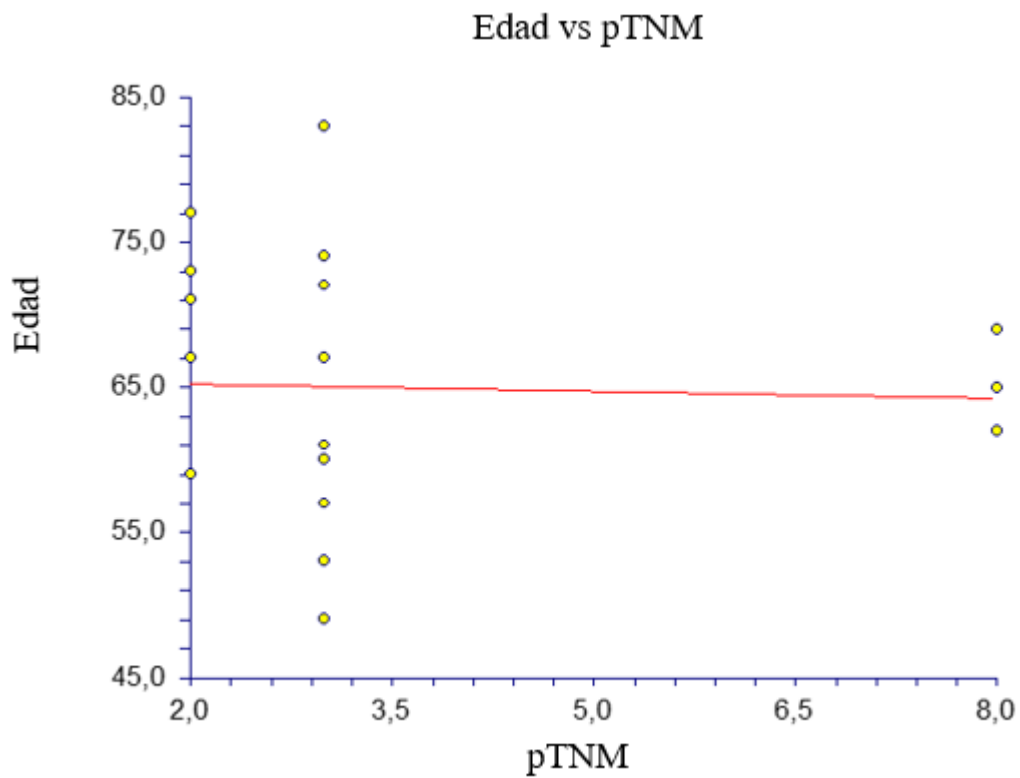


Figura 107. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman I en el grupo general.

La figura 108 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente -0.3687, correlación -0.0802, coeficiente de variación 0.1794.

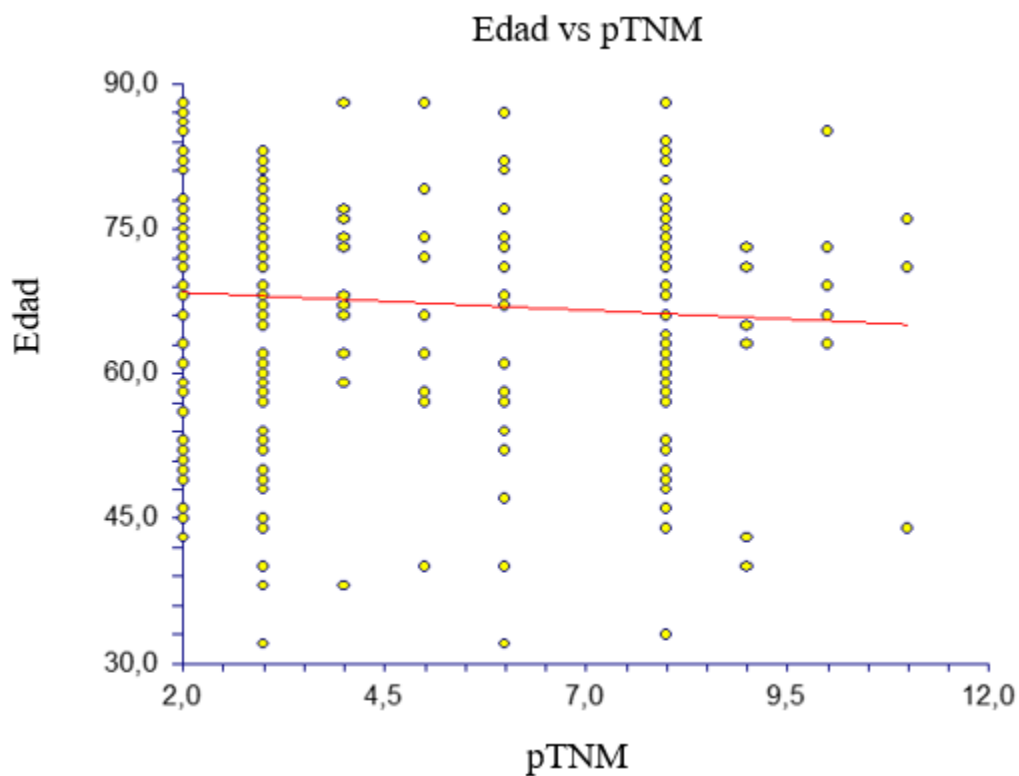


Figura 108. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman II en el grupo general.

La figura 109 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente -0.3687 , correlación -0.0802 , coeficiente de variación 0.1794 .

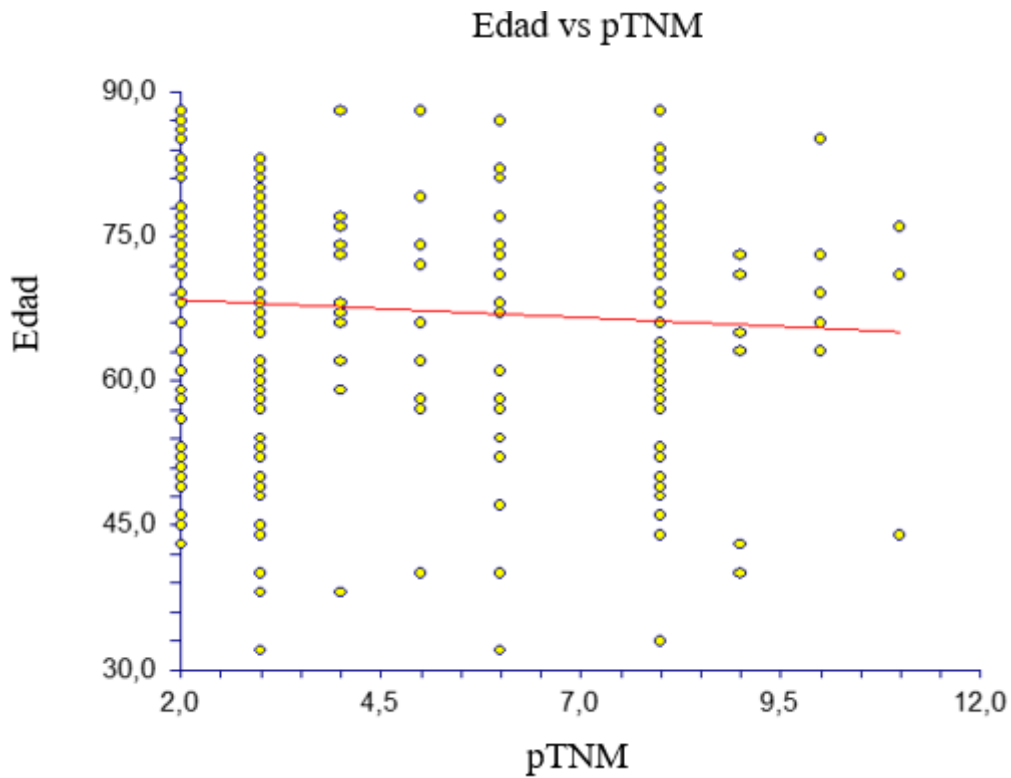


Figura 109. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman III en el grupo general.

La figura 110 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente 0.8805, correlación 0.1038, coeficiente de variación 0.1883.

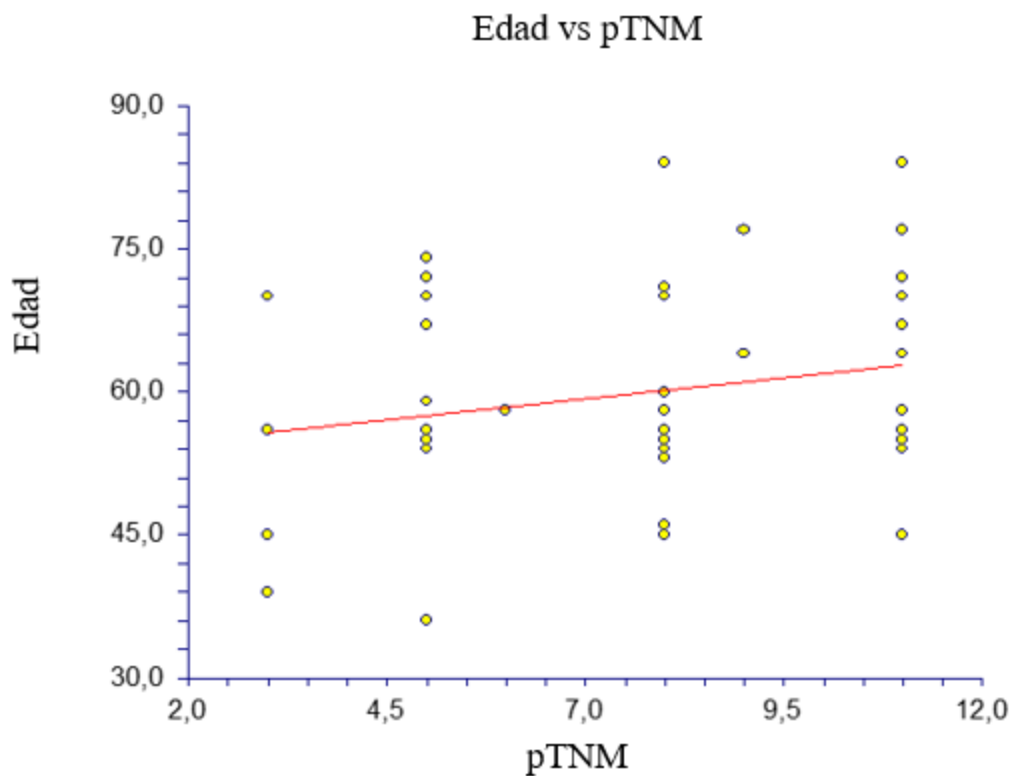


Figura 110. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman IV en el grupo general.

11.03. Correlación Estadio pTNM y edad en GA y subgrupos Furhman.

La figura 111 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente -0,3516, correlación -0,0980, coeficiente de variación 0,1242.

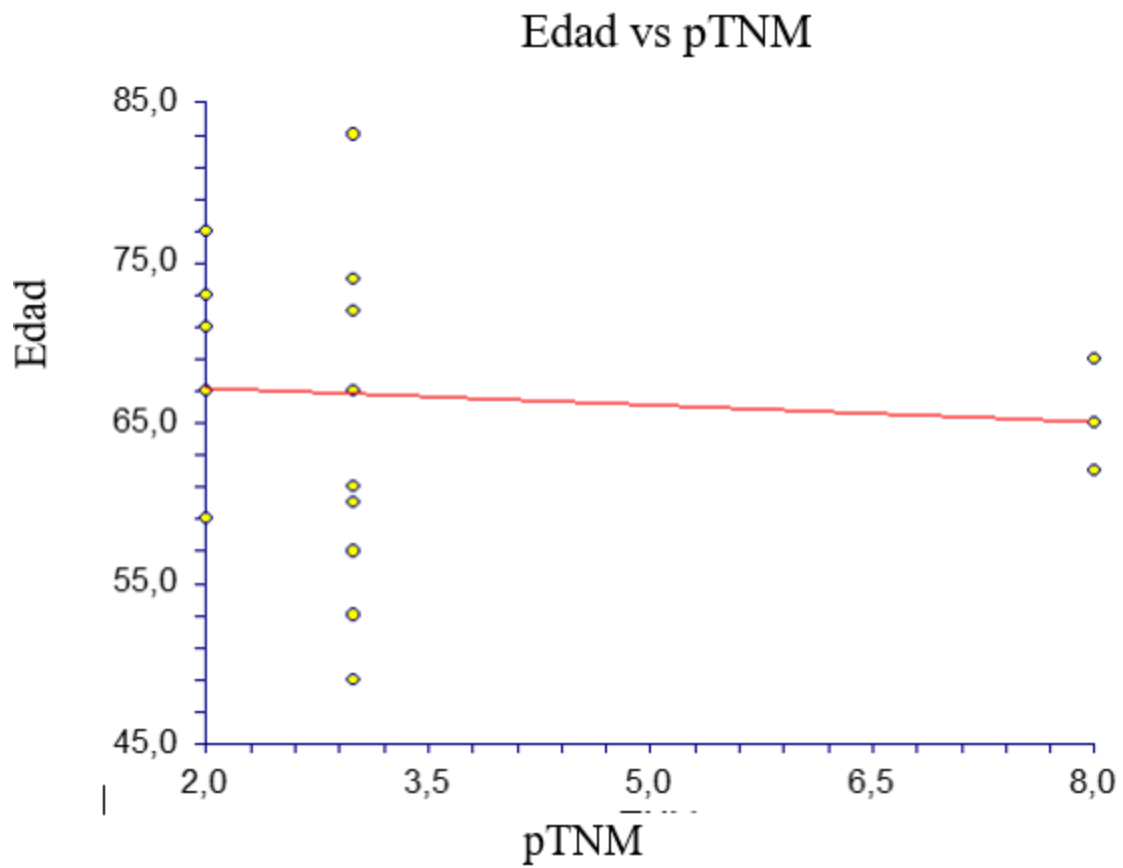


Figura 111. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman I en GA.

La figura 112 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente -0,0149, correlación -0,0032, coeficiente de variación 0,1850.

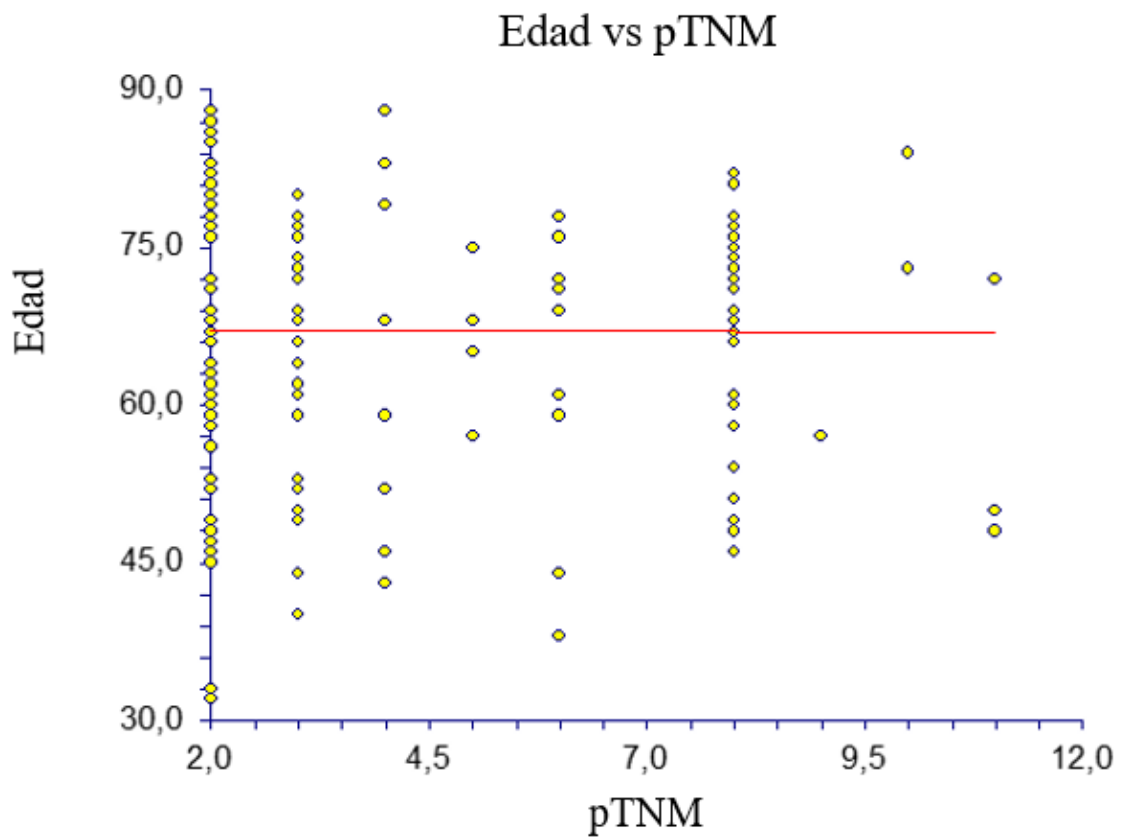


Figura 112. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman II en GA.

La figura 113 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente $-0,0149$, correlación $-0,0032$, coeficiente de variación $0,1850$.

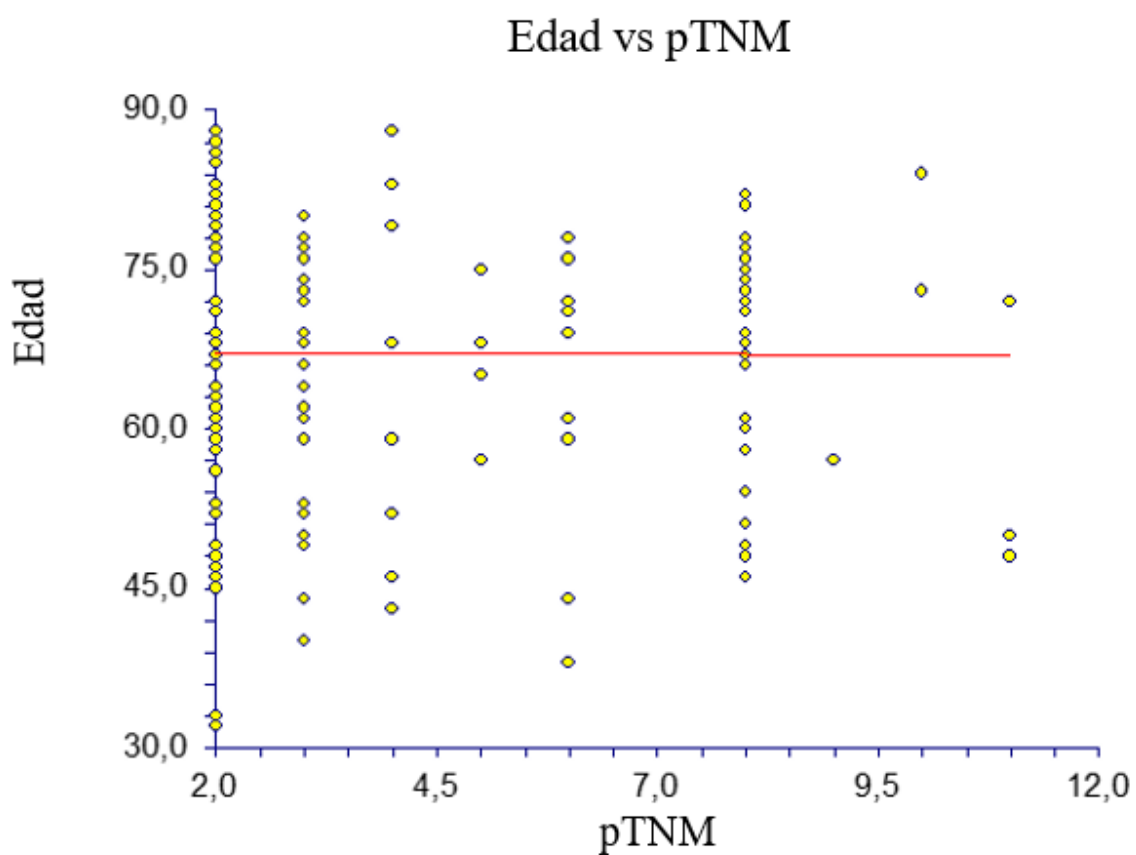


Figura 113. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman III en GA.

La figura 114 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente 0,6080, correlación 0,1415, coeficiente de variación 0,1868.

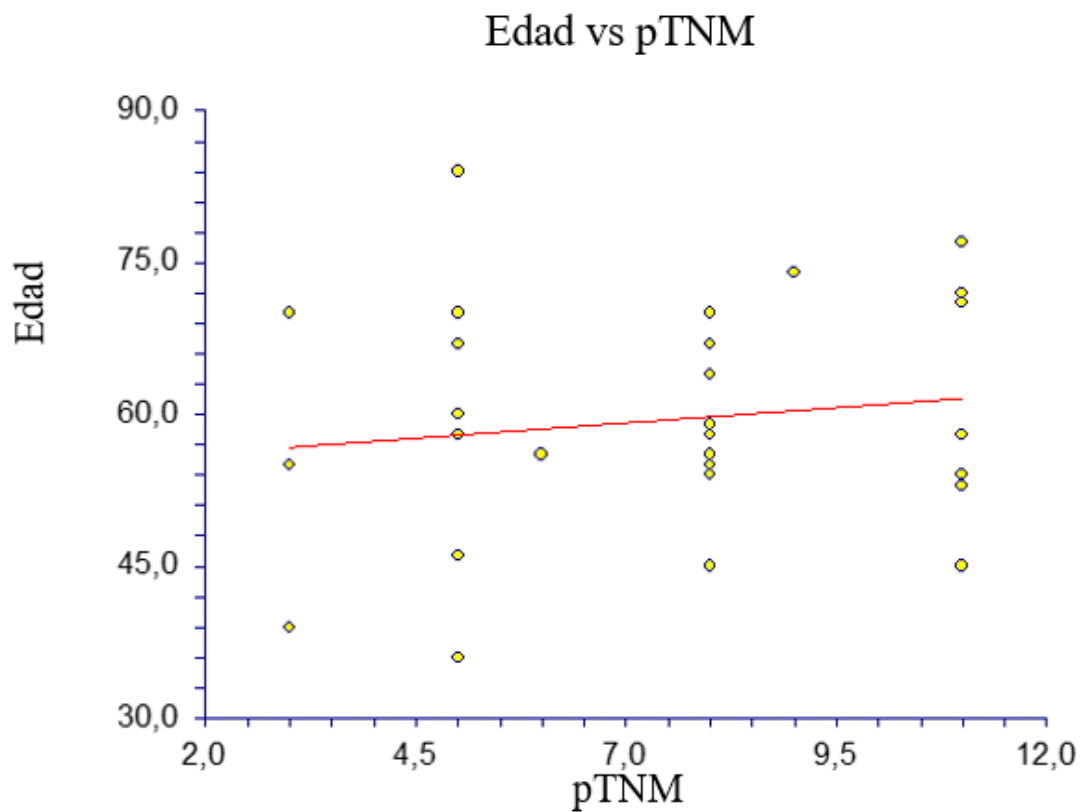


Figura 114. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman IV en GA.

11.04. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GG y subgrupos Furhman.

La figura 115 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 0.6004, correlación 0.1017, coeficiente de variación 0.5687.

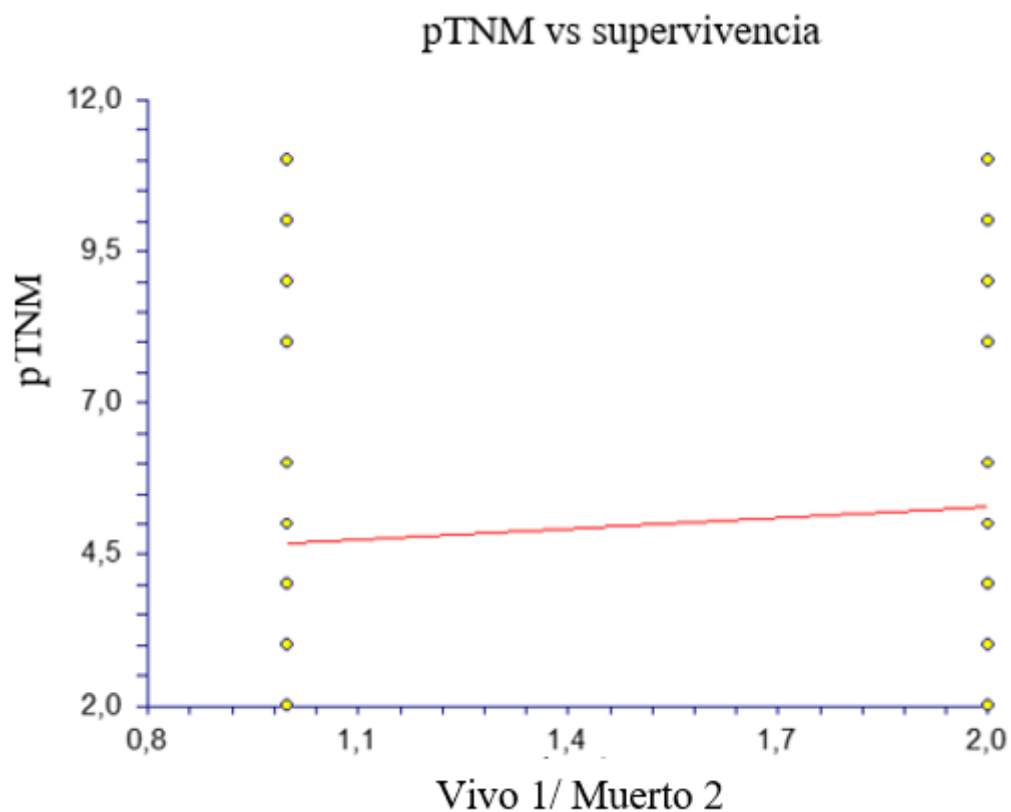


Figura 115. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 116 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -1.4459, correlación -0.1894, coeficiente de variación 0.5995.

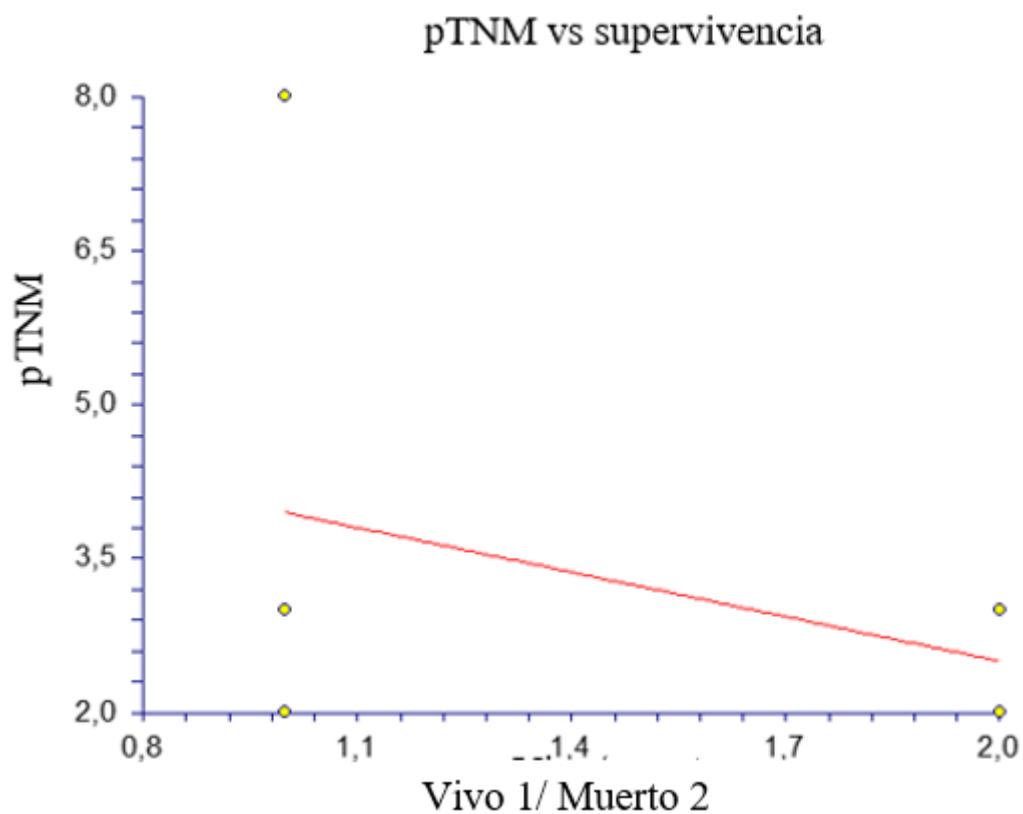


Figura 116. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I en el grupo general.

La figura 117 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 0.5817, correlación 0.0935, coeficiente de variación 0.5884.

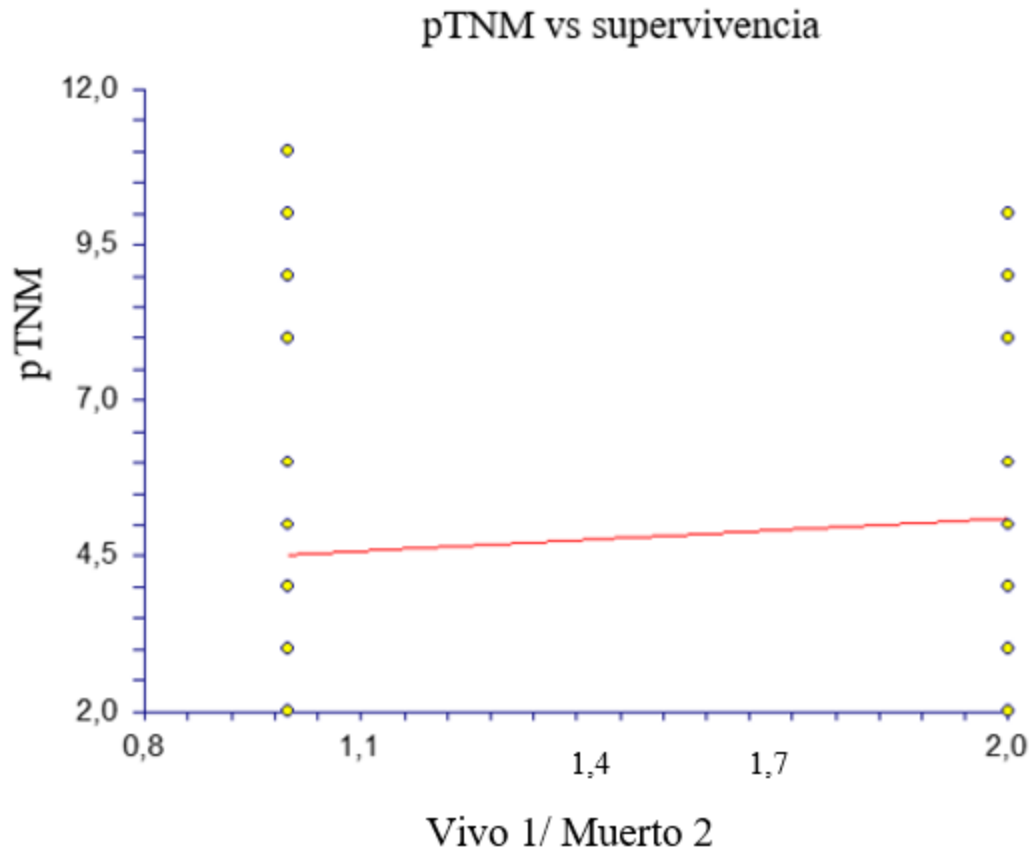


Figura 117. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II en el grupo general.

La figura 118 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 0.0076, correlación 0.0014, coeficiente de variación 0.5510.

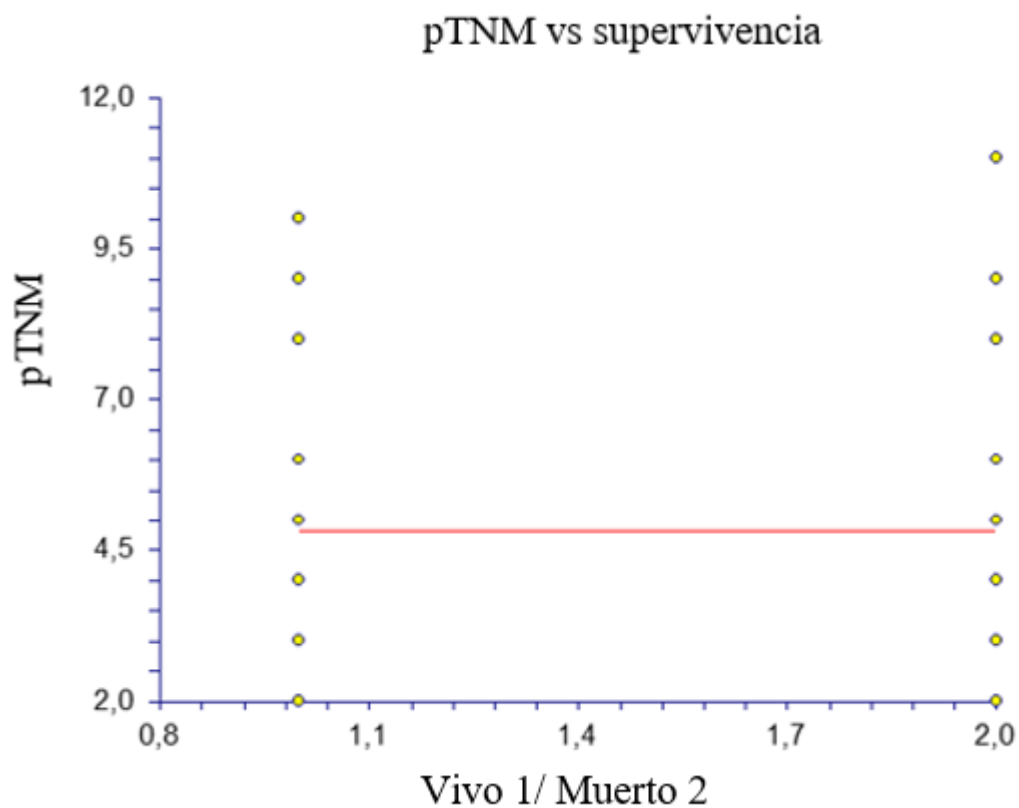


Figura 118. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III en el grupo general.

La figura 119 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 0.5379, correlación 0.1010, coeficiente de variación 0.3580.

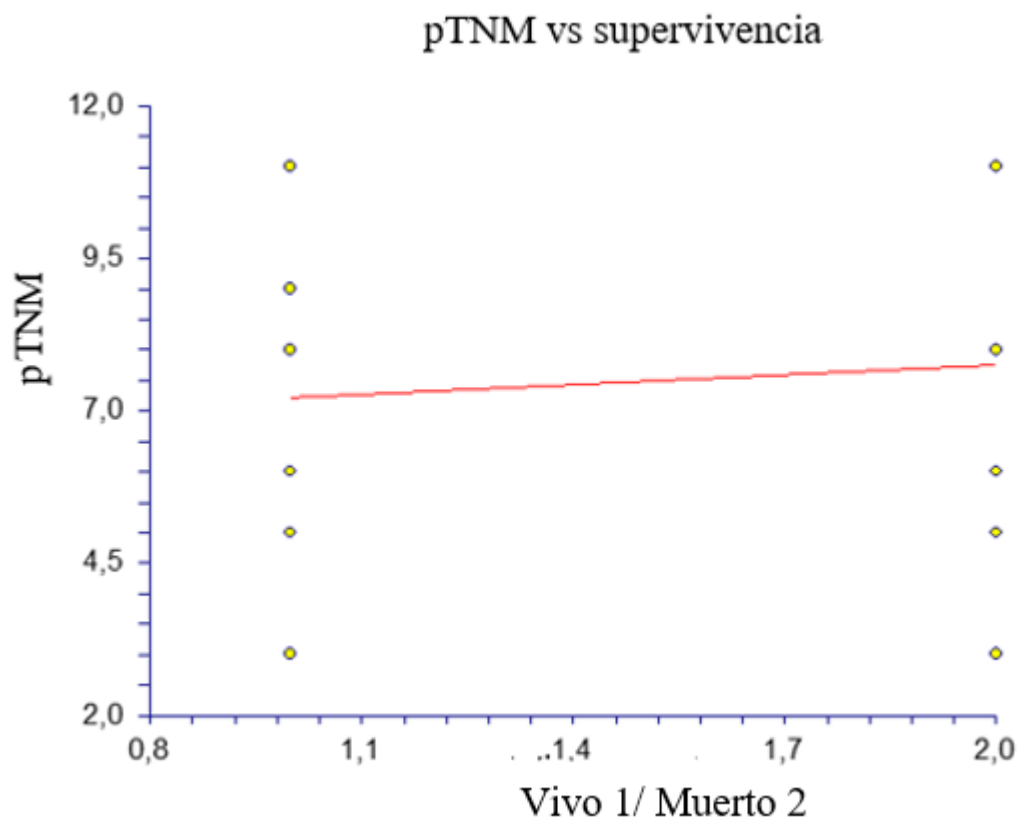


Figura 119. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV en el grupo general.

11.05. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GA y subgrupos Furhman.

La figura 120 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -1,5667, correlación -0,2008, coeficiente de variación 0,6034.

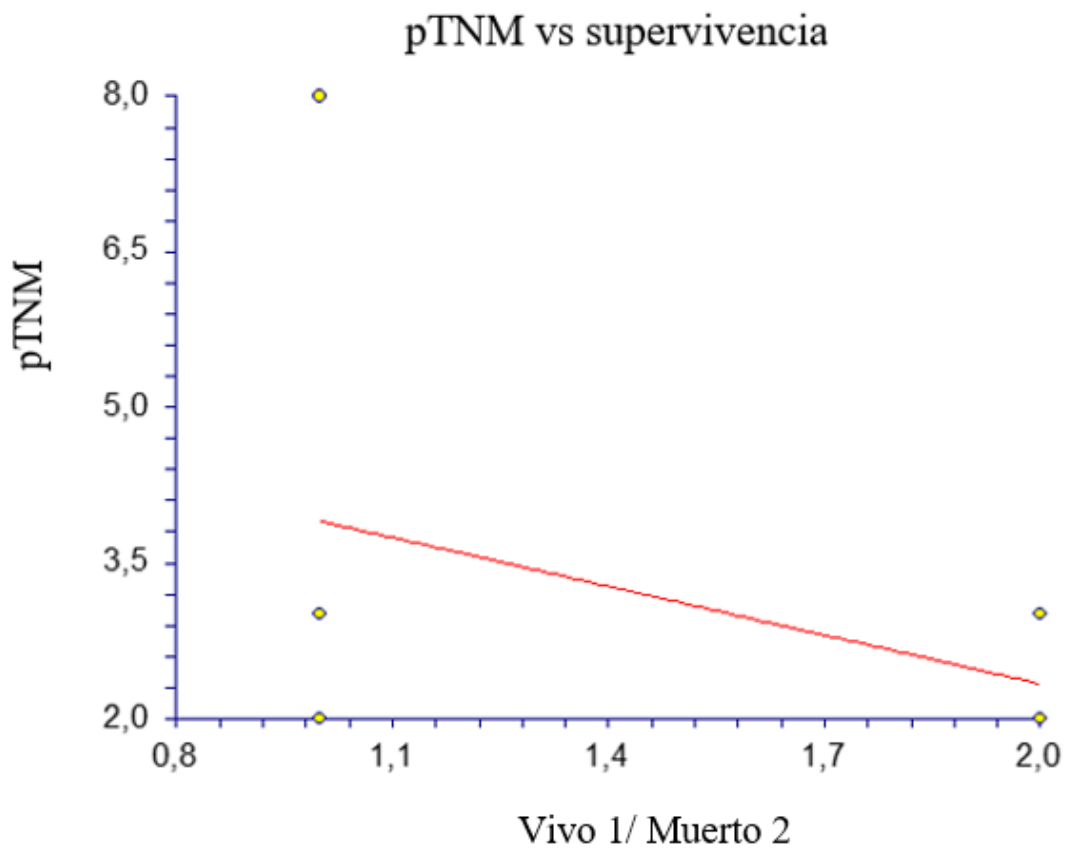


Figura 120. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I en GA.

La figura 121 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -0,0451, correlación -0,0065, coeficiente de variación 0,6126.

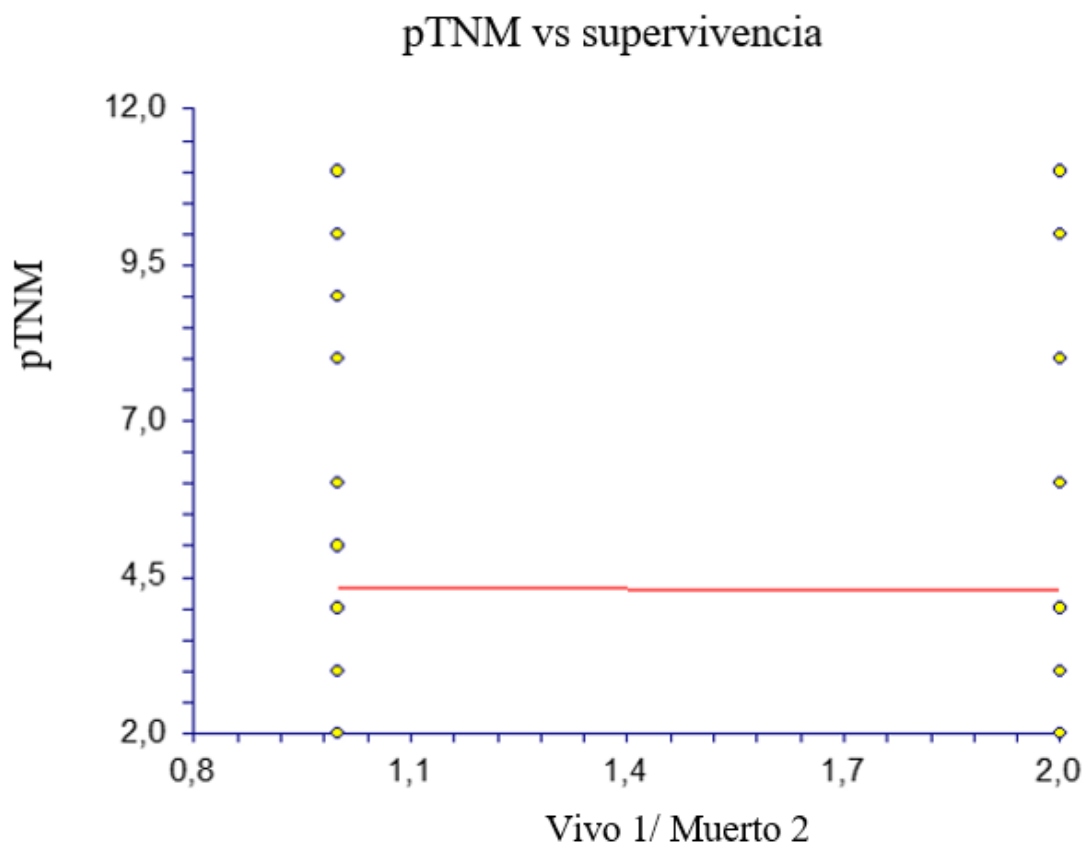


Figura 121. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II en GA.

La figura 122 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -0,0451, correlación -0,0065, coeficiente de variación 0,6126.

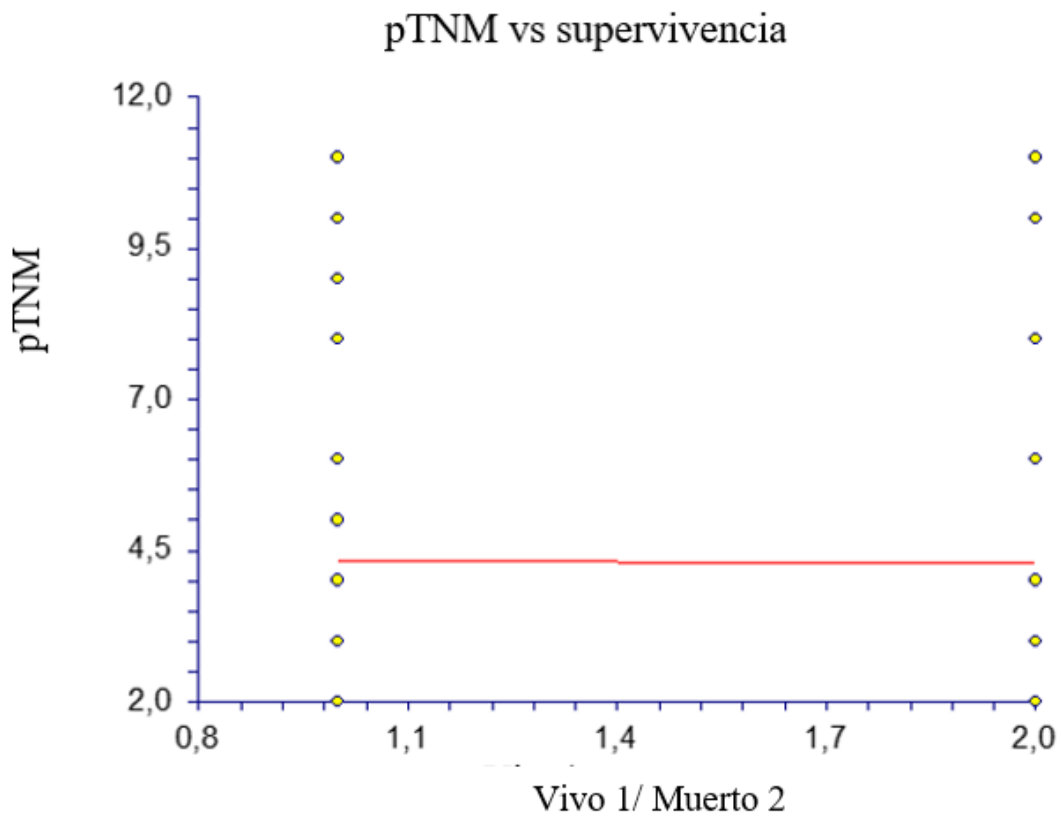


Figura 122. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III en GA.

La figura 123 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 1,0833, correlación 0,2079, coeficiente de variación 0,3442.

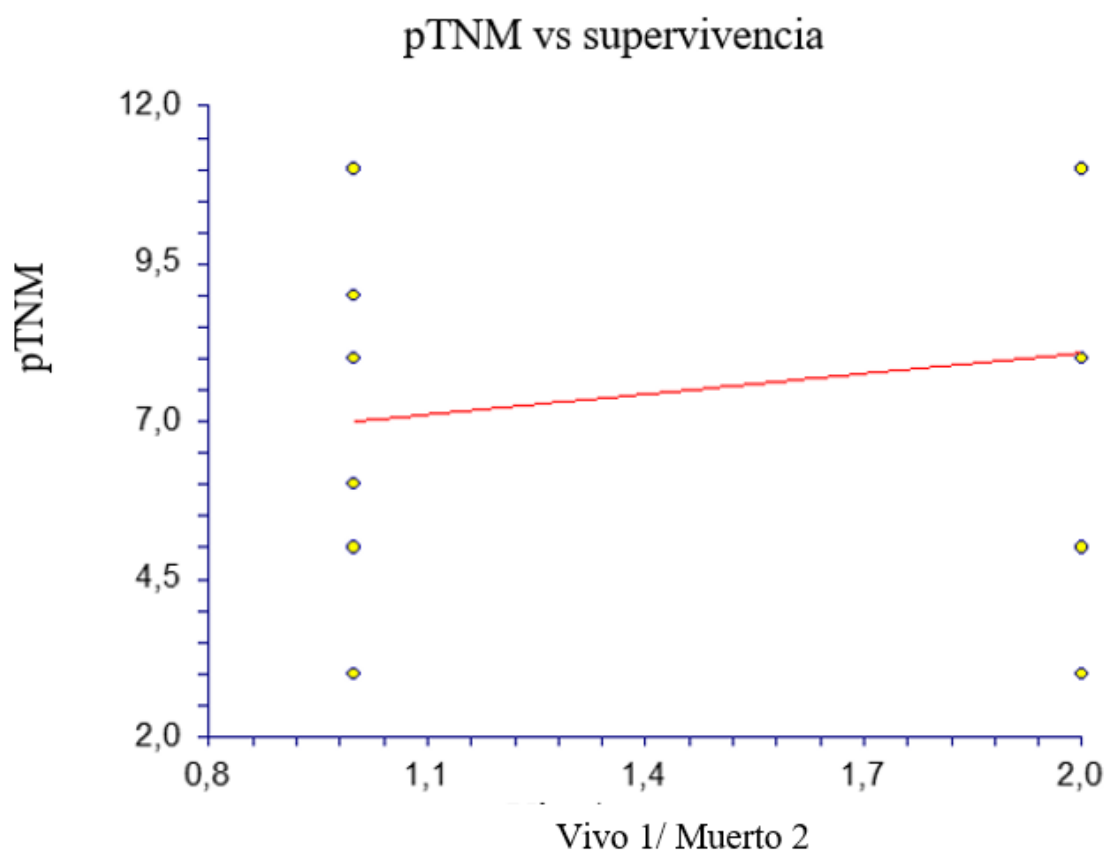


Figura 123. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV en GA.

11.06. Estadio TNM en GB y subgrupos.

La tabla 75 muestra la distribución del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

p TNM	Grupos						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
T1	1	3	0	4	5	3	12
T1a	1	3	1	10	3	13	28
T1b	5	2	1	8	2	31	49
T2	1	4	0	2	4	4	15

T2a	1	3	1	3	2	2	12
T2b	1	2	0	1	2	4	6
T3	1	1	0	2	3	2	9
T3a	6	7	7	9	7	25	61
T3b	1	4	0	3	3	1	12
T3c	2	4	0	2	4	2	14
T4	1	2	1	2	1	1	6

Tabla 75. Distribución del p TNM en GB y subgrupos.

La tabla 76 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

p TNM	GRUPOS				p
	B1 n=21	%			
T1	1	4,76	3	9,09	1.0000
T1a	1	4,76	3	9,09	1.0000
T1b	5	23,80	2	6,06	0.0956
T2	1	4,76	4	12,12	0.6377
T2a	1	4,76	3	9,09	1.0000
T2b	1	4,76	2	6,06	0.0956
T3	1	4,76	1	3,03	1.0000
T3a	6	28,57	7	21,21	0.7451
T3b	1	4,76	4	12,12	0.6377
T3c	2	9,52	4	12,12	0.6377
T4	1	4,76	2	6,06	0.0956
p TNM	GRUPOS				p
	B1 n=21	%			
T1	1	4,76	0	0	1.0000
T1a	1	4,76	1	9,09	1.0000
T1b	5	23,80	1	9,09	1.0000

T2	1	4,76	0	0	1.0000
T2a	1	4,76	1	9,09	1.0000
T2b	1	4,76	0	0	1.0000
T3	1	4,76	0	0	1.0000
T3a	6	28,57	7	63,63	0.0721
T3b	1	4,76	0	0	1.0000
T3c	2	9,52	0	0	0.5343
T4			1		
	1	4,76		9,09	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	p
T1	1	4,76	4	9,52	0.6570
T1a	1	4,76	10	23,80	0.0825
T1b	5	23,80	8	19,04	0.7451
T2	1	4,76	2	4,76	1.0000
T2a	1	4,76	3	7,14	1.0000
T2b	1	4,76	1	2,38	1.0000
T3	1	4,76	2	4,76	1.0000
T3a	6	28,57	9	21,42	0.5451
T3b	1	4,76	3	7,14	1.0000
T3c	2	9,52	2	4,76	1.0000
T4			2		
	1	4,76		4,76	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
T1	1	4,76	5	15,15	0.3863
T1a	1	4,76	3	9,09	1.0000
T1b	5	23,80	2	6,06	0.0956
T2	1	4,76	4	12,12	0.2872
T2a	1	4,76	2	6,06	0.0956
T2b	1	4,76	2	6,06	0.0956
T3	1	4,76	3	9,09	1.0000

T3a	6	28,57	7	21,21	0.7451
T3b	1	4,76	3	9,09	1.0000
T3c	2	9,52	4	12,12	1.0000
T4			1		
	1	4,76		3,03	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	p
T1	1	4,76	3	3,57	1.0000
T1a	1	4,76	13	15,47	0.2920
T1b	5	23,80	31	36,90	0.3119
T2	1	4,76	4	4,76	0.0149
T2a	1	4,76	2	2,38	0.0033
T2b	1	4,76	4	4,76	0.0149
T3	1	4,76	2	2,38	0.0033
T3a	6	28,57	25	29,76	1.0000
T3b	1	4,76	1	1,19	1.0000
T3c	2	9,52	2	2,38	0.0033
T4	1	4,76	1	1,19	1.0000

Tabla 76. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 77 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

p TNM	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
T1	3	9,09	0	0	0.5615
T1a	3	9,09	1	9,09	1.0000
T1b	2	6,06	1	9,09	1.0000
T2	4	12,12	0	0	0.5579
T2a	3	9,09	1	9,09	1.0000

T2b	2	6,06	0	0	1.0000
T3	1	3,03	0	0	1.0000
T3a	7	21,21	7	63,63	0.0211
T3b	4	12,12	0	0	0.5579
T3c	4	12,12	0	0	0.5579
T4	2	6,06	1	9,09	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	p
T1	3	9,09	4	9,52	1.0000
T1a	3	9,09	10	23,80	0.1283
T1b	2	6,06	8	19,04	0.1704
T2	4	12,12	2	4,76	0.3929
T2a	3	9,09	3	7,14	1.0000
T2b	2	6,06	1	2,38	1.0000
T3	1	3,03	2	4,76	1.0000
T3a	7	21,21	9	21,42	1.0000
T3b	4	12,12	3	7,14	0.6923
T3c	4	12,12	2	4,76	0.3929
T4			2		
	2	6,06		4,76	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
T1	3	9,09	5	15,15	0.7085
T1a	3	9,09	3	9,09	1.0000
T1b	2	6,06	2	6,06	1.0000
T2	4	12,12	4	12,12	1.0000
T2a	3	9,09	2	6,06	1.0000
T2b	2	6,06	2	6,06	1.0000
T3	1	3,03	3	9,09	1.0000
T3a	7	21,21	7	21,21	
T3b	4	12,12	3	9,09	1.0000

T3c	4	12,12	4	12,12	1.0000
T4	2	6,06	1	3,03	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	p
T1	3	9,09	3	3,57	0.3485
T1a	3	9,09	13	15,47	0.5513
T1b	2	6,06	31	36,90	0.0005
T2	4	12,12	4	4,76	0.2191
T2a	3	9,09	2	2,38	0.1384
T2b	2	6,06	4	4,76	1.0000
T3	1	3,03	2	2,38	1.0000
T3a	7	21,21	7	21,21	1.0000
T3b	4	12,12	1	1,19	0.0219
T3c	4	12,12	2	2,38	0.0523
T4	2	6,06	1	1,19	0.1990

Tabla 77. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 78 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

p TNM	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
T1	0	0	4	9,52	0.5688
T1a	1	9,09	10	23,80	0.4228
T1b	1	9,09	8	19,04	0.6652
T2	0	0	2	4,76	0.5099
T2a	1	9,09	3	7,14	1.0000
T2b	0	0	1	2,38	0.3752
T3	0	0	2	4,76	0.5099

T3a	7	63,63	9	21,42	1.0000
T3b	0	0	3	7,14	1.0000
T3c	0	0	2	4,76	1.0000
T4	1	9,09	2	4,76	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	P
T1	0	0	5	15,15	0.3092
T1a	1	9,09	3	9,09	0.5615
T1b	1	9,09	2	6,06	1.0000
T2	0	0	4	12,12	0.5579
T2a	1	9,09	2	6,06	1.0000
T2b	0	0	2	6,06	1.0000
T3	0	0	3	9,09	1.0000
T3a	7	63,63	7	21,21	0.0211
T3b	0	0	3	9,09	1.0000
T3c	0	0	4	12,12	0.5579
T4	1	9,09	1	3,03	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
T1	0	0	3	3,57	1.0000
T1a	1	9,09	13	15,47	1.0000
T1b	1	9,09	31	36,90	0.0920
T2	0	0	4	4,76	1.0000
T2a	1	9,09	2	2,38	1.0000
T2b	0	0	4	4,76	1.0000
T3	0	0	2	2,38	1.0000
T3a	7	63,63			
T3b	0	0	1	1,19	1.0000
T3c	0	0	2	2,38	1.0000
T4	1	9,09	1	1,19	1.0000

--	--	--	--	--	--

Tabla 78. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 79 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

p TNM	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
T1	4	9,52	5	15,15	0.4950
T1a	10	23,80	3	9,09	0.1283
T1b	8	19,04	2	6,06	0.1704
T2	2	4,76	4	12,12	0.3954
T2a	3	7,14	2	6,06	1.0000
T2b	1	2,38	2	6,06	0.5792
T3	2	4,76	3	9,09	0.6488
T3a	9	21,42	7	21,21	1.0000
T3b	3	7,14	3	9,09	1.0000
T3c	2	4,76	4	12,12	0.3954
T4	2	4,76	1	3,03	1.0000
p TNM	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	P
T1	4	9,52	3	3,57	0.2206
T1a	10	23,80	13	15,47	0.3280
T1b	8	19,04	31	36,90	0.0438
T2	2	4,76	4	4,76	1.0000
T2a	3	7,14	2	2,38	1.0000
T2b	1	2,38	4	4,76	0.6641
T3	2	4,76	2	2,38	0.6002
T3a	9	21,42	25	29,76	0.3968
T3b	3	7,14	1	1,19	1.0000

T3c	2	4,76	2	2,38	1.0000
T4	2	4,76	1	1,19	1.0000

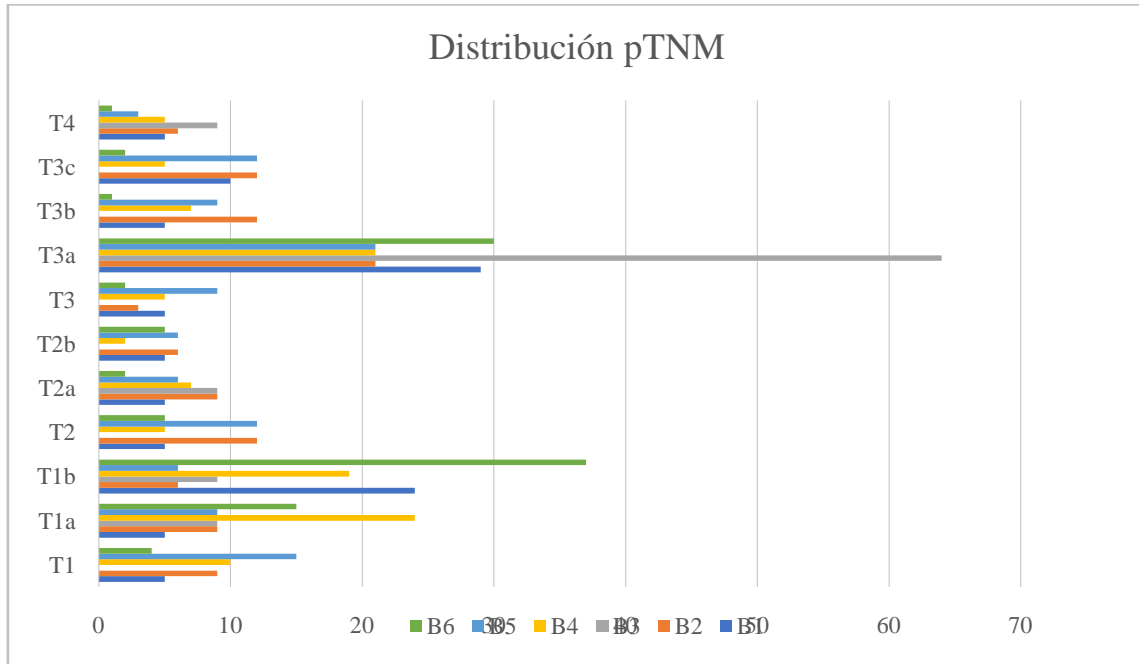
Tabla 79. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

La tabla 80 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

p TNM	GRUPOS				p
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	
T1	5	15,15	3	3,57	0.0394
T1a	3	9,09	13	15,47	0.5513
T1b	2	6,06	31	36,90	0.2274
T2	4	12,12	4	4,76	0.2191
T2a	2	6,06	2	2,38	1.0000
T2b	2	6,06	4	4,76	1.0000
T3	3	9,09	2	2,38	1.0000
T3a	7	21,21	25	29,76	0.4898
T3b	3	9,09	1	1,19	0.0673
T3c	4	12,12	2	2,38	0.0523
T4	1	3,03	1	1,19	1.0000

Tabla 80. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B5 con B6.

La figura 124 muestra la distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos Furhman.



La figura 124. Distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos Furhman.

11.07. Correlación Estadio pTNM y edad en GB y subgrupos Furhman.

La figura 125 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente 0.8409, correlación 0.4511, coeficiente de variación 0.0775.

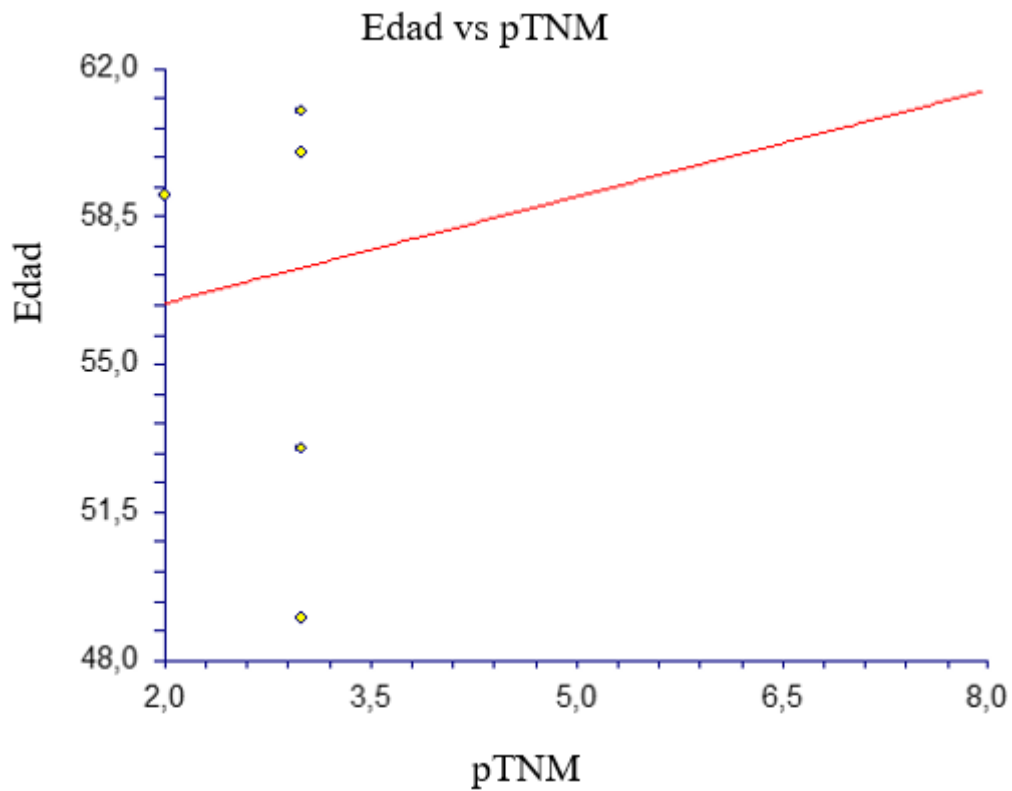


Figura 125. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman I en GB.

La figura 126 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente 0.4130, correlación 0.1158, coeficiente de variación 0.1667.

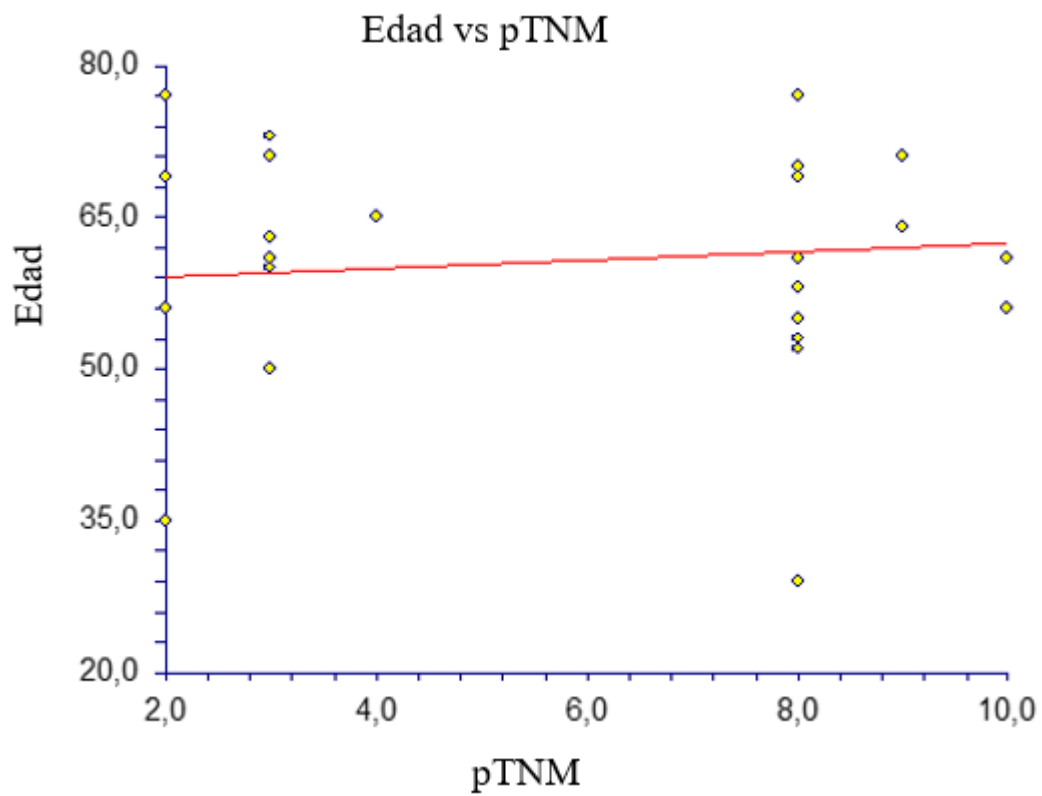


Figura 126. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman II en GB.

La figura 127 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente 0.4404, correlación 0.0978, coeficiente de variación 0.1880.

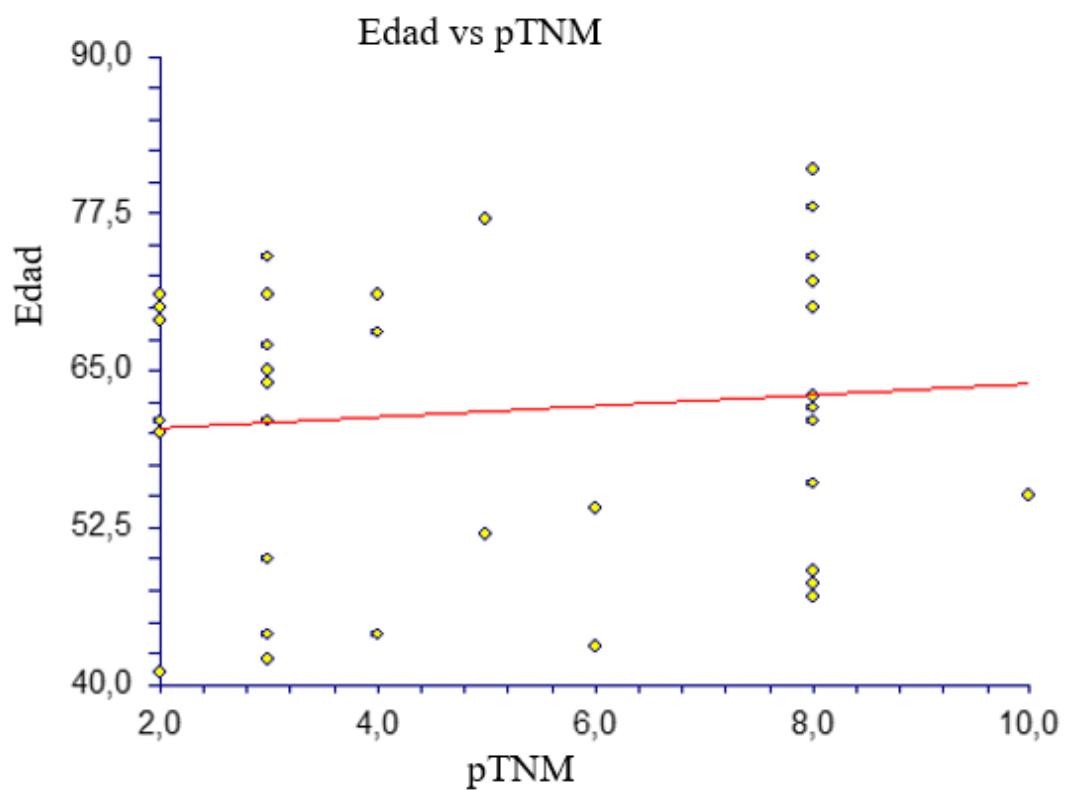


Figura 127. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman III en GB.

La figura 128 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la alteración del estadio pTNM. Pendiente 0.6640, correlación 0.1526, coeficiente de variación 0.2026.

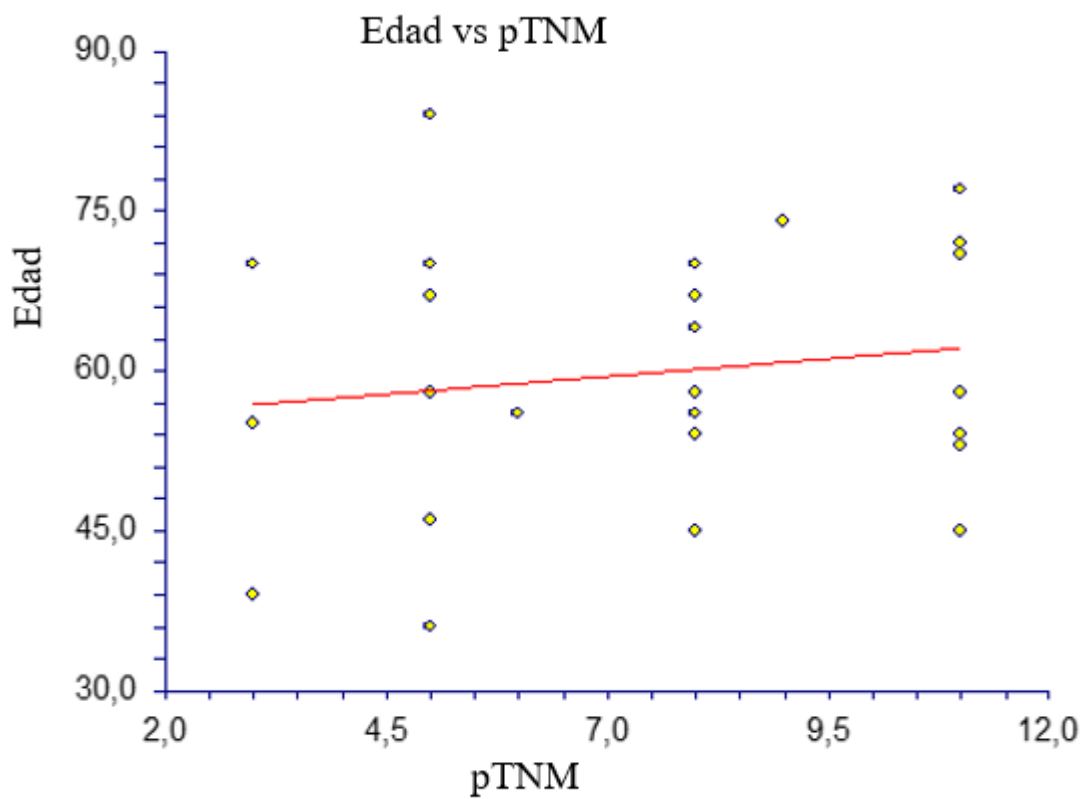


Figura 128. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman IV en GB.

11.08. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GB y subgrupos Furhman.

La figura 129 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -1.1429, correlación -0.1612, coeficiente de variación 0.6682.

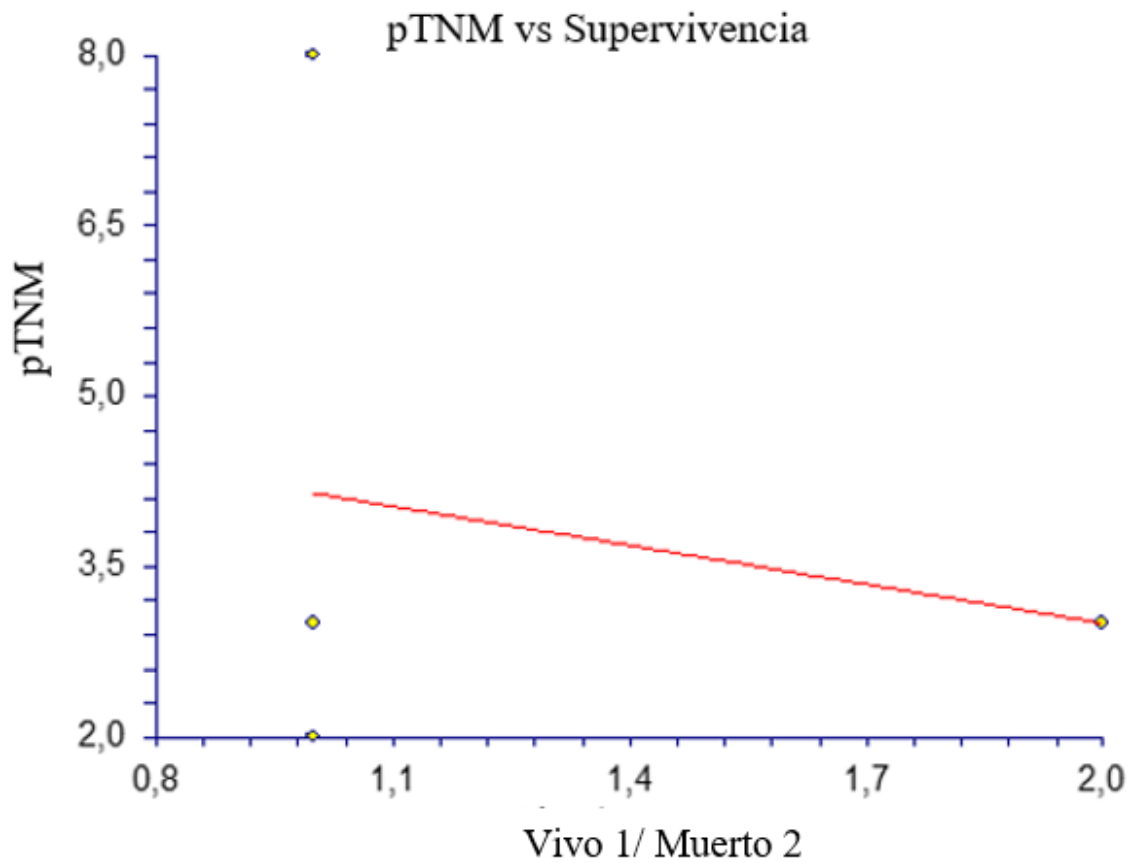


Figura 129. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I en GB.

La figura 130 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -0.4651, correlación -0.0802, coeficiente de variación 0.4812.

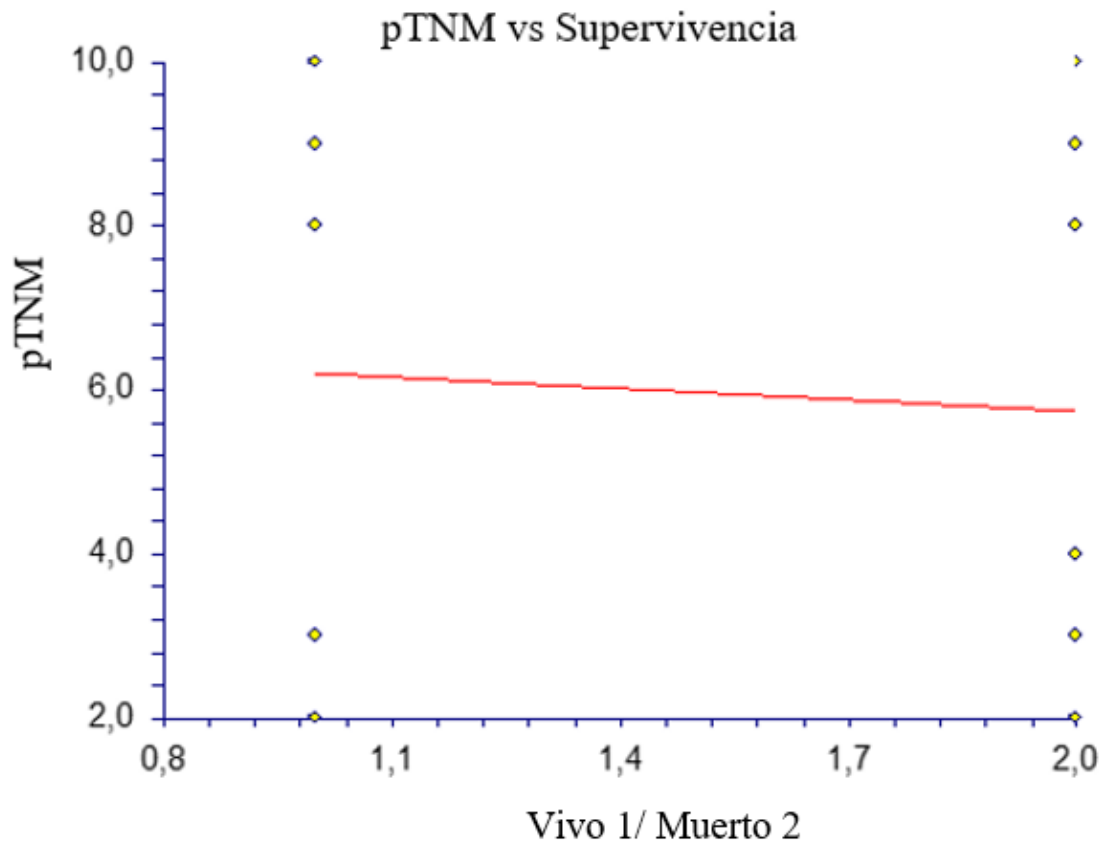


Figura 130. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II en GB.

La figura 131 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -0.6744, correlación -0.1168, coeficiente de variación 0-4794.

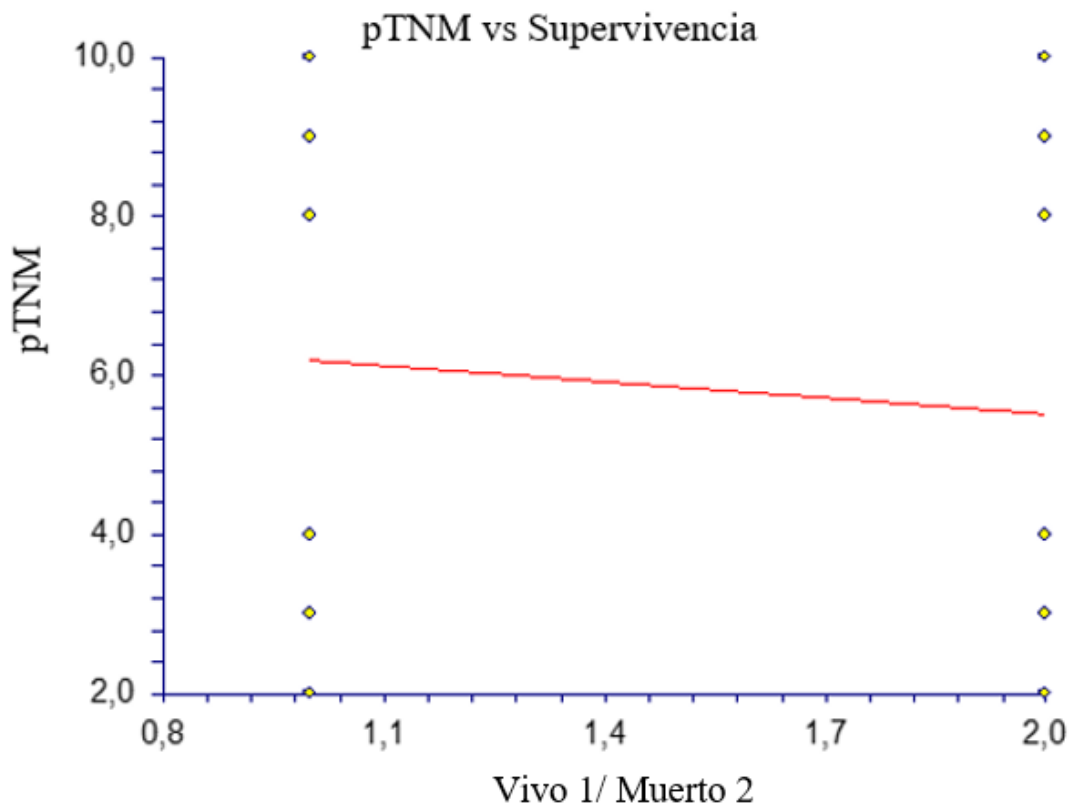


Figura 131. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III en GB.

La figura 132 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 1.8571, correlación 0.3420, coeficiente de variación 0.3530.

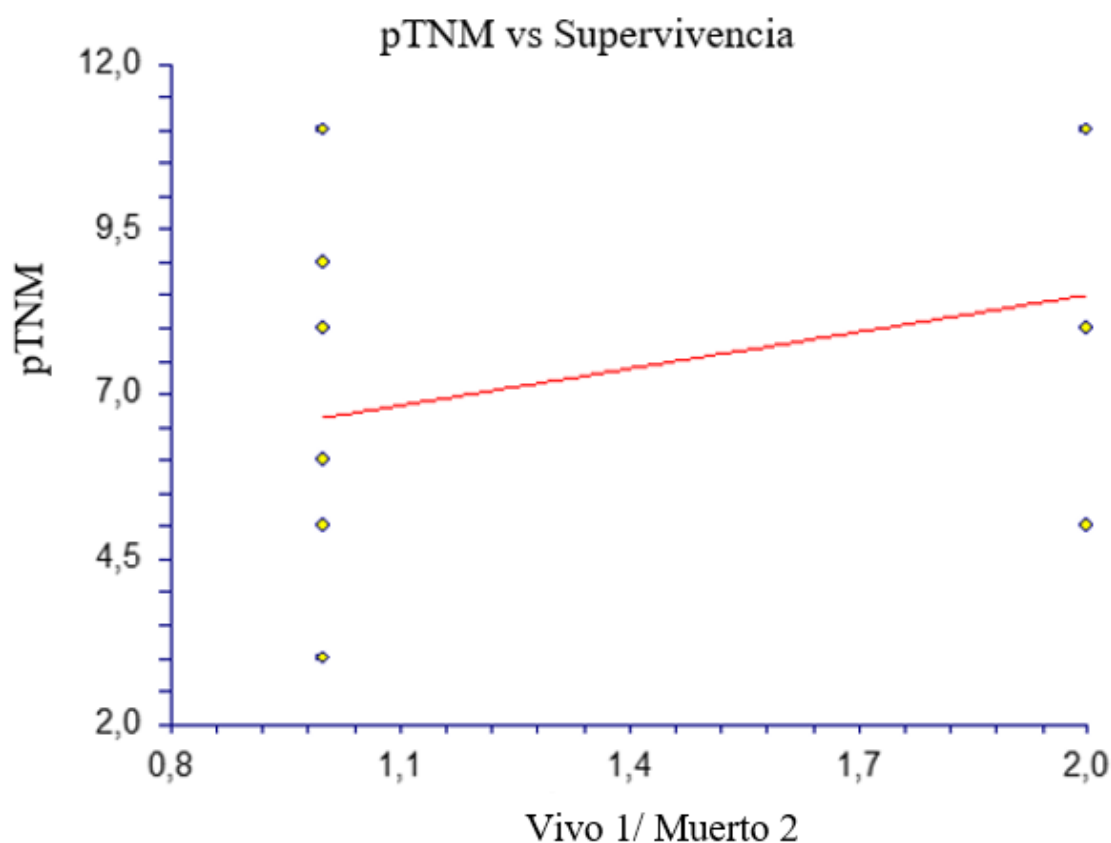


Figura 132. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV en GB.

12. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos.

12.01. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general.

La tabla 81 muestra la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS		
	GA n=582	GB n=224	Total

Vimentina +: si=1	526	208	734
Vimentina+: no=2	56	16	72
EMA +: si=1	187	51	238
EMA +: no=2	395	173	568
CD10- : si=1	338	187	525
CD10-: no=2	244	37	281
CK 7 -: si=1	210	109	319
CK 7 -: no=2	372	115	487
actina -: si=1	230	137	367
actina -: no=2	352	87	439
actina +: si=1	7	3	10
actina +: no=2	575	221	796
desmina -: si=1	112	67	179
desmina -: no=2	470	157	627
Ecadherina +: si=1	70	58	128
Ecadherina +: no=2	512	166	678

Tabla 81. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general.

La tabla 82 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	GA n=582	%	GB n=224	%	p
Vimentina +: si=1	526	90,37	208	92,85	0.2574
Vimentina+: no=2	56	9,62	16	7,14	0.2574
EMA +: si=1	187	32,13	51	22,76	0.0097
EMA +: no=2	395	67,86	173	77,23	0.0097
CD10- : si=1	338	58,07	187	83,48	0.0001
CD10-: no=2	244	41,92	37	16,51	0.0001

CK 7 -: si=1	210	36,08	109	48,66	0.0013
CK 7 -: no=2	372	63,91	115	51,33	0.0013
actina -: si=1	230	39,51	137	61,16	0.0001
actina -: no=2	352	60,48	87	38,83	0.0001
actina +: si=1	7	1,20	3	1,33	1.0000
actina +: no=2	575	98,79	221	98,66	1.0000
desmina -: si=1	112	19,24	67	29,91	0.0017
desmina -: no=2	470	80,75	157	70,08	0.0017
Ecadherina +: si=1	70	12,02	58	25,89	0.0001
Ecadherina +: no=2	512	87,97	166	74,10	0.0001

Tabla 82.muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

La figura 133 muestra la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

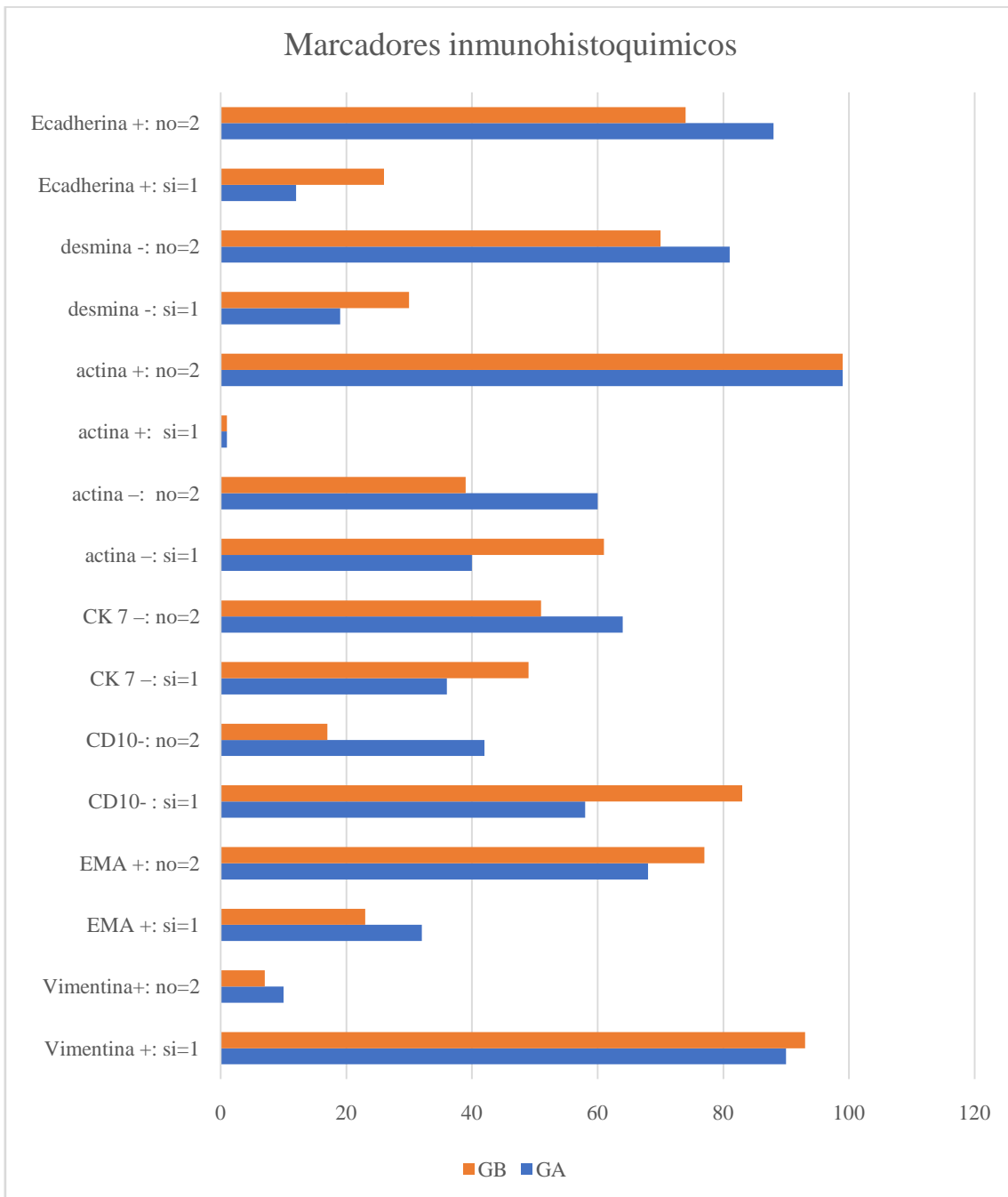
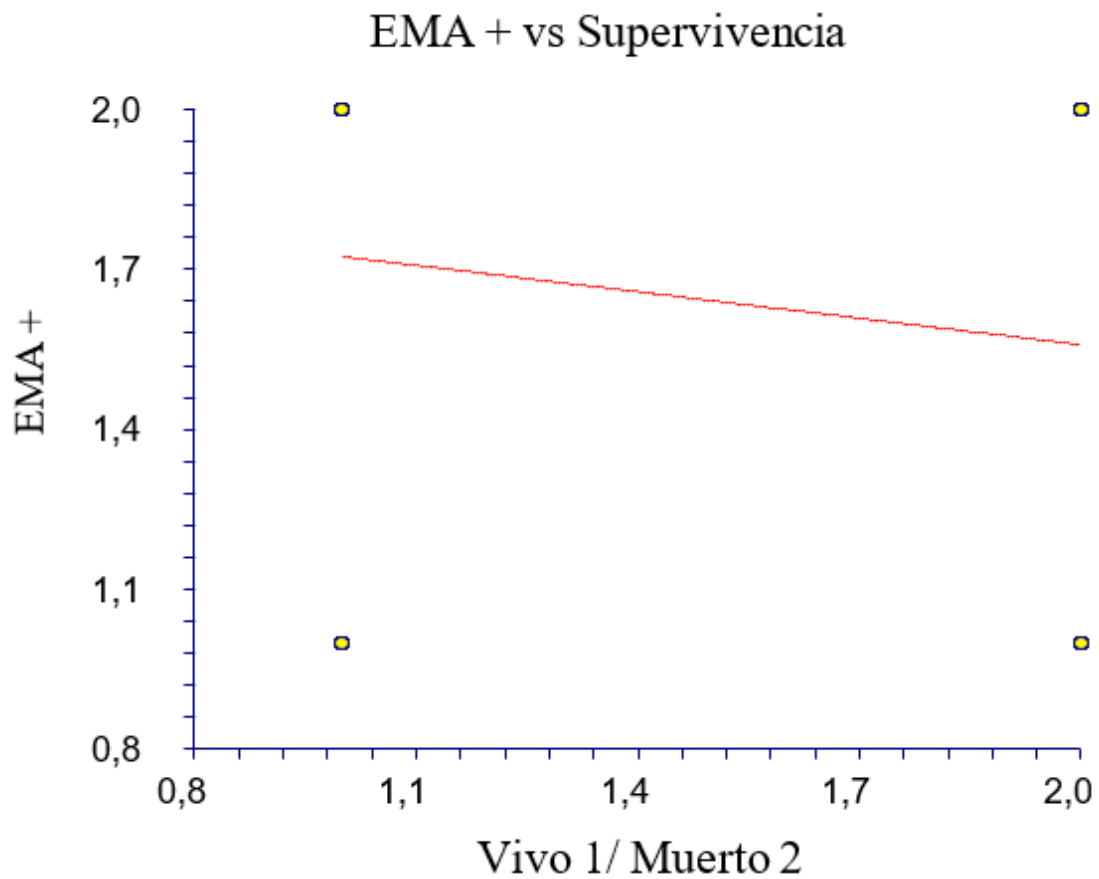


Figura 133. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

12.01.02. Correlación marcadores inmunohistoquímicos con supervivencia entre GA y GB

La figura 134 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico EMA+ y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico EMA+, mayor es la mortalidad. Pendiente -0,1653, correlación -0,1590, coeficiente de variación 0,2758.



La figura 134 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico EMA+ y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) entre grupo A y B.

En GB fue más frecuente que en GA encontrar los siguientes marcadores: CD10 - (83.48%), CD7 - (48.66%), actina - (61.16%), Desmina - (29.91%) y E-Cadherina +. No hubo correlación entre estos marcadores y la supervivencia.

En todos los marcadores en los que hubo diferencia de distribución entre GA y GB (más en GA EMA+, más en GB CD10 -, CD7 -, actina -, Desmina - E-Cadherina +, no hubo correlación entre estos marcadores y la progresión de la enfermedad.

12.02. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos en GB y subgrupos.

La tabla 83 muestra la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Vimentina +: si=1	17	32	9	36	32	83	209
Vimentina+: no=2	4	1	2	6	1	1	15
EMA +: si=1	10	3	4	12	2	20	51
EMA +: no=2	11	30	7	30	31	64	173
CD10- : si=1	11	32	6	31	32	75	187
CD10-: no=2	10	1	5	11	1	9	37
CK 7 -: si=1	16	15	5	22	15	36	109
CK 7 -: no=2	5	18	6	20	18	48	115
actina -: si=1	8	22	5	18	24	61	138
actina -: no=2	13	11	6	24	9	23	86
actina +: si=1	1	1	1	1	2	3	9
actina +: no=2	20	32	10	41	31	81	215
desmina -: si=1	6	10	4	12	10	25	209
desmina -: no=2	15	23	7	30	23	59	15

Ecaderina +: si=1	7	10	3	8	10	20	51
Ecaderina +: no=2	14	23	8	34	23	64	173

Tabla 83. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en GB y subgrupos.

La tabla 84 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
Vimentina +: si=1	17	80,95	32	96,96	0.0689
Vimentina+: no=2	4	19,05	1	3,04	0.0689
EMA +: si=1	10	47,61	3	9,09	0.0024
EMA +: no=2	11	53,39	30	90,91	0.0024
CD10- : si=1	11	52,38	32	96,96	0.0001
CD10-: no=2	10	47,62	1	3,04	0.0001
CK 7 -: si=1	16	76,19	15	45,45	0.0470
CK 7 -: no=2	5	23,81	18	54,55	0.0470
actina -: si=1	8	38,09	22	66,66	0.0522
actina -: no=2	13	61,91	11	33,34	0.0522
actina +: si=1	1	4,76	1	3,03	1.0000
actina +: no=2	20	95,24	32	96,97	1.0000
desmina -: si=1	6	25	10	30,30	0.7851
desmina -: no=2	15	75	23	69,7	0.7851
Ecaderina +: si=1	7	33,33	10	30,30	1.0000
Ecaderina +: no=2	14	66,67	23	69,7	1.0000
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B3	%	p

			n=11		
Vimentina +: si=1	17	80,95	9	81,81	1.0000
Vimentina+: no=2	4	19,05	2	18,19	1.0000
EMA +: si=1	10	47,61	4	36,36	0.7120
EMA +: no=2	11	53,39	7	63,64	0.7120
CD10- : si=1	11	52,38	6	54,54	1.0000
CD10-: no=2	10	47,62	5	45,45	1.0000
CK 7 -: si=1	16	76,19	5	45,45	0.1228
CK 7 -: no=2	5	23,81	6	54,54	0.1228
actina -: si=1	8	38,09	5	45,45	0.7208
actina -: no=2	13	61,91	6	54,54	0.7208
actina +: si=1	1	4,76	1	9,09	1.0000
actina +: no=2	20	95,24	10	90,91	1.0000
desmina -: si=1	6	25	4	36,36	0.7026
desmina -: no=2	15	75	7	63,64	0.7026
Ecadherina +: si=1	7	33,33	3	27,27	1.0000
Ecadherina +: no=2	14	66,67	8	72,73	1.0000
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	p
Vimentina +: si=1	17	80,95	36	85,71	0.7193
Vimentina+: no=2	4	19,05	6	14,29	0.7193
EMA +: si=1	10	47,61	12	28,57	0.1665
EMA +: no=2	11	53,39	30	71,43	0.1665
CD10- : si=1	11	52,38	31	73,80	0.1000
CD10-: no=2	10	47,62	11	26,20	0.1000
CK 7 -: si=1	16	76,19	22	52,38	0.1015
CK 7 -: no=2	5	23,81	20	47,62	0.1015
actina -: si=1	8	38,09	18	42,85	0.7904
actina -: no=2	13	61,91	24	57,15	0.7904

actina +: si=1	1	4,76	1	2,38	1.0000
actina +: no=2	20	95,24	41	97,62	1.0000
desmina -: si=1	6	25	12	28,57	1.0000
desmina -: no=2	15	75	30	71,43	1.0000
Ecadherina +: si=1	7	33,33	8	19,04	0.2265
Ecadherina +: no=2	14	66,67	34	80,96	0.2265
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
Vimentina +: si=1	17	80,95	32	96,96	0.0689
Vimentina+: no=2	4	19,05	1	3,04	0.0689
EMA +: si=1	10	47,61	2	6,06	0.0006
EMA +: no=2	11	53,39	31	93,94	0.0006
CD10- : si=1	11	52,38	32	96,96	0.0001
CD10-: no=2	10	47,62	1	3,04	0.0001
CK 7 -: si=1	16	76,19	15	45,45	0.0470
CK 7 -: no=2	5	23,81	18	54,55	0.0470
actina -: si=1	8	38,09	24	72,72	0.0220
actina -: no=2	13	61,91	9	27,28	0.0220
actina +: si=1	1	4,76	2	6,06	1.0000
actina +: no=2	20	95,24	31	93,94	1.0000
desmina -: si=1	6	25	10	30,30	1.0000
desmina -: no=2	15	75	23	69,70	1.0000
Ecadherina +: si=1	7	33,33	10	30,30	1.0000
Ecadherina +: no=2	14	66,67	23	69,70	1.0000
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	p

Vimentina +: si=1	17	80,95	83	98,80	0.0054
Vimentina+: no=2	4	19,05	1	1,20	0.0054
EMA +: si=1	10	47,61	20	23,80	0.0558
EMA +: no=2	11	53,39	64	76,20	0.0558
CD10- : si=1	11	52,38	75	89,28	0.0004
CD10-: no=2	10	47,62	9	10,72	0.0004
CK 7 -: si=1	16	76,19	36	42,85	0.0075
CK 7 -: no=2	5	23,81	48	57,15	0.0075
actina -: si=1	8	38,09	61	72,61	0.0045
actina -: no=2	13	61,91	23	27,39	0.0045
actina +: si=1	1	4,76	3	3,57	1.0000
actina +: no=2	20	95,24	81	96,43	1.0000
desmina -: si=1	6	25	25	29,76	1.0000
desmina -: no=2	15	75	59	70,24	1.0000
Ecadherina +: si=1	7	33,33	20	23,80	1.0000
Ecadherina +: no=2	14	66,67	64	76,20	1.0000

Tabla 84. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 85 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	P
Vimentina +: si=1	32	96,96	9	81,81	0.1495
Vimentina+: no=2	1	3,04	2	18,19	0.1495
EMA +: si=1	3	9,09	4	36,36	0.0538
EMA +: no=2	30	90,91	7	63,64	0.0538
CD10- : si=1	32	96,96	6	54,54	0.0022

CD10-: no=2	1	3,04	5	45,45	0.0022
CK 7 -: si=1	15	45,45	5	45,45	1.0000
CK 7 -: no=2	18	54,55	6	54,54	1.0000
actina -: si=1	22	66,66	5	45,45	
actina -: no=2	11	33,34	6	54,54	1.0000
actina +: si=1	1	3,03	1	9,09	1.0000
actina +: no=2	32	96,97	10	90,91	1.0000
desmina -: si=1	10	30,30	4	36,36	1.0000
desmina -: no=2	23	69,7	7	63,64	1.0000
Ecadherina +: si=1	10	30,30	3	27,27	1.0000
Ecadherina +: no=2	23	69,7	8	72,73	1.0000
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	P
Vimentina +: si=1	32	96,96	36	85,71	0.1264
Vimentina+: no=2	1	3,04	6	14,29	0.1264
EMA +: si=1	3	9,09	12	28,57	0.0447
EMA +: no=2	30	90,91	30	71,43	0.0447
CD10- : si=1	32	96,96	31	73,80	0.0092
CD10-: no=2	1	3,04	11	26,20	0.0092
CK 7 -: si=1	15	45,45	22	52,38	0.6438
CK 7 -: no=2	18	54,55	20	47,62	0.6438
actina -: si=1	22	66,66	18	42,85	0.0031
actina -: no=2	11	33,34	24	57,15	0.0031
actina +: si=1	1	3,03	1	2,38	1.0000
actina +: no=2	32	96,97	41	97,62	1.0000
desmina -: si=1	10	30,30	12	28,57	1.0000
desmina -: no=2	23	69,7	30	71,43	1.0000
Ecadherina +: si=1	10	30,30	8	19,04	0.2871
Ecadherina +: no=2	23	69,7	34	80,96	0.2871

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS		B5		
	B2 n=33	%	n=33	%	p
Vimentina +: si=1	32	96,96	32	96,96	1.0000
Vimentina+: no=2	1	3,04	1	3,04	1.0000
EMA +: si=1	3	9,09	2	6,06	1.0000
EMA +: no=2	30	90,91	31	93,94	1.0000
CD10- : si=1	32	96,96	32	96,96	1.0000
CD10-: no=2	1	3,04	1	3,04	1.0000
CK 7 -: si=1	15	45,45	15	45,45	1.0000
CK 7 -: no=2	18	54,55	18	54,55	1.0000
actina -: si=1	22	66,66	24	72,72	0.2463
actina -: no=2	11	33,34	9	27,28	0.2463
actina +: si=1	1	3,03	2	6,06	1.0000
actina +: no=2	32	96,97	31	93,94	1.0000
desmina -: si=1	10	30,30	10	30,30	1.0000
desmina -: no=2	23	69,7	23	69,70	1.0000
Ecadherina +: si=1	10	30,30	10	30,30	
Ecadherina +: no=2	23	69,7	23	69,70	
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS		B6		
	B2 n=33	%	n=84	%	p
Vimentina +: si=1	32	96,96	83	98,80	0.4863
Vimentina+: no=2	1	3,04	1	1,20	0.4863
EMA +: si=1	3	9,09	20	23,80	0.1186
EMA +: no=2	30	90,91	64	76,20	0.1186
CD10- : si=1	32	96,96	75	89,28	0.2784
CD10-: no=2	1	3,04	9	10,72	0.2784

CK 7 -: si=1	15	45,45	36	42,85	0.8379
CK 7 -: no=2	18	54,55	48	57,15	0.8379
actina -: si=1	22	66,66	61	72,61	0.2837
actina -: no=2	11	33,34	23	27,39	0.2837
actina +: si=1	1	3,03	3	3,57	1.0000
actina +: no=2	32	96,97	81	96,43	1.0000
desmina -: si=1	10	30,30	25	29,76	1.0000
desmina -: no=2	23	69,7	59	70,24	1.0000
Ecadherina +: si=1	10	30,30	20	23,80	0.4871
Ecadherina +: no=2	23	69,7	64	76,20	0.4871

Tabla 85. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 86 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
Vimentina +: si=1	9	81,81	36	85,71	0.6652
Vimentina+: no=2	2	18,19	6	14,29	0.6652
EMA +: si=1	4	36,36	12	28,57	0.7164
EMA +: no=2	7	63,64	30	71,43	0.7164
CD10- : si=1	6	54,54	31	73,80	0.2747
CD10-: no=2	5	45,45	11	26,20	0.2747
CK 7 -: si=1	5	45,45	22	52,38	0.7445
CK 7 -: no=2	6	54,54	20	47,62	0.7445
actina -: si=1	5	45,45	18	42,85	1.0000
actina -: no=2	6	54,54	24	57,15	1.0000

actina +: si=1	1	9,09	1	2,38	0.3752
actina +: no=2	10	90,91	41	97,62	0.3752
desmina -: si=1	4	36,36	12	28,57	0.7164
desmina -: no=2	7	63,64	30	71,43	0.7164
Ecadherina +: si=1	3	27,27	8	19,04	0.6783
Ecadherina +: no=2	8	72,73	34	80,96	0.6783
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	P
Vimentina +: si=1	9	81,81	32	96,96	0.1495
Vimentina+: no=2	2	18,19	1	3,04	0.1495
EMA +: si=1	4	36,36	2	6,06	0.0269
EMA +: no=2	7	63,64	31	93,94	0.0269
CD10- : si=1	6	54,54	32	96,96	0.0022
CD10-: no=2	5	45,45	1	3,04	0.0022
CK 7 -: si=1	5	45,45	15	45,45	1.0000
CK 7 -: no=2	6	54,54	18	54,55	1.0000
actina -: si=1	5	45,45	24	72,72	0.1445
actina -: no=2	6	54,54	9	27,28	0.1445
actina +: si=1	1	9,09	2	6,06	1.0000
actina +: no=2	10	90,91	31	93,94	1.0000
desmina -: si=1	4	36,36	10	30,30	0.7222
desmina -: no=2	7	63,64	23	69,70	0.7222
Ecadherina +: si=1	3	27,27	10	30,30	1.0000
Ecadherina +: no=2	8	72,73	23	69,70	1.0000
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p

Vimentina +: si=1	9	81,81	83	98,80	0.0346
Vimentina+: no=2	2	18,19	1	1,20	0.0346
EMA +: si=1	4	36,36	20	23,80	0.4610
EMA +: no=2	7	63,64	64	76,20	0.4610
CD10- : si=1	6	54,54	75	89,28	0.0094
CD10-: no=2	5	45,45	9	10,72	0.0094
CK 7 -: si=1	5	45,45	36	42,85	1.0000
CK 7 -: no=2	6	54,54	48	57,15	1.0000
actina -: si=1	5	45,45	61	72,61	0.0853
actina -: no=2	6	54,54	23	27,39	0.0853
actina +: si=1	1	9,09	3	3,57	1.0000
actina +: no=2	10	90,91	81	96,43	1.0000
desmina -: si=1	4	36,36	25	29,76	1.0000
desmina -: no=2	7	63,64	59	70,24	1.0000
Ecadherina +: si=1	3	27,27	20	23,80	1.0000
Ecadherina +: no=2	8	72,73	64	76,20	1.0000

Tabla 86. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 87 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
Vimentina +: si=1	36	85,71	32	96,96	0.1264
Vimentina+: no=2	6	14,29	1	3,04	0.1264
EMA +: si=1	12	28,57	2	6,06	0.0166
EMA +: no=2	30	71,43	31	93,94	0.0166

CD10- : si=1	31	73,80	32	96,96	0.0092
CD10-: no=2	11	26,20	1	3,04	0.0092
CK 7 -: si=1	22	52,38	15	45,45	0.6438
CK 7 -: no=2	20	47,62	18	54,55	0.6438
actina -: si=1	18	42,85	24	72,72	0.0113
actina -: no=2	24	57,15	9	27,28	0.0113
actina +: si=1	1	2,38	2	6,06	0.5792
actina +: no=2	41	97,62	31	93,94	0.5792
desmina -: si=1	12	28,57	10	30,30	1.0000
desmina -: no=2	30	71,43	23	69,70	1.0000
Ecadherina +: si=1	8	19,04	10	30,30	0.2871
Ecadherina +: no=2	34	80,96	23	69,70	0.2871
Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
Vimentina +: si=1	36	85,71	83	98,80	0.0055
Vimentina+: no=2	6	14,29	1	1,20	0.0055
EMA +: si=1	12	28,57	20	23,80	0.6648
EMA +: no=2	30	71,43	64	76,20	0.6648
CD10- : si=1	31	73,80	75	89,28	0.0372
CD10-: no=2	11	26,20	9	10,72	0.0372
CK 7 -: si=1	22	52,38	36	42,85	0.3469
CK 7 -: no=2	20	47,62	48	57,15	0.3469
actina -: si=1	18	42,85	61	72,61	0.0017
actina -: no=2	24	57,15	23	27,39	0.0017
actina +: si=1	1	2,38	3	3,57	1.0000
actina +: no=2	41	97,62	81	96,43	1.0000
desmina -: si=1	12	28,57	25	29,76	1.0000
desmina -: no=2	30	71,43	59	70,24	1.0000
Ecadherina +: si=1	8	19,04	20	23,80	0.6520

Ecadherina +: no=2	34		64		
		80,96		76,20	0.6520

Tabla 87. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

La tabla 88 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos	GRUPOS				
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	p
Vimentina +: si=1	32	96,96	83	98,80	0.6520
Vimentina+: no=2	1	3,04	1	1,20	0.6520
EMA +: si=1	2	6,06	20	23,80	0.0341
EMA +: no=2	31	93,94	64	76,20	0.0341
CD10- : si=1	32	96,96	75	89,28	0.2784
CD10-: no=2	1	3,04	9	10,72	0.2784
CK 7 -: si=1	15	45,45	36	42,85	0.8379
CK 7 -: no=2	18	54,55	48	57,15	0.8379
actina -: si=1	24	72,72	61	72,61	1.0000
actina -: no=2	9	27,28	23	27,39	1.0000
actina +: si=1	2	6,06	3	3,57	0.6200
actina +: no=2	31	93,94	81	96,43	0.6200
desmina -: si=1	10	30,30	25	29,76	1.0000
desmina -: no=2	23	69,70	59	70,24	1.0000
Ecadherina +: si=1	10	30,30	20	23,80	0.4871
Ecadherina +: no=2	23	69,70	64	76,20	0.4871

Tabla 88. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B5 con B6.

La figura 135 muestra la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

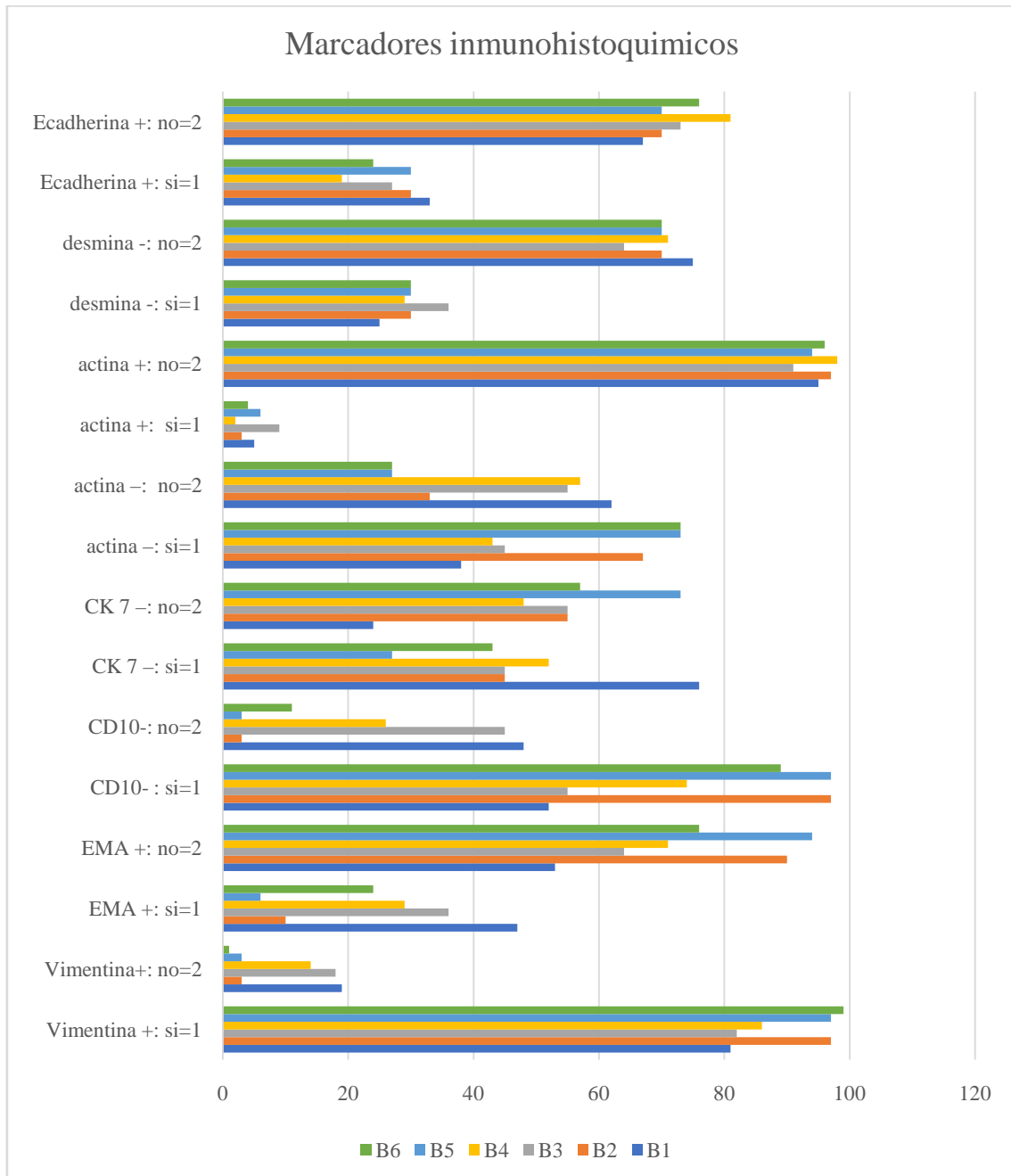


Figura 135. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

EMA +

Destaca en GB1 la mayor presencia de EMA + (47.61) frente a GB2 (9.09%) (p=0.0024). Los subgrupos con menor expresión de EMA + fueron GB5 (6.06%) y GB2 (9.09%), frente a GB1 (47.61%), seguido de GB4 (28.57%) y GB 6 (23.80%).

CD10-

Destaca en GB2 la mayor presencia de CD10- (96.96) frente a GB1 (52.38%) (p=0.0001). Los subgrupos con mayor expresión de CD10- fueron GB2 (96.96%) y GB5 (96.96%), frente a GB1 (52.38%), seguido de GB3 (54.54%) y GB 4 (73.80%).

CK7-

Destaca en GB1 la mayor presencia de CK7- (76.19) frente a GB2 (45.45%) (p=0.0470) y a GB 6 (42.85%) (p=0.0075).

Actina –

Los subgrupos con mayor expresión de Actina - fueron GB6 (76.61%), seguido de GB5 (72.72%) y GB2 (66.66%) frente a GB1 38.09%) y GB4 (42.85%).

Vimentina +

Hubo diferencia a favor del GB6 en la expresión de vimentina + (98.90%).

12.03. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica.

12.03.01. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB1.

12.03.01.01. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B1

La figura 136 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico positivo,

menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,1429, correlación -0,1348, coeficiente de variación 0,3414.

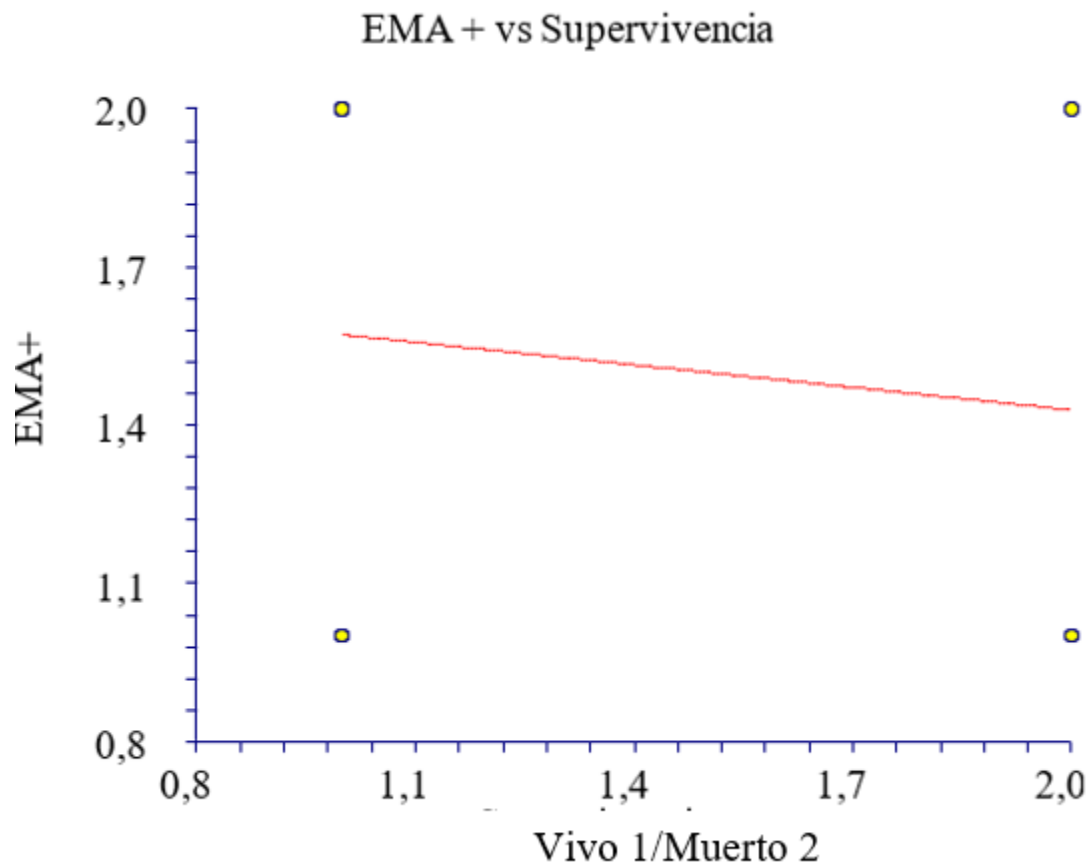


Figura 136. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

La figura 137 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico negativo, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,1429, correlación 0,1348, coeficiente de variación 0,3524.

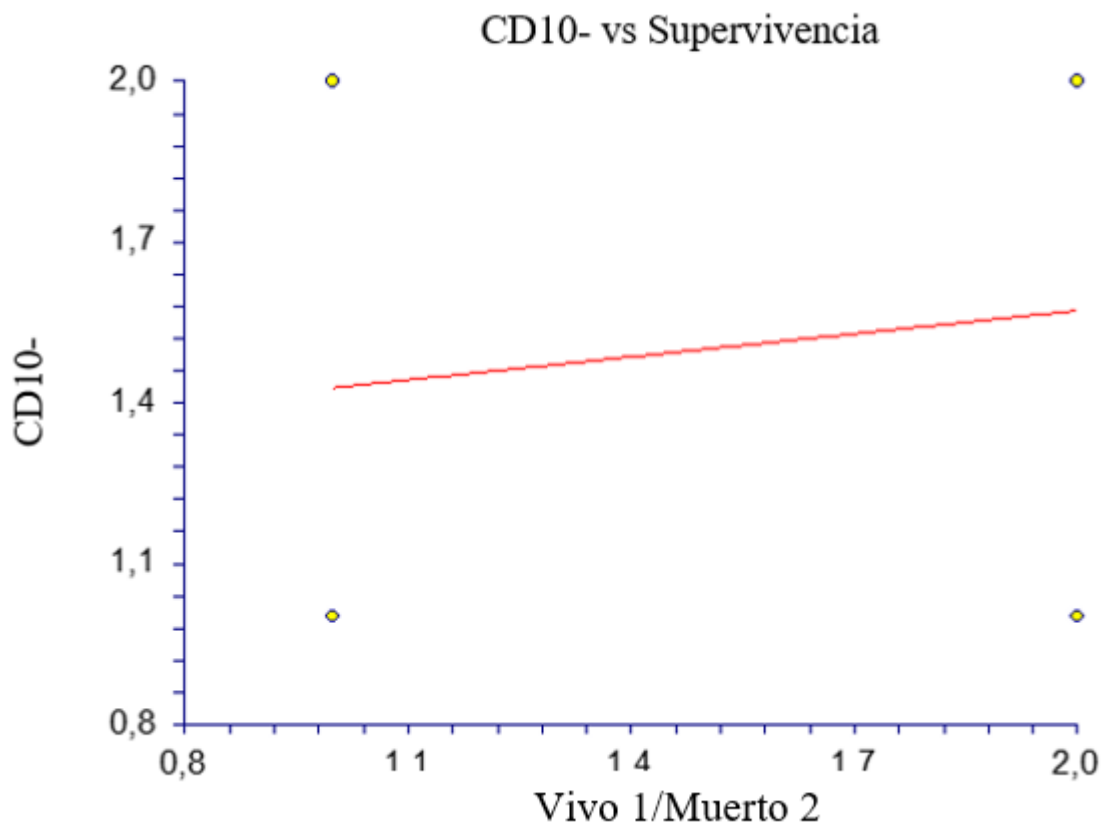


Figura 137. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

La figura 138 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico positivo, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,3571, correlación -0,3953, coeficiente de variación 0,3322.

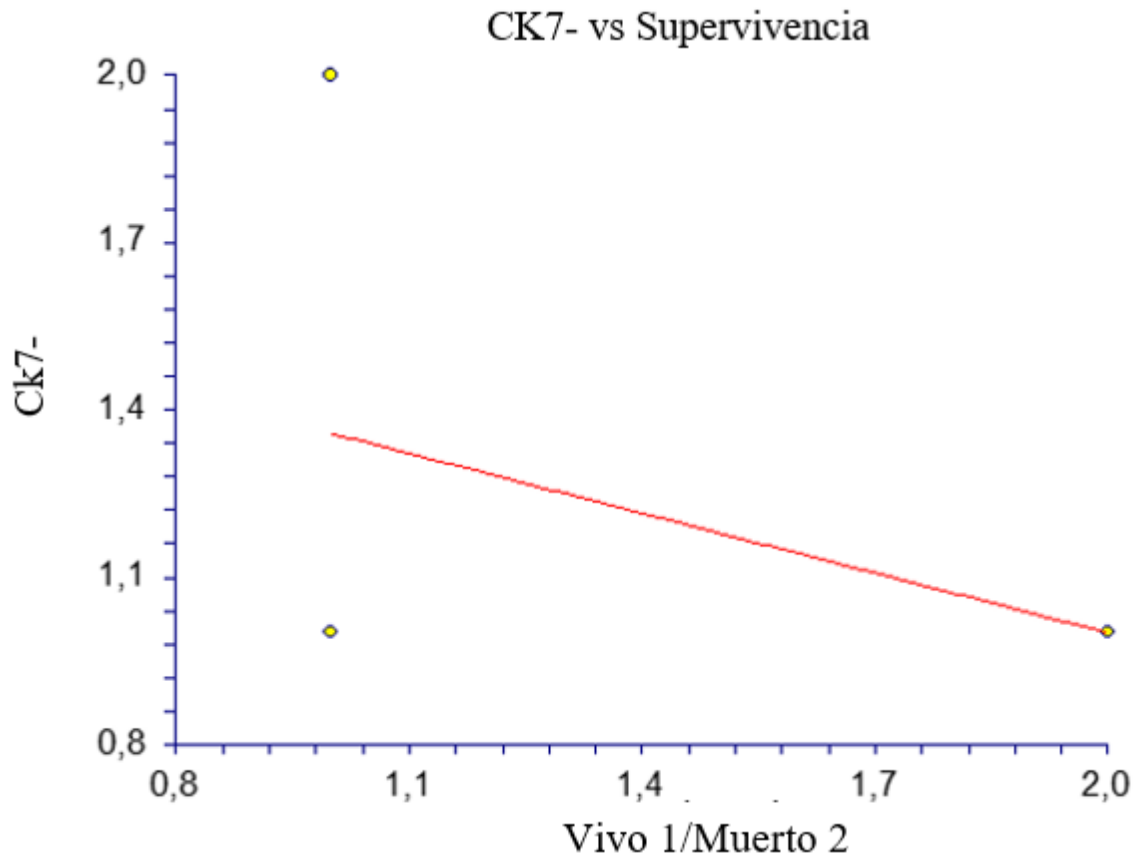


Figura 138. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

La figura 139 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico negativo, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente $-0,0714$, correlación $-0,0693$, coeficiente de variación $0,3146$.

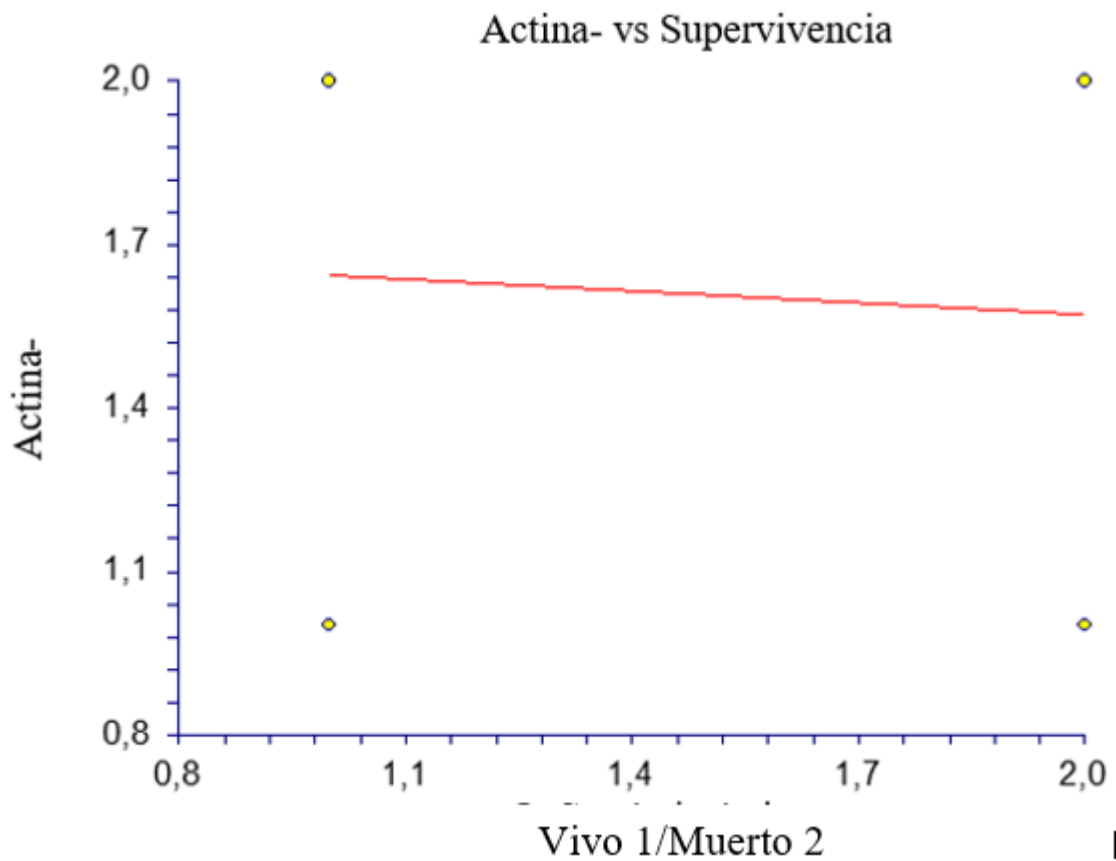


Figura 139. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

La figura 140 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico positivo, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,1429, correlación 0,1715, coeficiente de variación 0,3416.

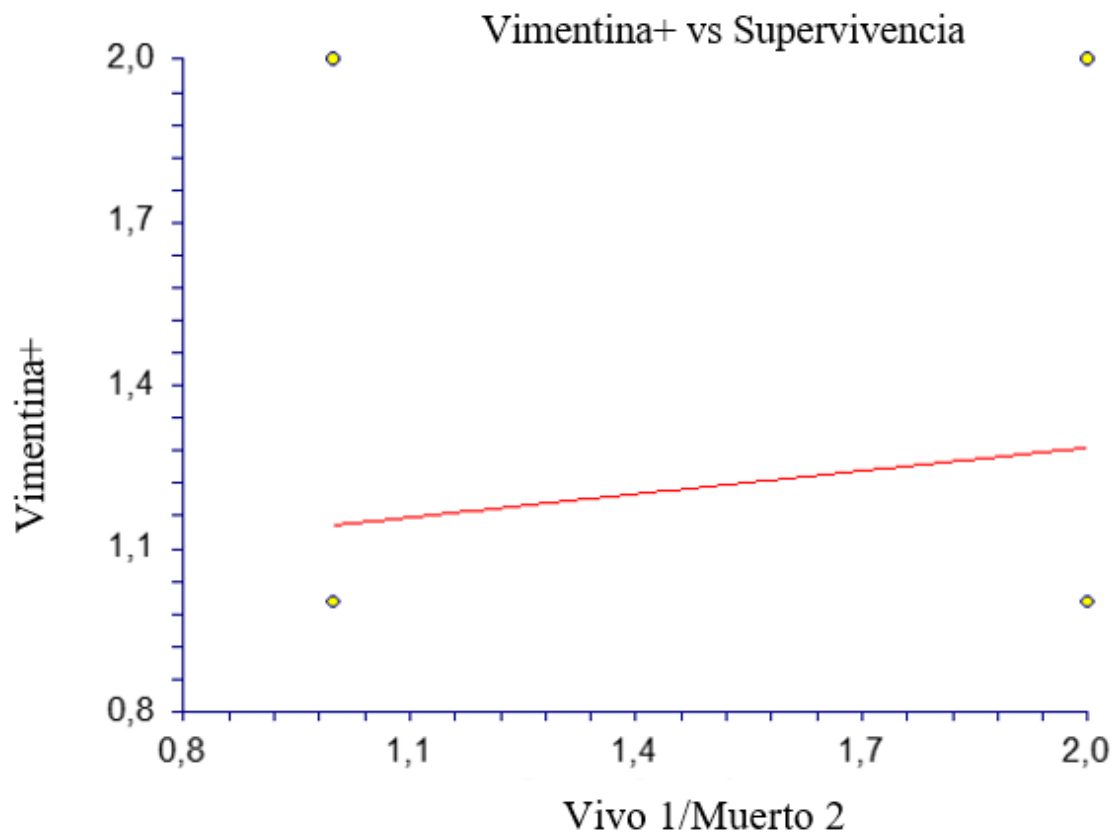


Figura 140. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

12.03.01.02. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B1

La figura 141 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico positivo, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,00001, correlación 0,00001, coeficiente de variación 0,3446.

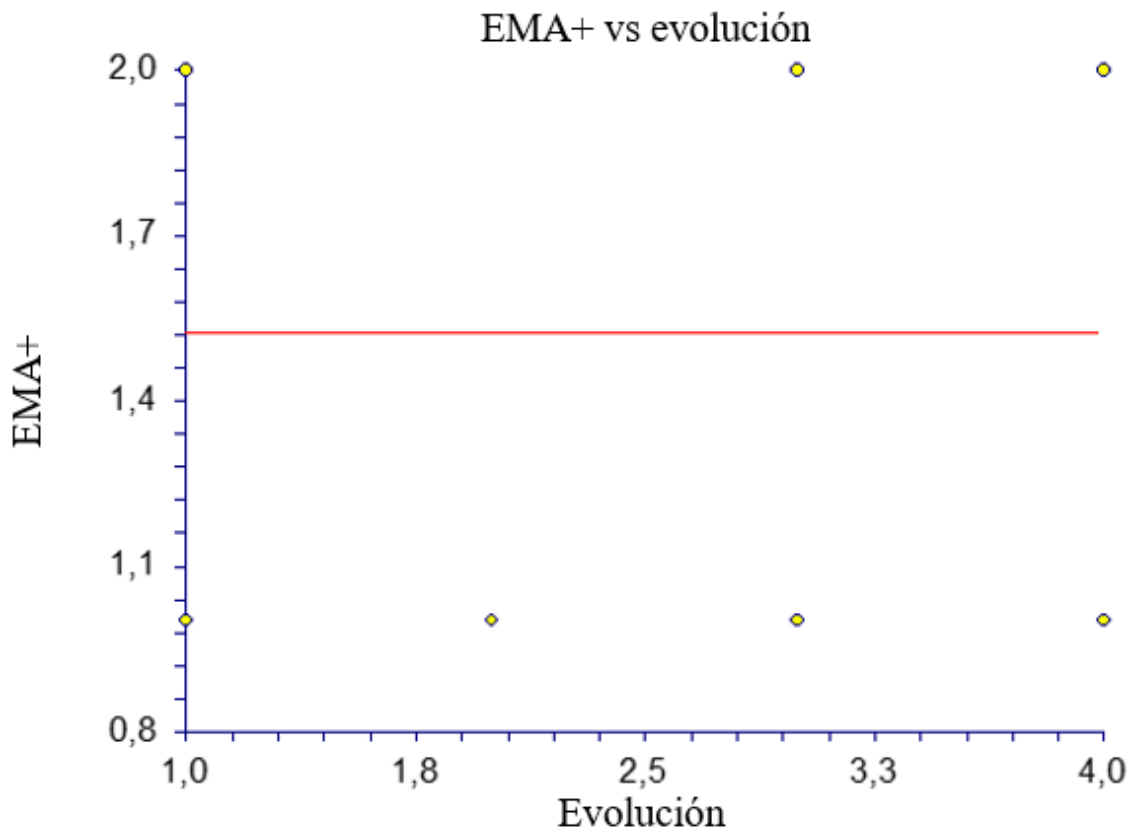


Figura 141. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

La figura 142 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico negativo, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1176, correlación 0,2997, coeficiente de variación 0,3393.

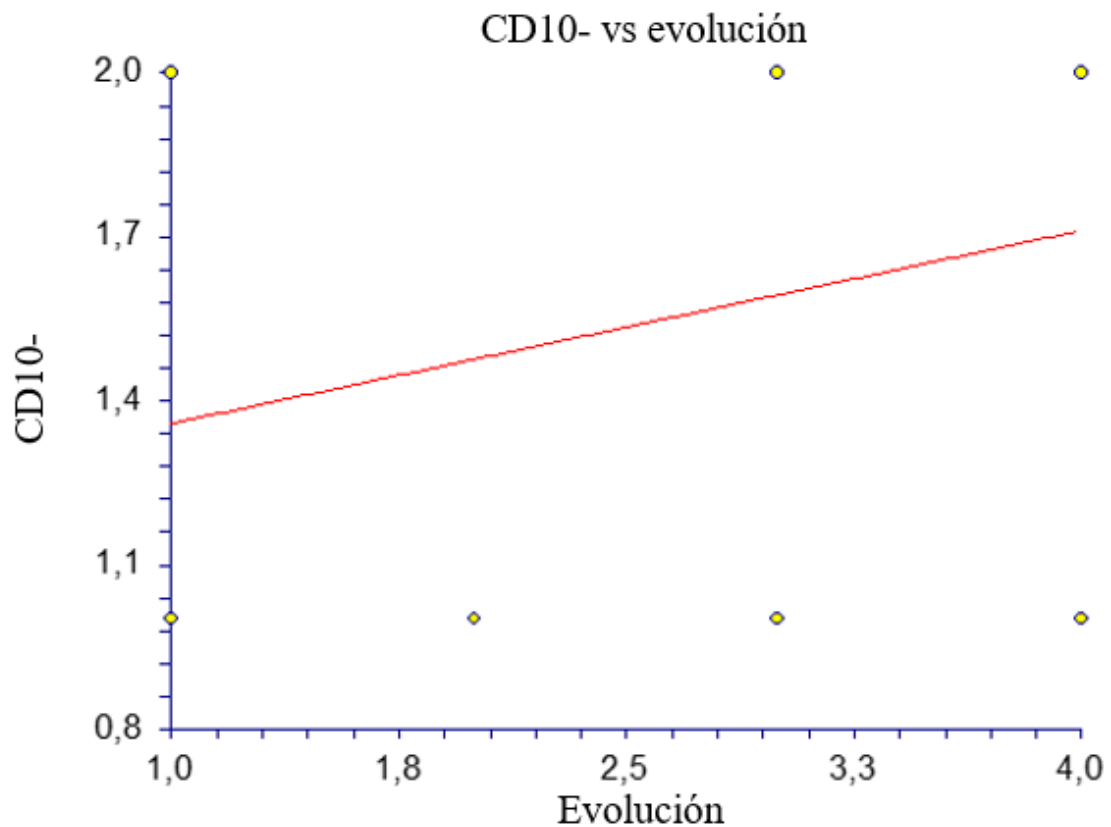


Figura 142. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

La figura 143 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1765, correlación 0,5272, coeficiente de variación 0,3073.

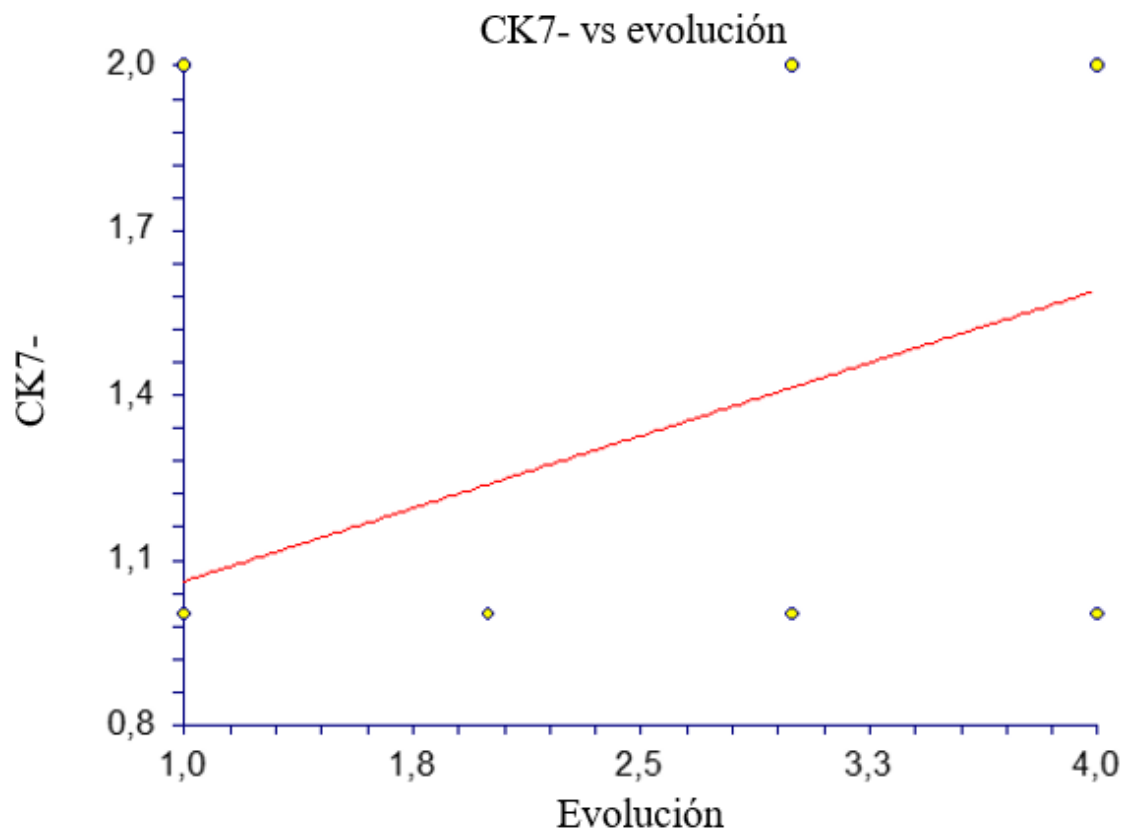


Figura 143. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

La figura 144 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1765, correlación 0,4624, coeficiente de variación 0,2796.

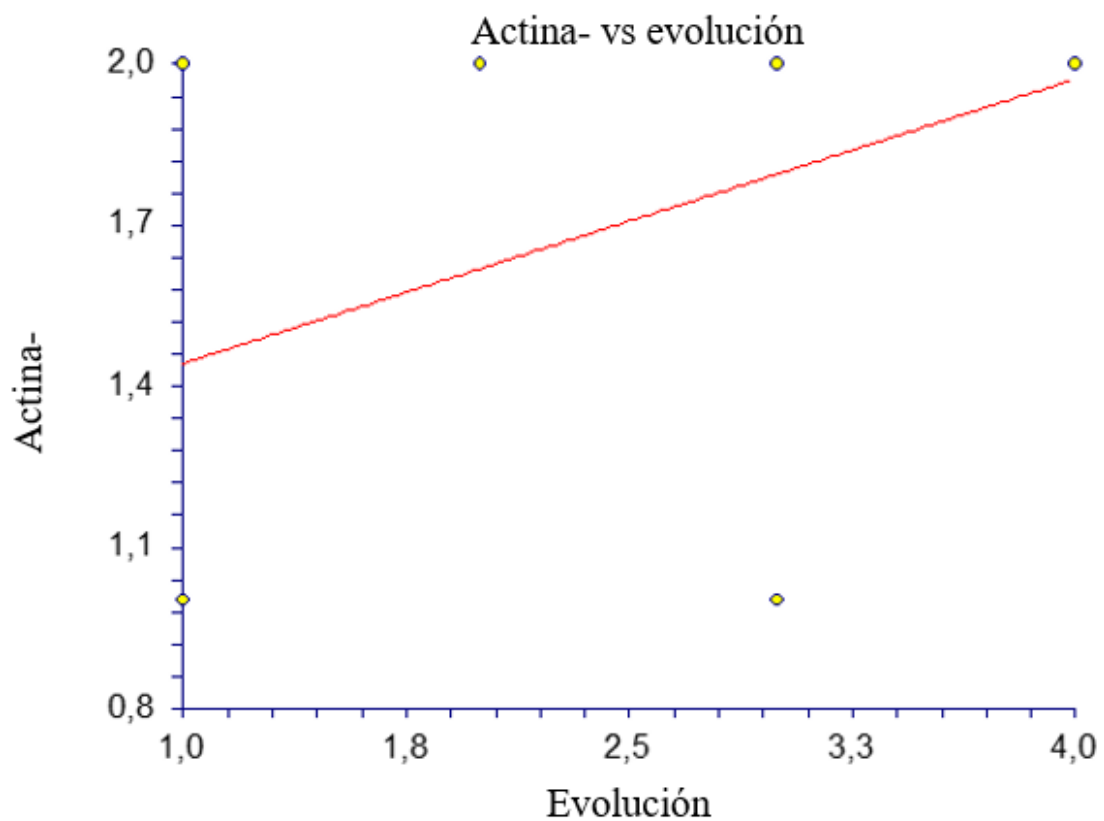


Figura 144. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

La figura 145 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0624, correlación 0,2040, coeficiente de variación 0,3351.

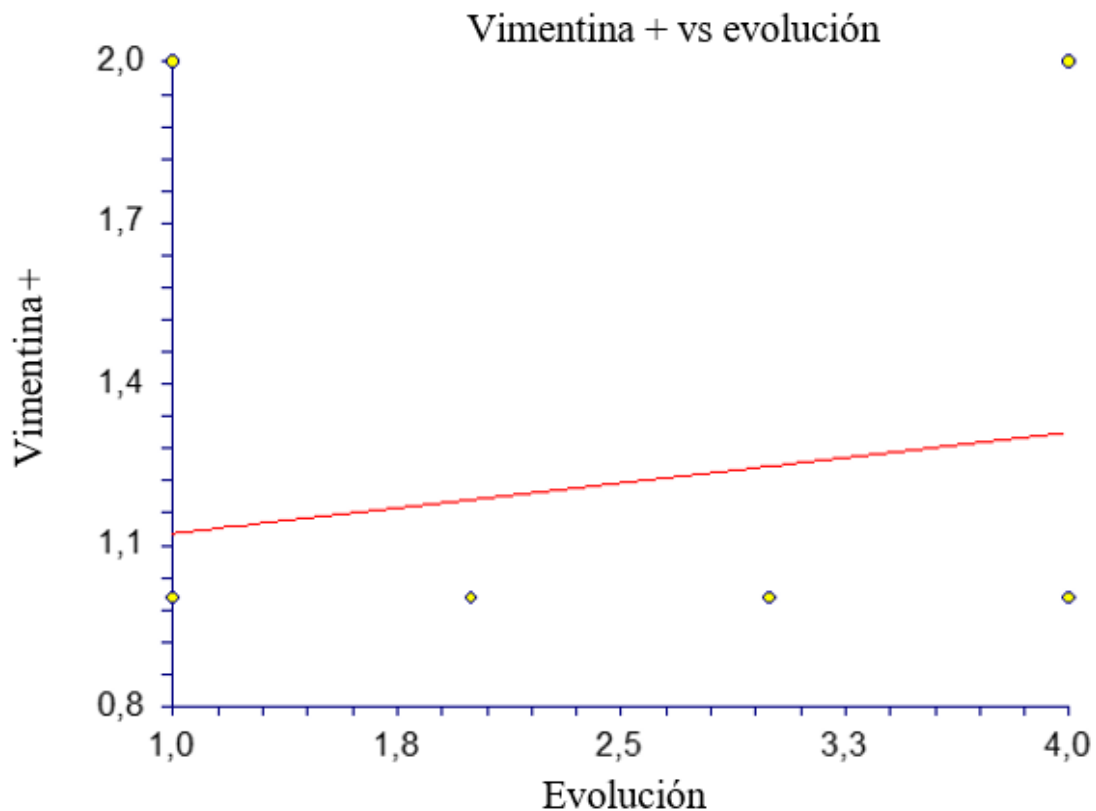


Figura 145. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

12.03.02. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB2.

12.03.02.01.-Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B2.

La figura 146 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,1190, correlación 0,1992, coeficiente de variación 0,1523.

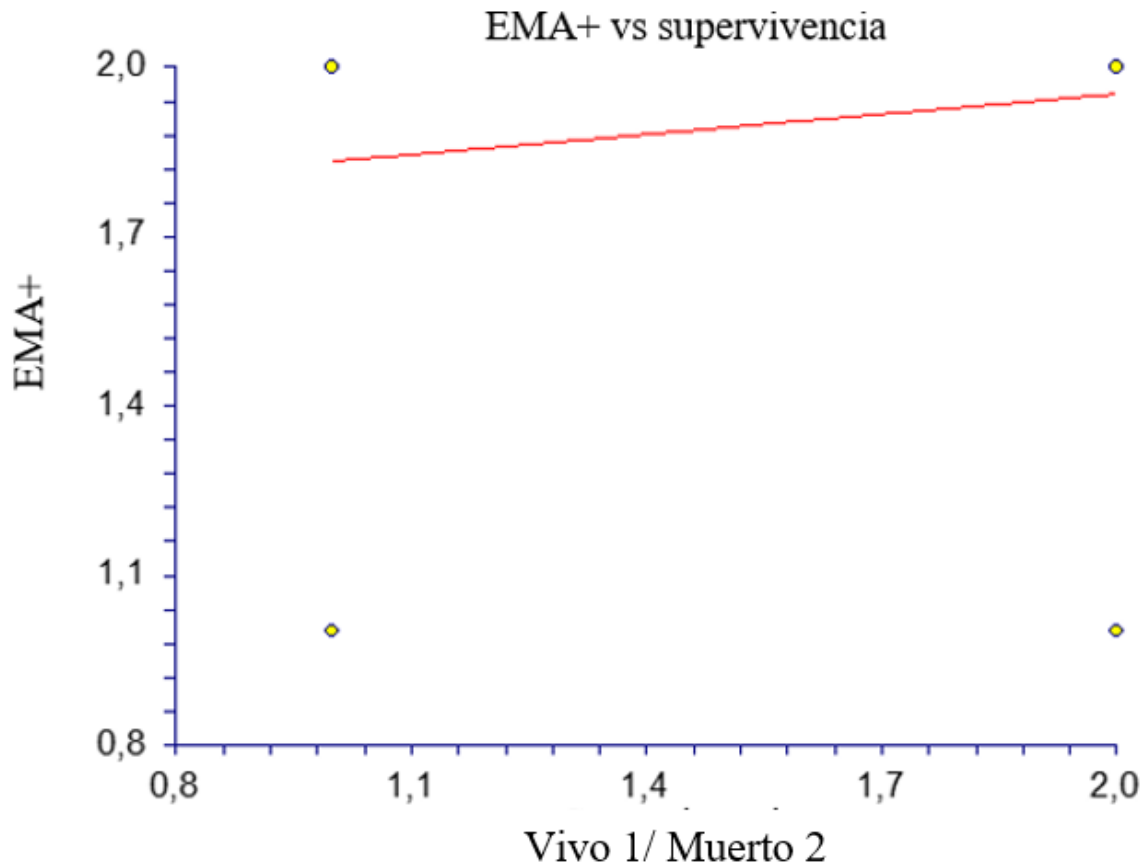


Figura 146. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

La figura 147 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,0476, correlación 0,1336, coeficiente de variación 0,1701.

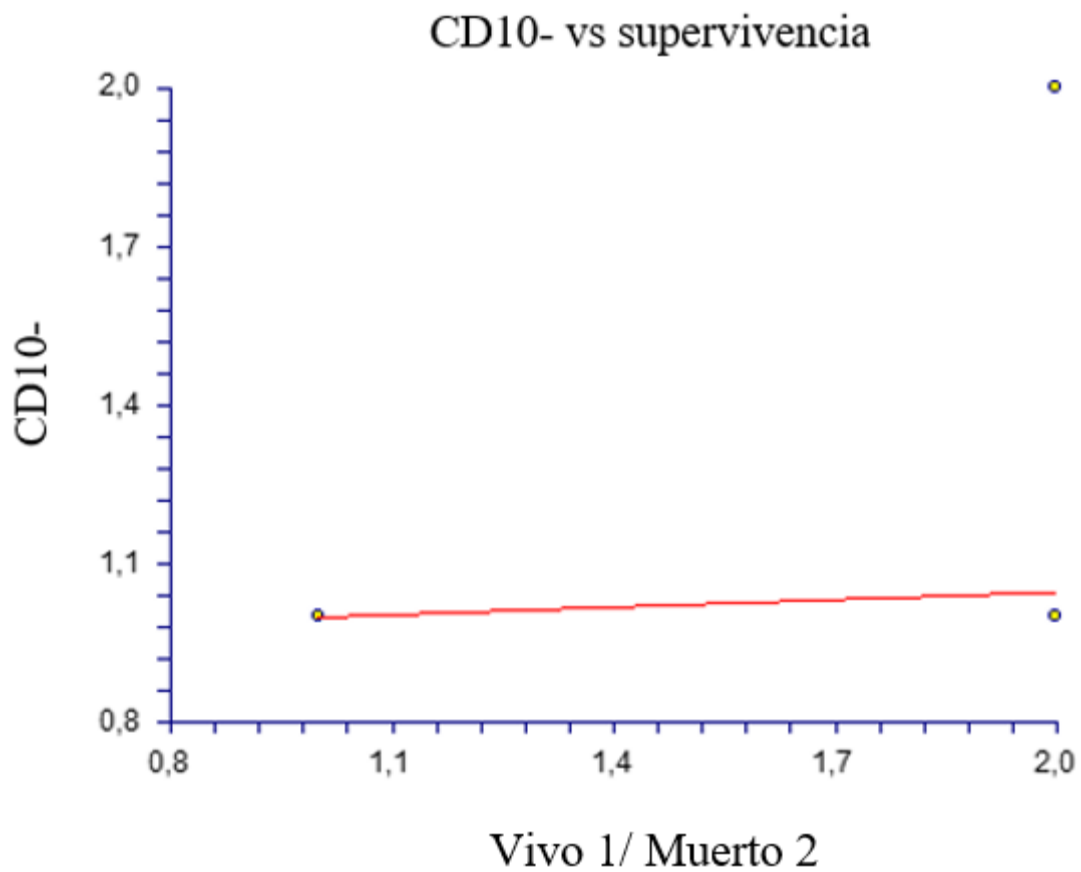


Figura 147. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

La figura 148 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,2510, correlación -0,2660, coeficiente de variación 0,3516.

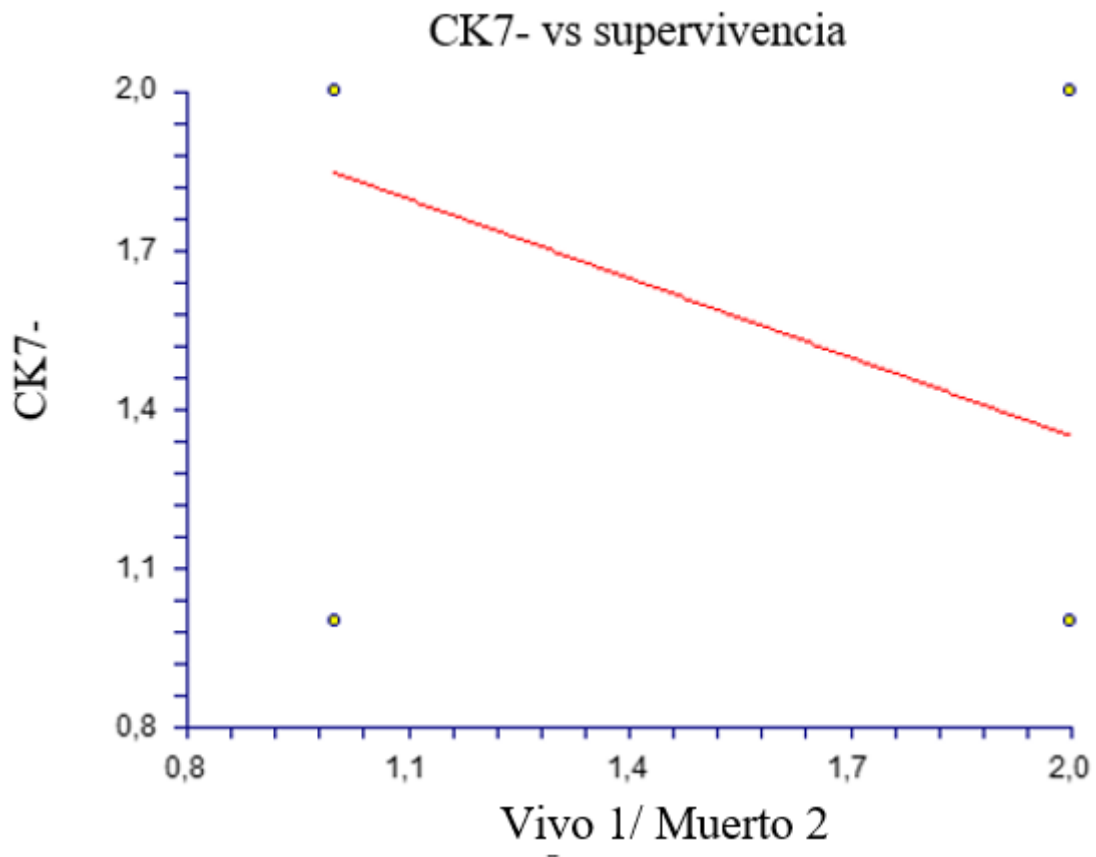


Figura 148. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

La figura 149 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,0769, correlación -0,2148, coeficiente de variación 0,1728.

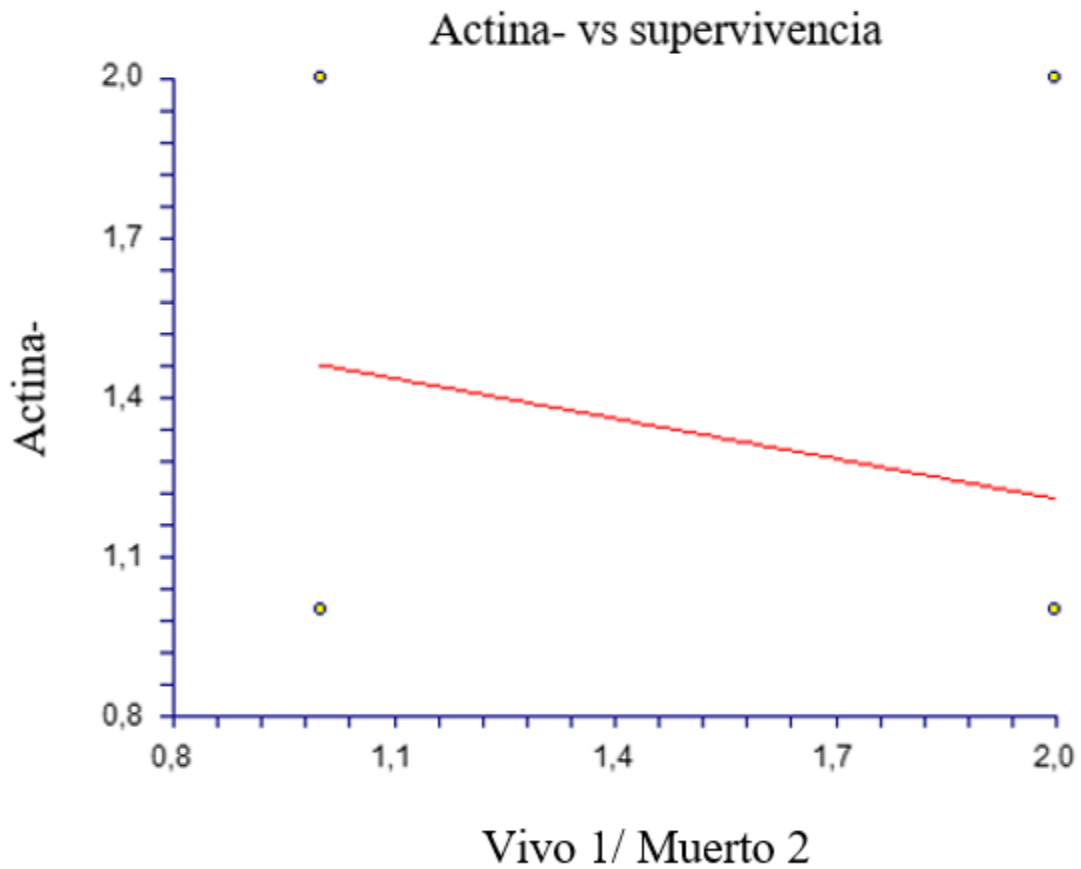


Figura 149. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

La figura 150 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,0769, correlación -0,2148, coeficiente de variación 0,1728.

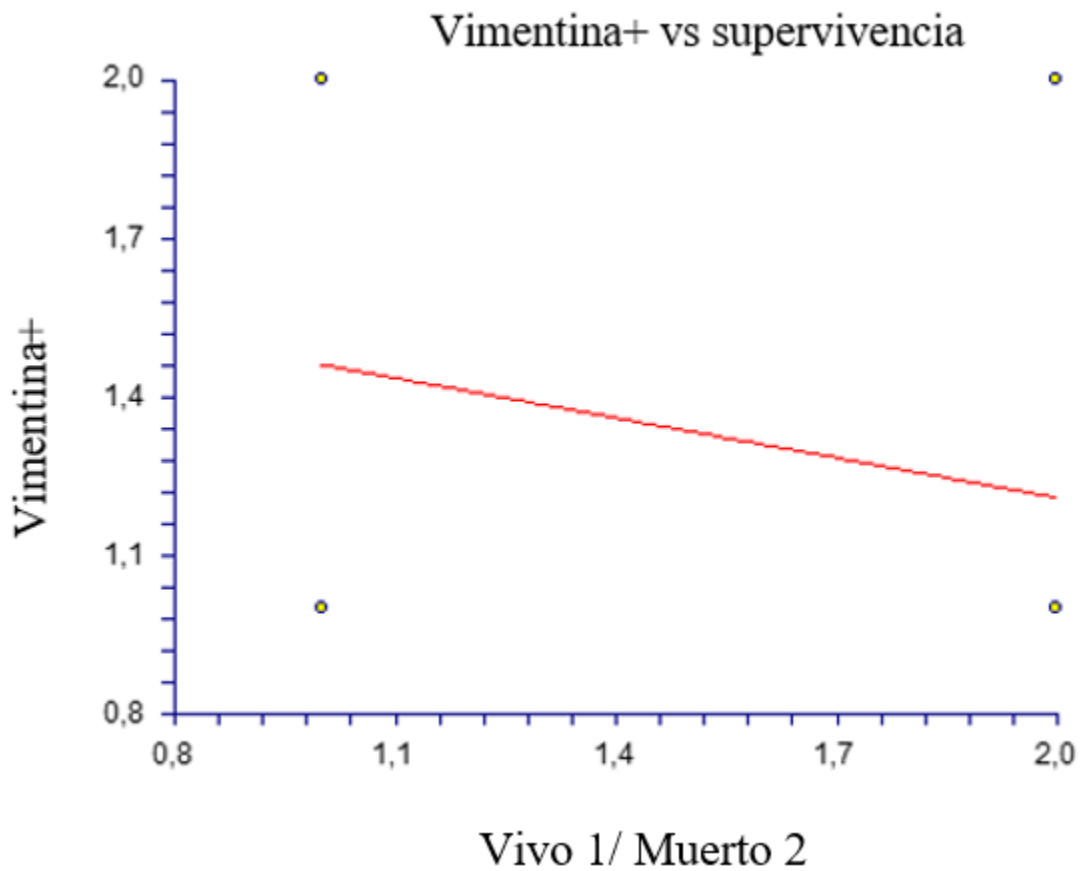


Figura 150. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

12.03.02.02. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B2

La figura 151 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0590, correlación -0,1330, coeficiente de variación 0,1540.

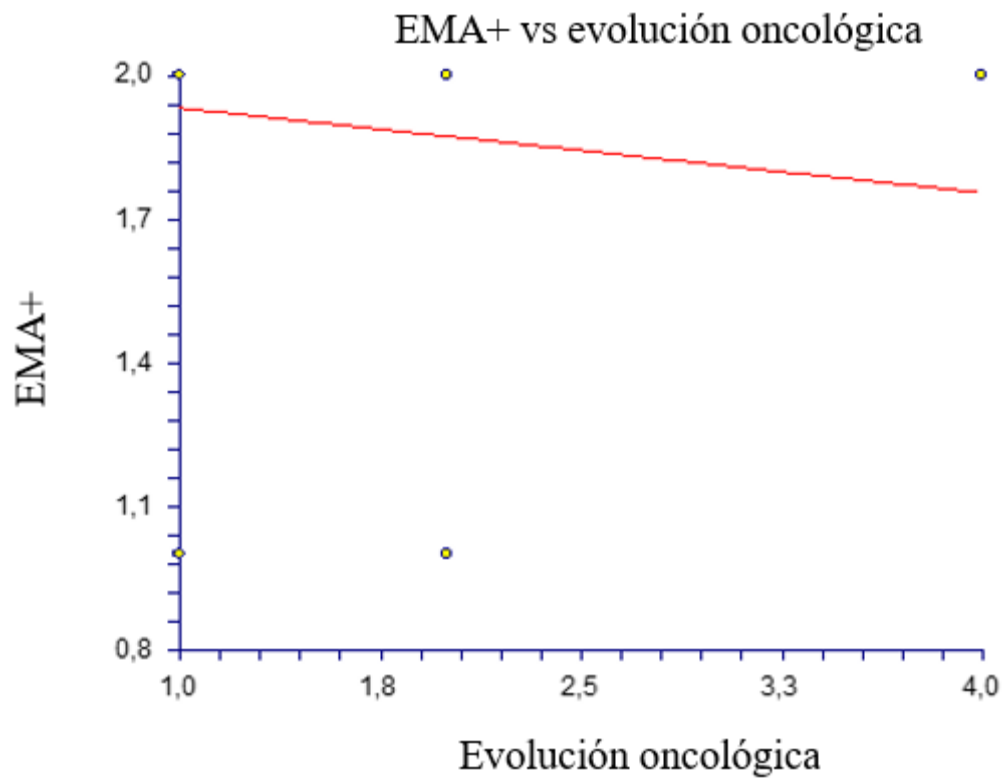


Figura 151. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

La figura 152 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente $-0,0284$, correlación $-0,1074$, coeficiente de variación $0,1707$.

CD10- vs evolución oncológica

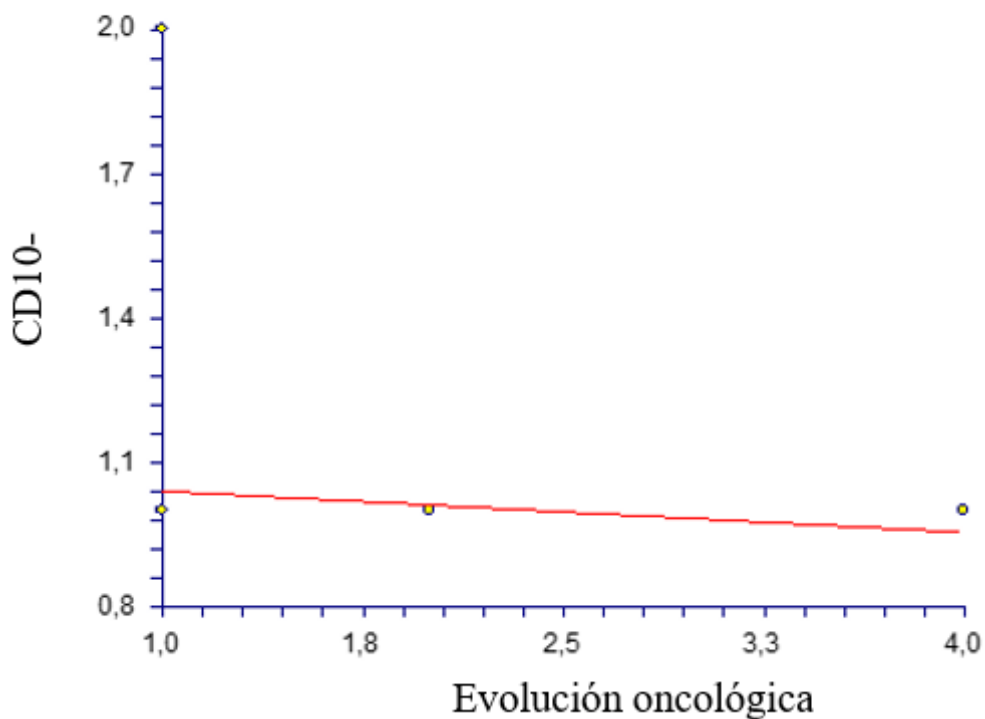


Figura 152. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

La figura 153 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0655, correlación 0,0853, coeficiente de variación 0,3312.

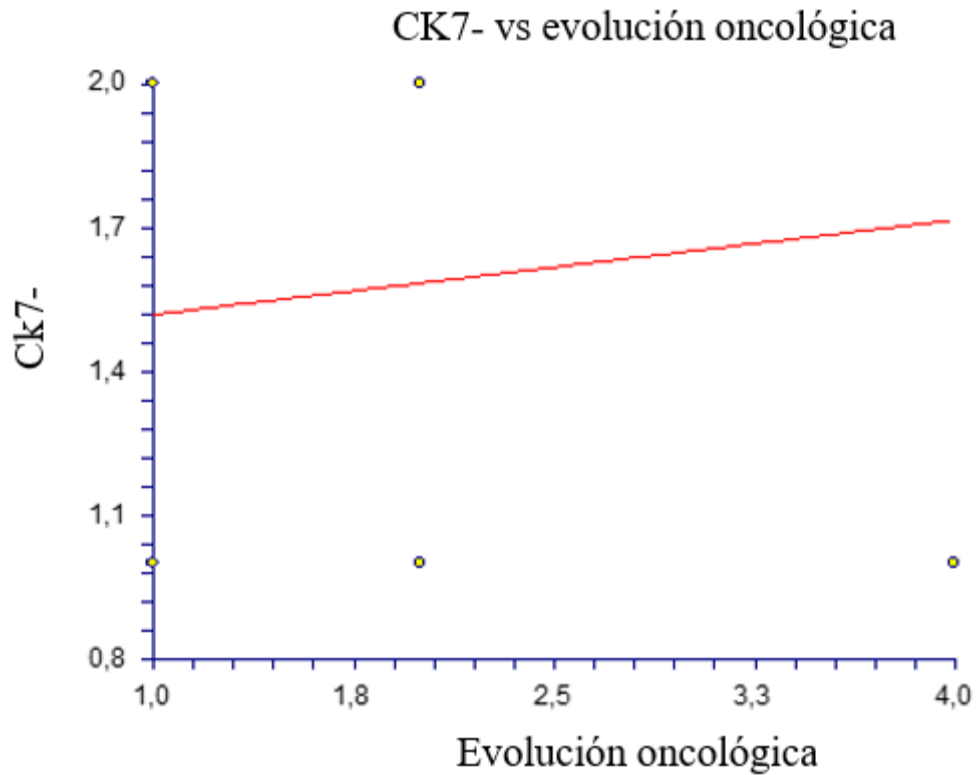


Figura 153. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

La figura 154 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,2141, correlación 0,3025, coeficiente de variación 0,3476.

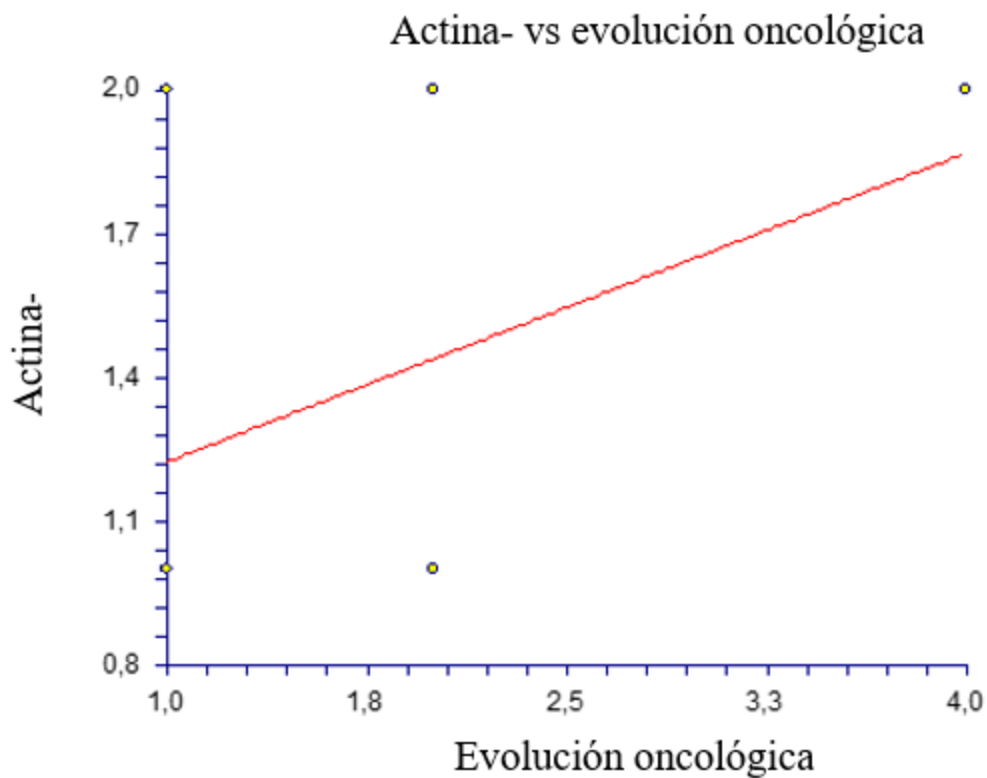


Figura 154. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

La figura 155 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0310, correlación -0,1158, coeficiente de variación 0,1758.

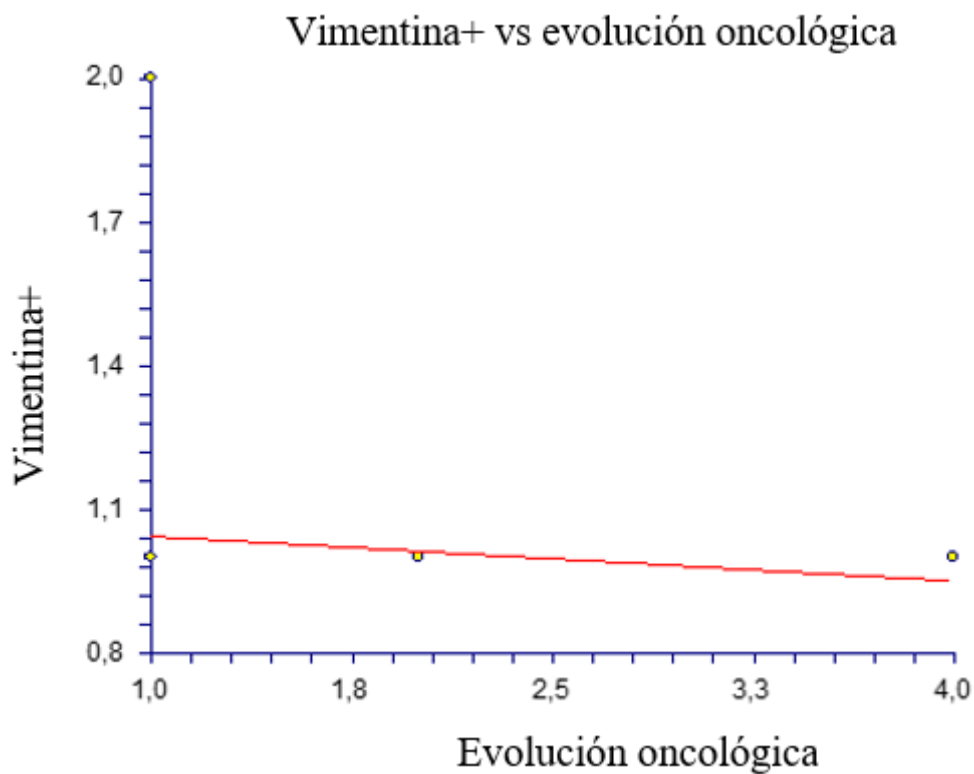


Figura 155. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

12.03.03. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB3.

12.03.03.01.-Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B3.

La figura 156 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente $-0,8000$, correlación $-0,5164$, coeficiente de variación $0,2441$.

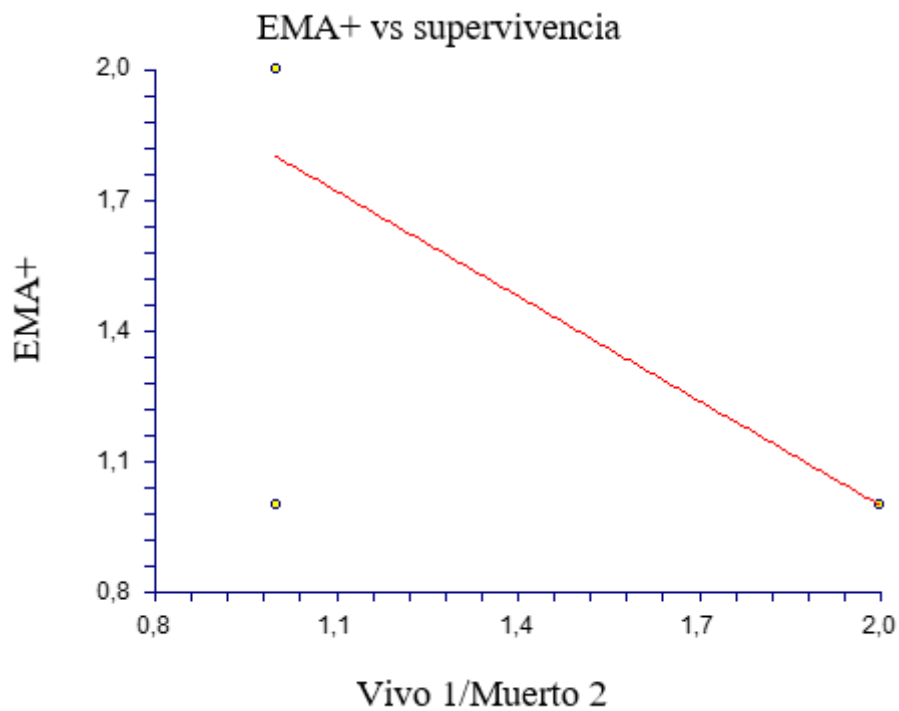


Figura 156. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

La figura 157 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,6667, correlación 0,4082, coeficiente de variación 0,3571.

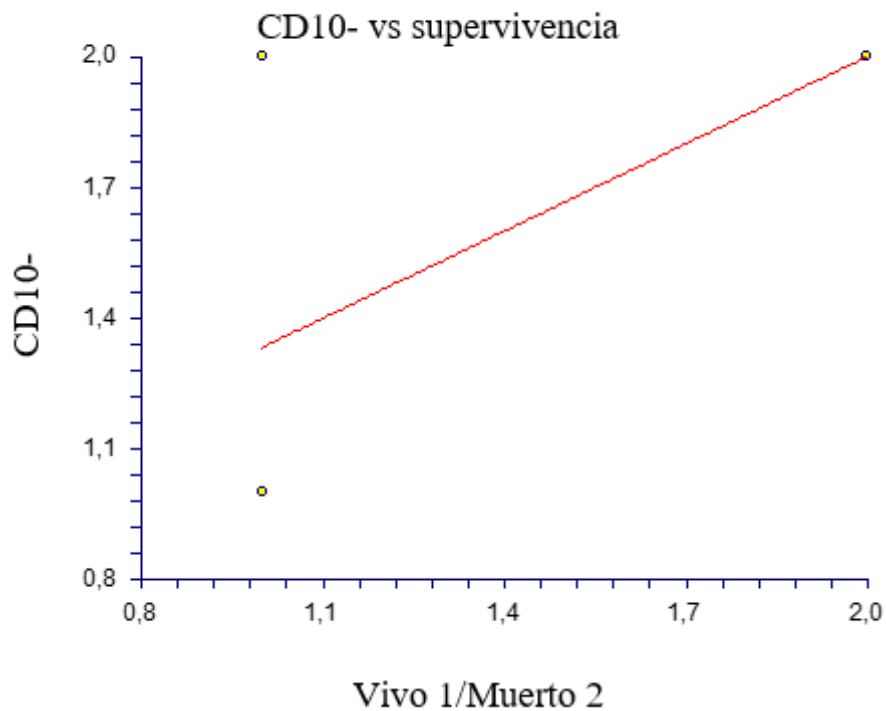


Figura 157. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

La figura 158 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,5000, correlación 0,3162, coeficiente de variación 0,3436.

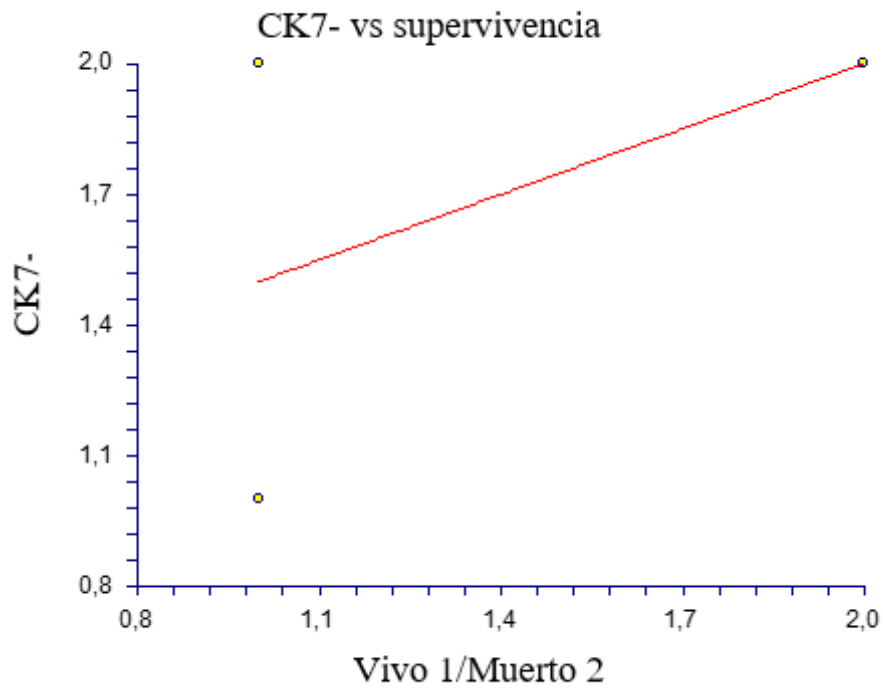


Figura 158. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

La figura 159 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,5000, correlación 0,2887, coeficiente de variación 0,3410.

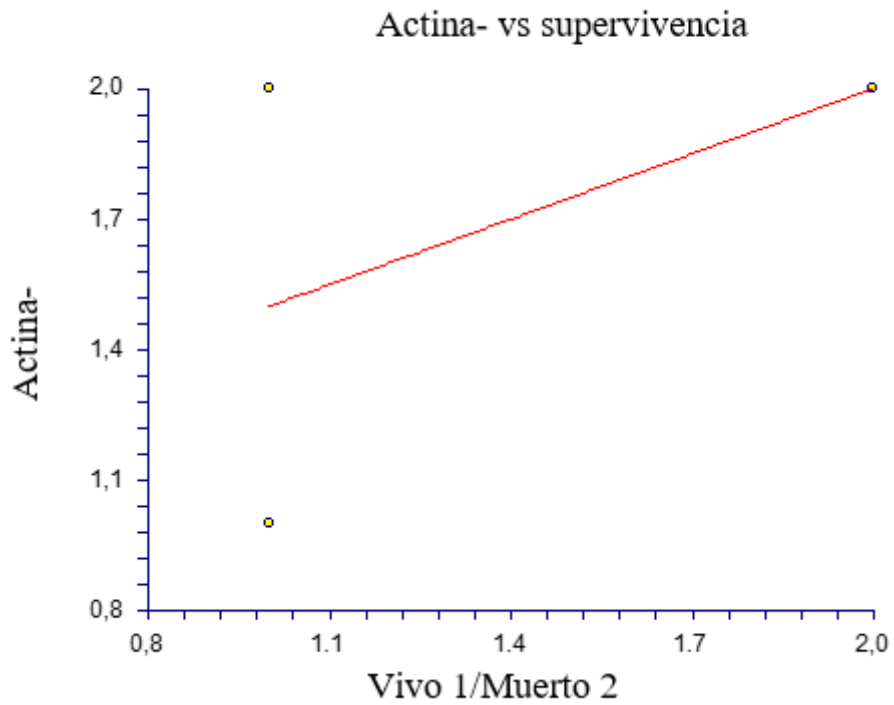


Figura 159. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

La figura 160 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,3333, correlación -0,2182, coeficiente de variación 0,3846.

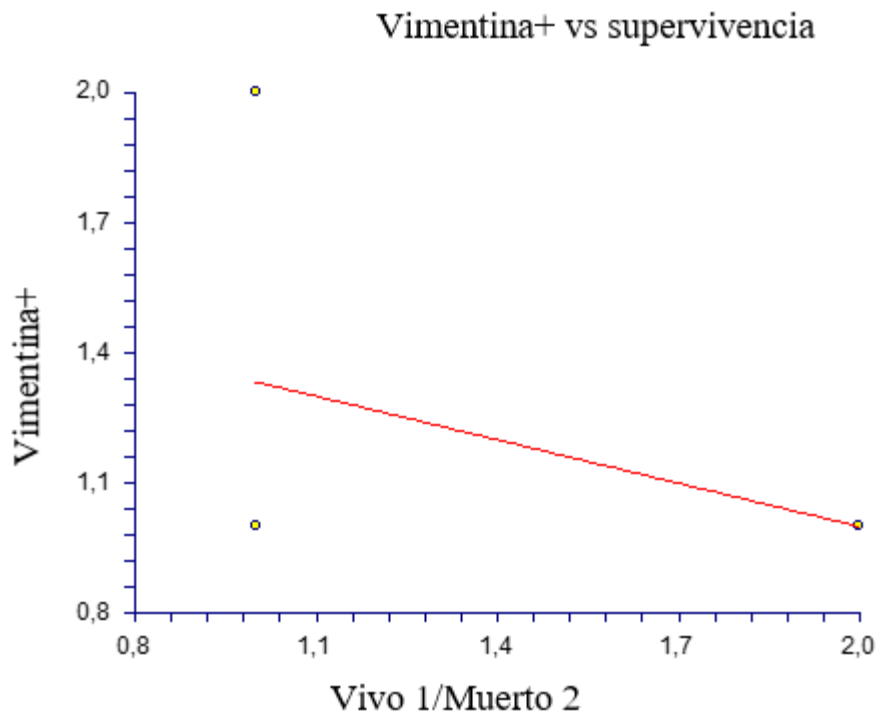


Figura 160. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

12.03.03.02. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B3.

La figura 161 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0926, correlación -0,2406, coeficiente de variación 0,2767.

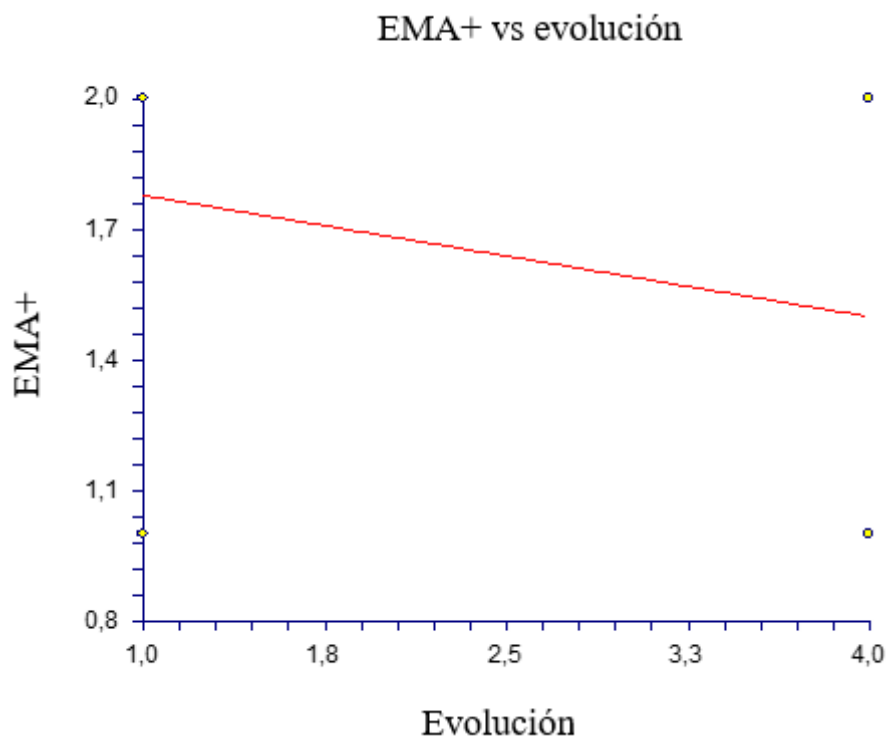


Figura 161. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

La figura 162 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,2500, correlación 0,6124, coeficiente de variación 0,3093.

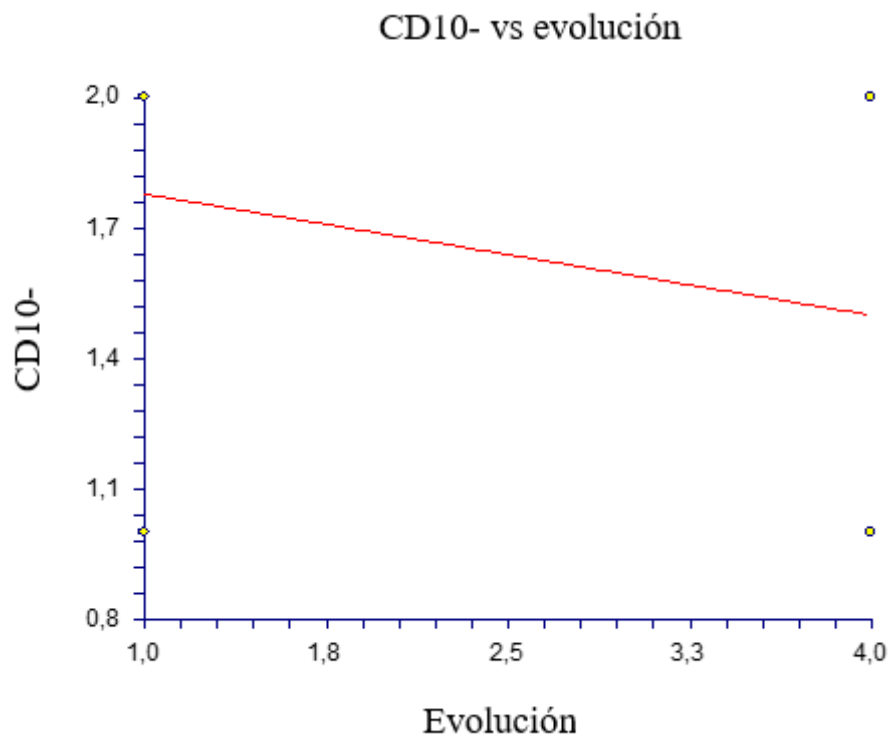


Figura 162. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

La figura 163 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1905, correlación 0,4781, coeficiente de variación 0,3181.

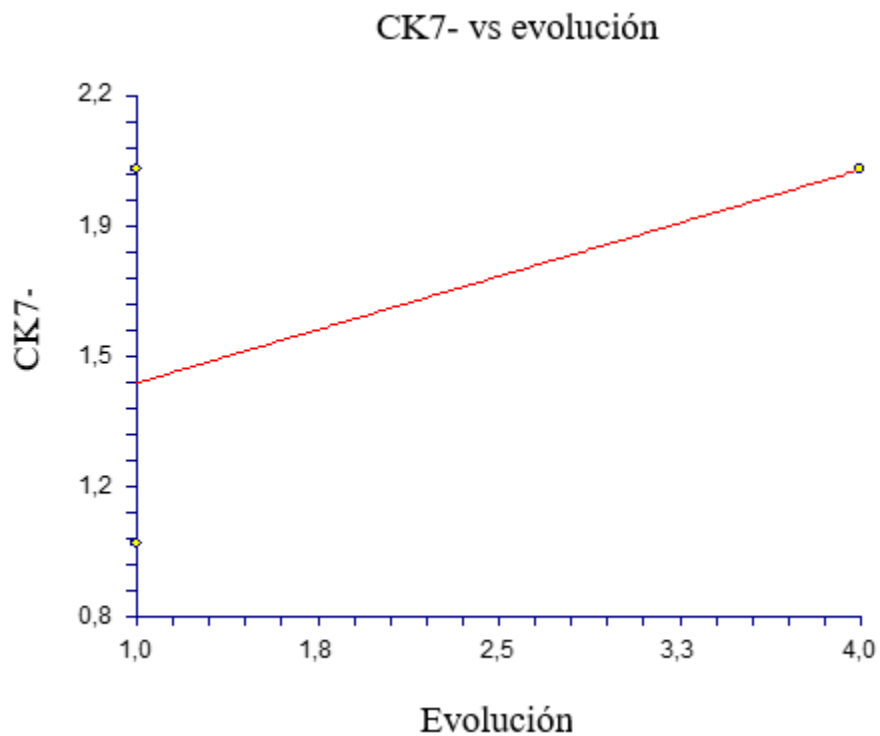


Figura 163. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

La figura 164 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1852, correlación 0,4303, coeficiente de variación 0,3215.

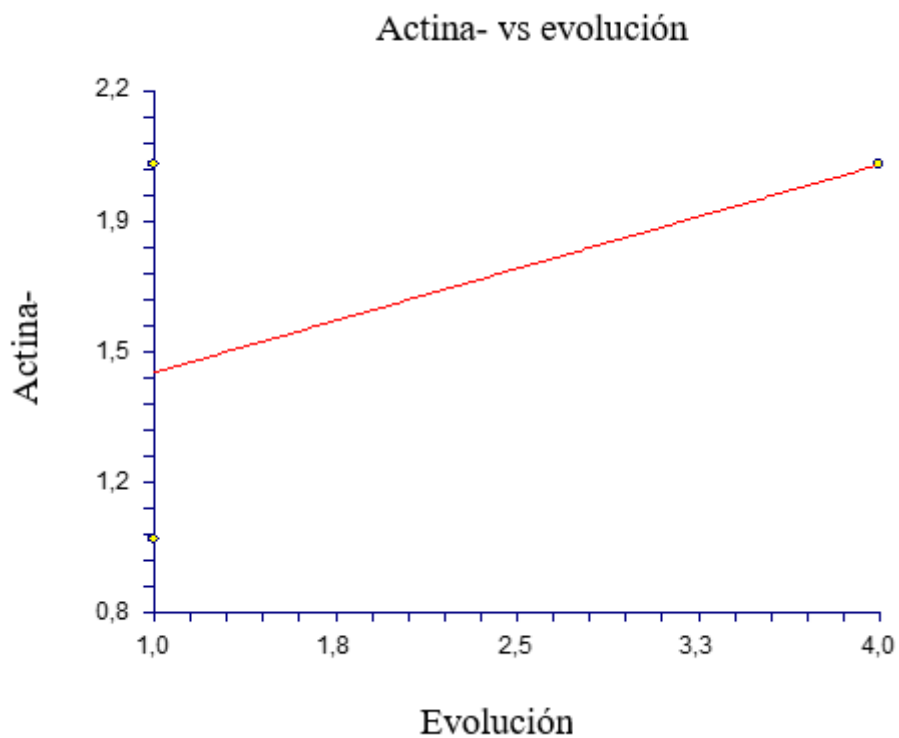


Figura 164. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

La figura 165 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente $-0,1250$, correlación $-0,3273$, coeficiente de variación $0,3724$.

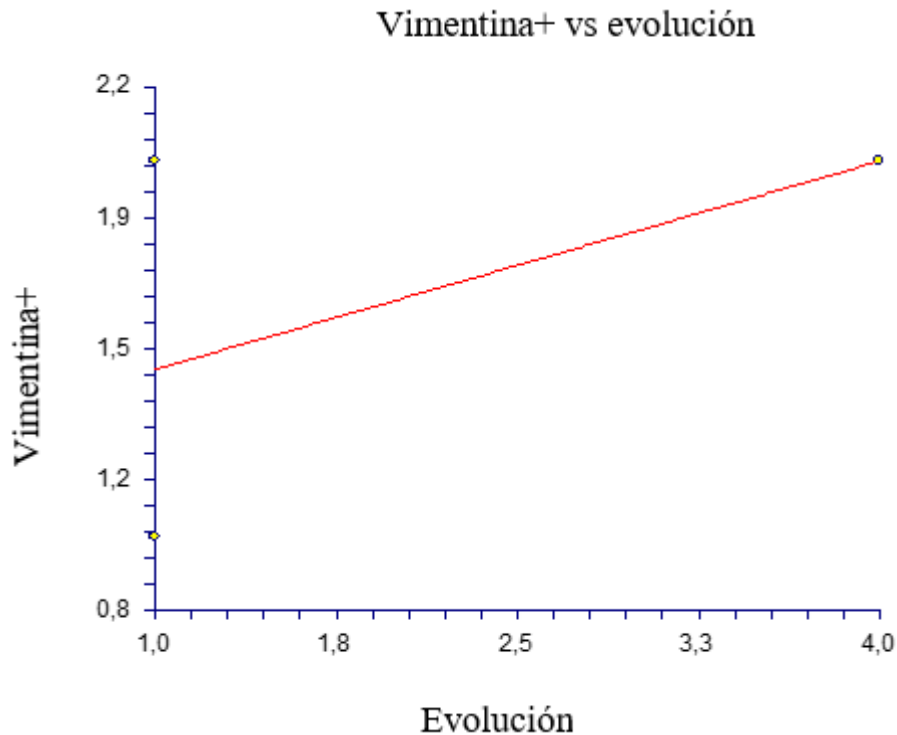


Figura 165. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

12.03.04. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB4.

12.03.04.01. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B4.

La figura 166 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,0266, correlación 0,0290, coeficiente de variación 0,2731.

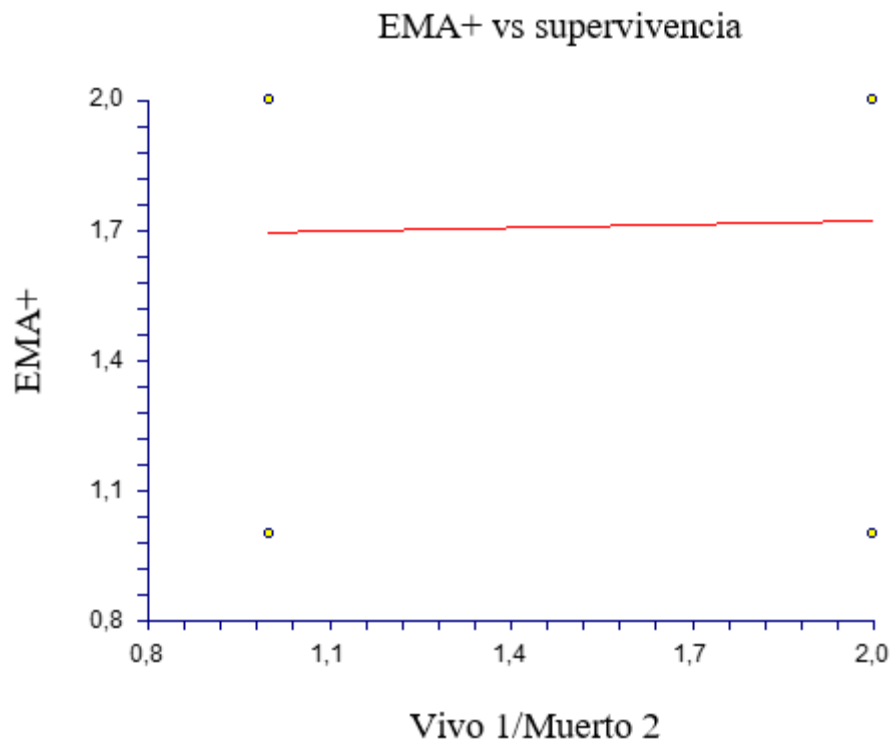


Figura 166. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

La figura 167 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,1515, correlación -0,1741, coeficiente de variación 0,3500.

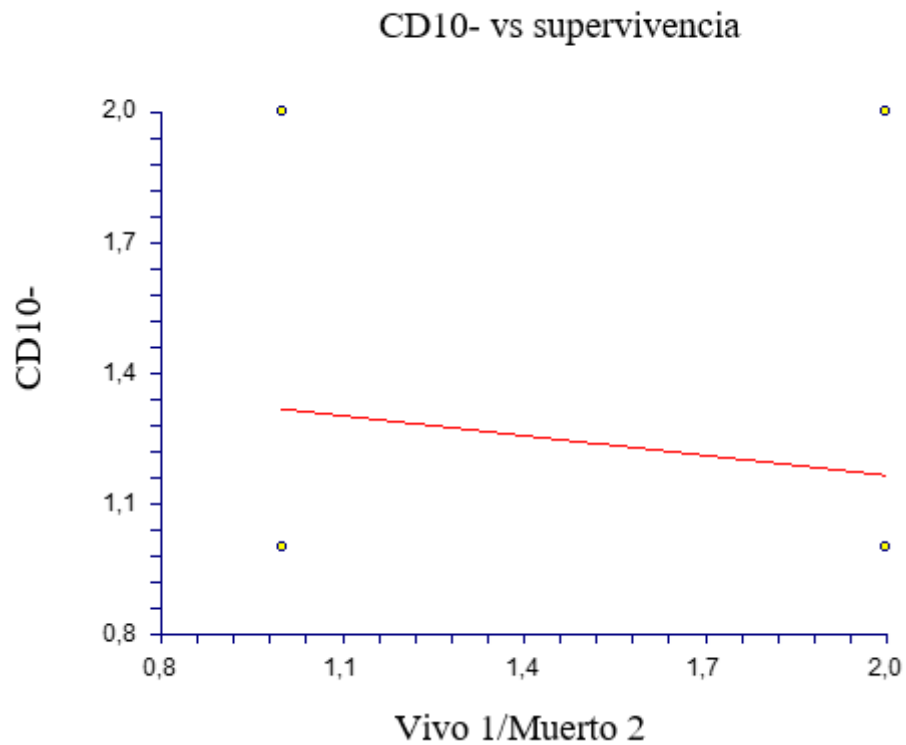


Figura 167. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

La figura 168 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,2381, correlación -0,2381, coeficiente de variación 0,3401.

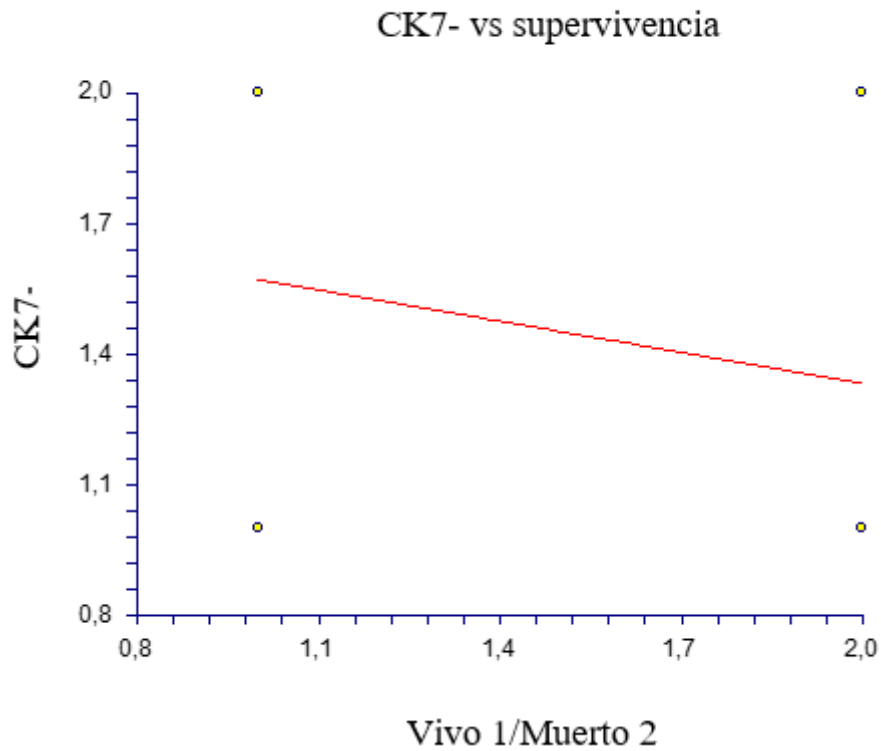


Figura 168. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

La figura 169 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,0556, correlación 0,0556, coeficiente de variación 0,3356.

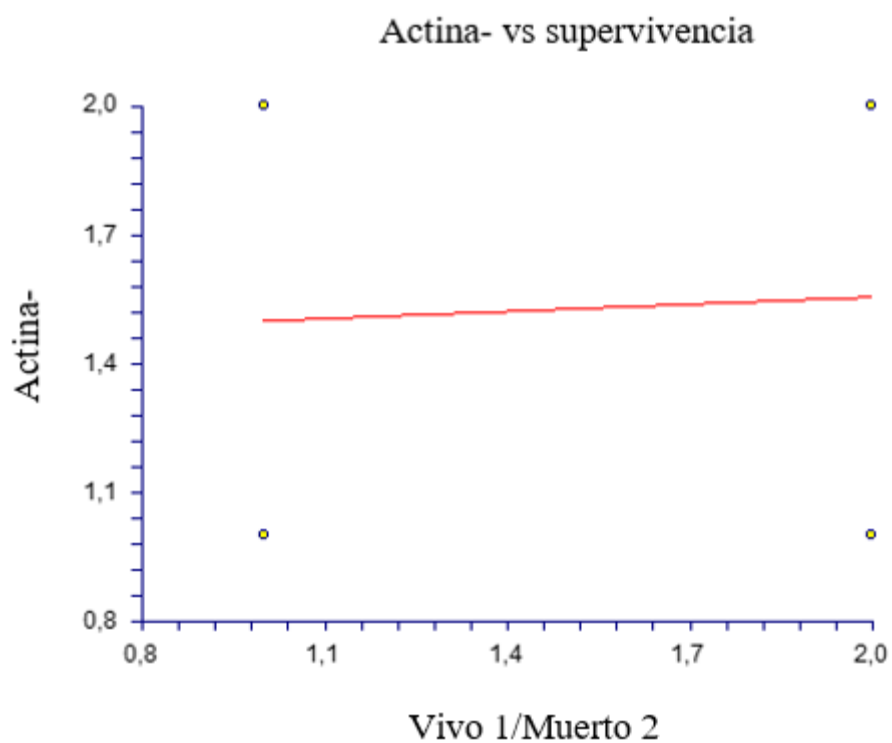


Figura 169. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

La figura 170 muestra la correlación entre marcador **inmunohistoquímico** y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,0676, correlación 0,1235, coeficiente de variación 0,2576.

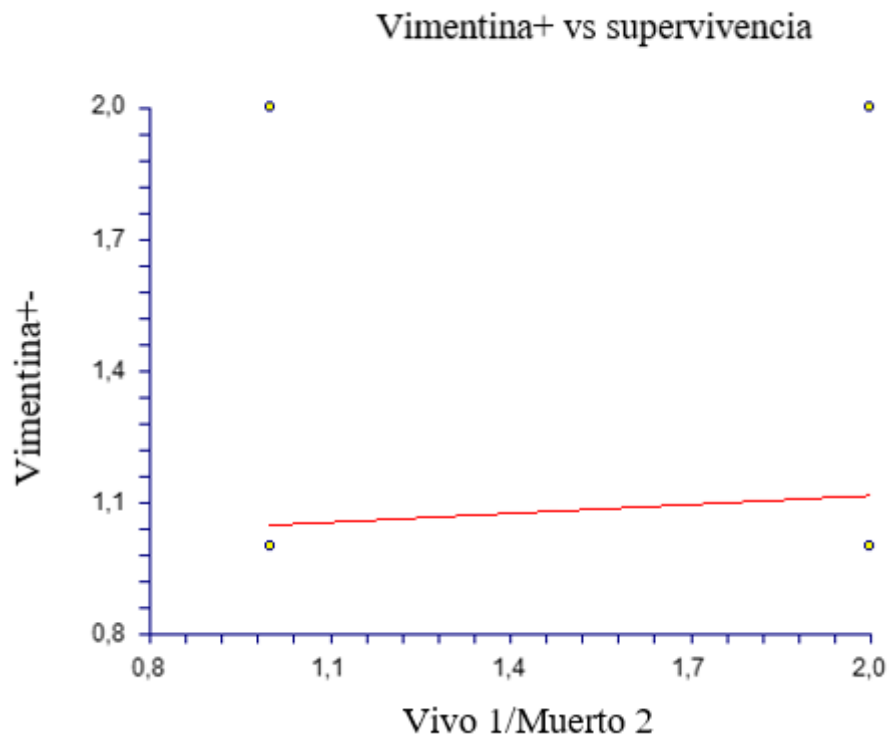


Figura 170. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

12.03.04.02. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B4.

La figura 171 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0.0140, correlación -0.0380, coeficiente de variación 0.2730.

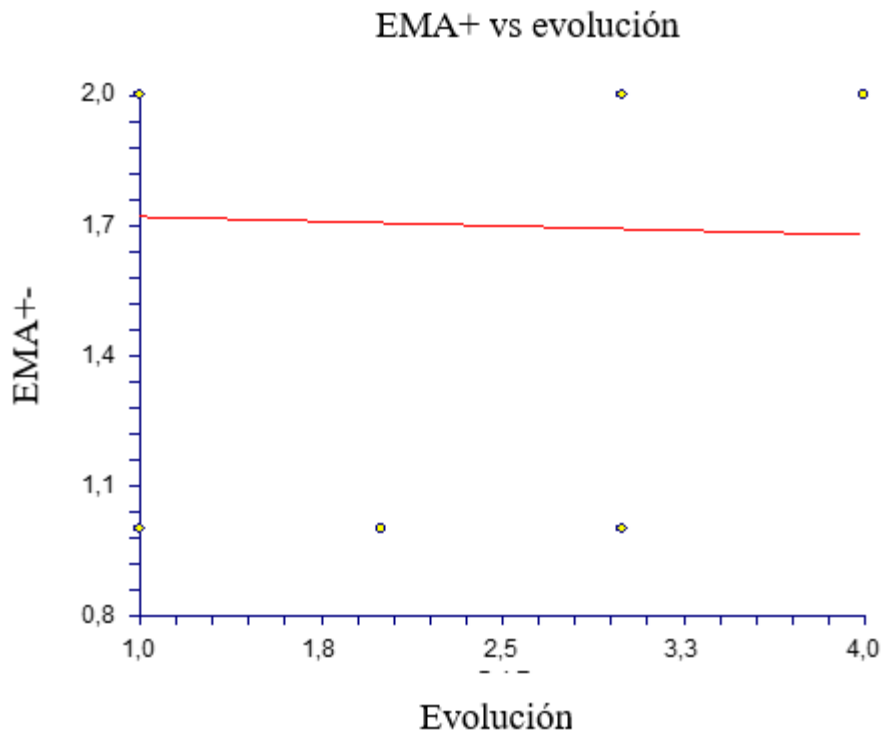


Figura 171. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

La figura 172 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0.1373, correlación 0.3945, coeficiente de variación 0.3266.

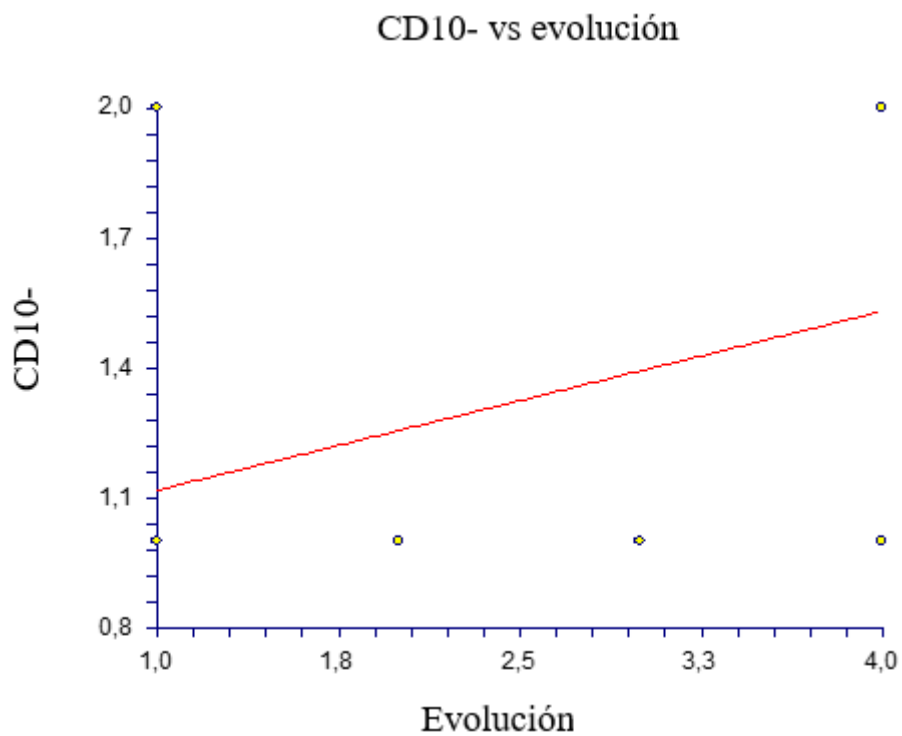


Figura 172. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

La figura 173 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0.0240, correlación 0.0601, coeficiente de variación 0.3496.

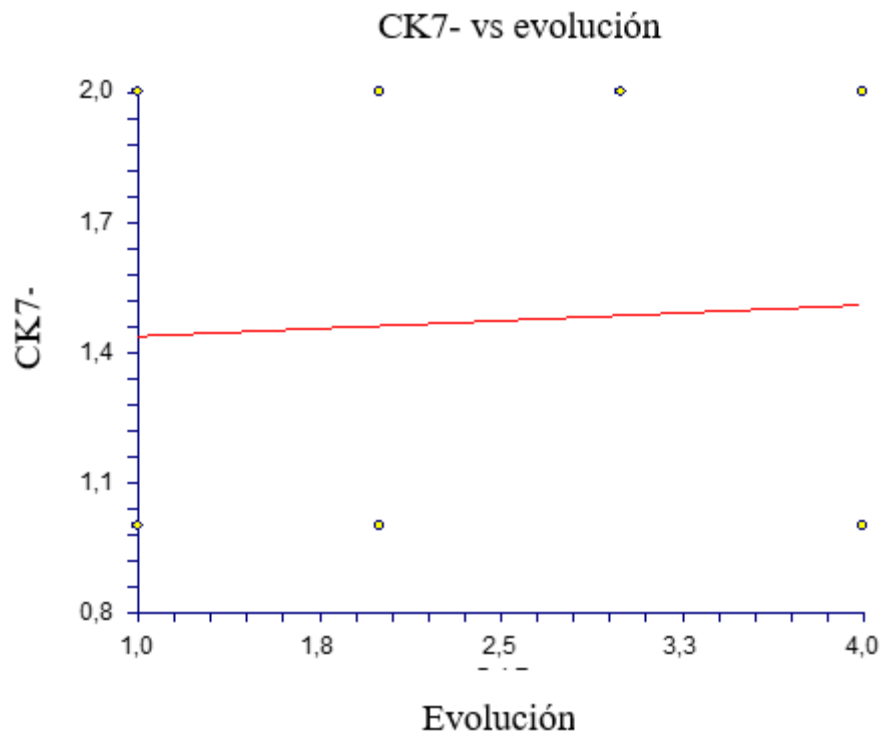


Figura 173. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

La figura 174 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0167, correlación 0,0419, coeficiente de variación 0,3358.

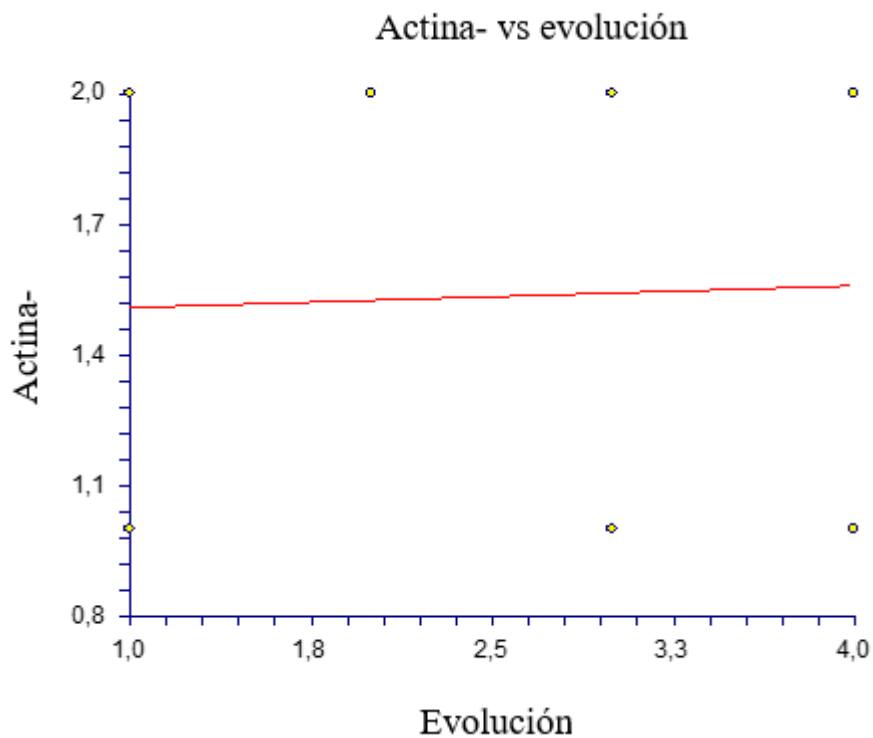


Figura 174. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

La figura 175 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0014, correlación -0,0064, coeficiente de variación 0,2596.

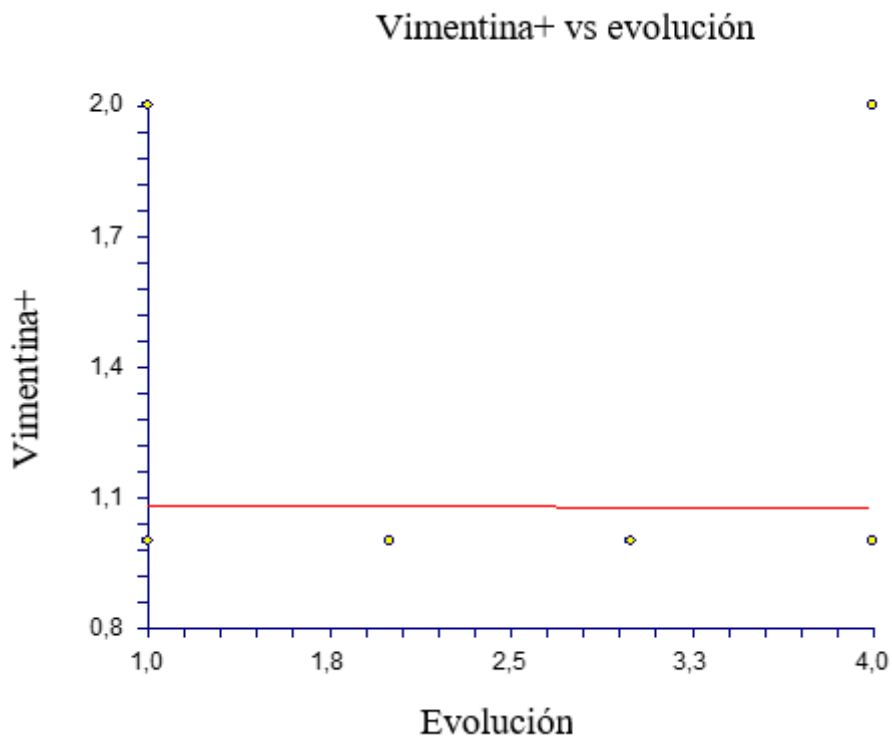


Figura 175. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

12.03.05. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB5.

12.03.05.01. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B5.

La figura 176 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente $-0,0909$, correlación $-0,1741$, coeficiente de variación $0,1271$.

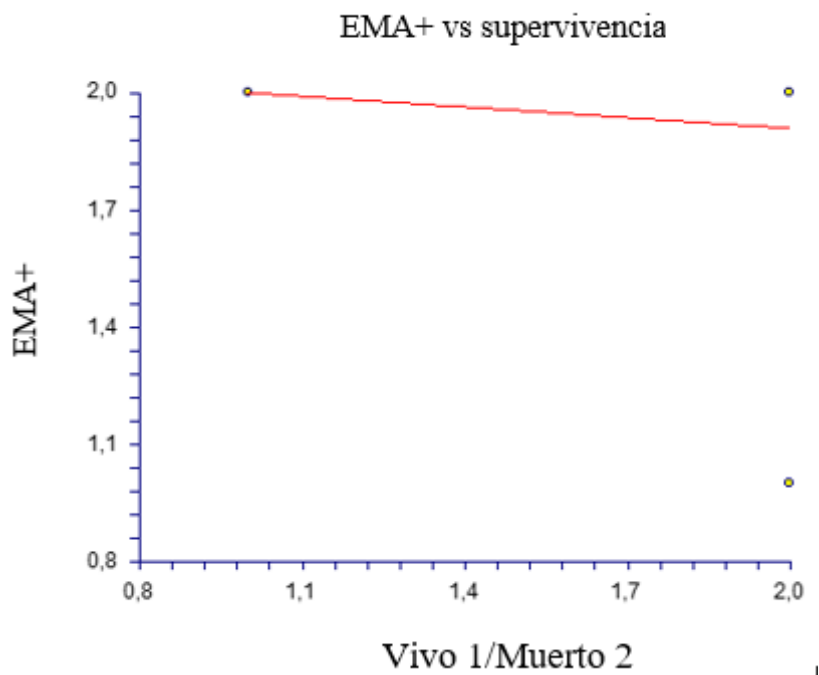


Figura 176. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

La figura 177 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0.0476, correlación 0,1260, coeficiente de variación 0,1756.

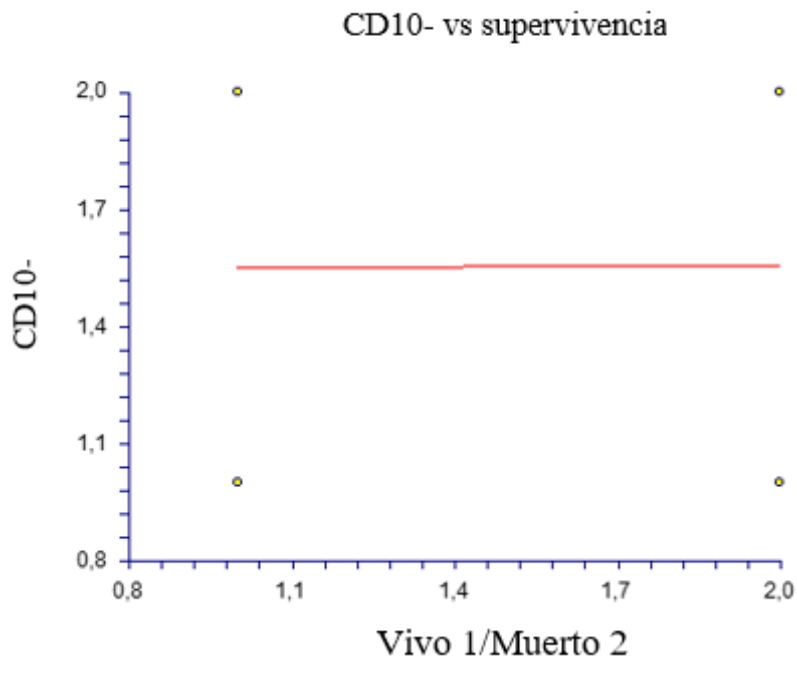


Figura 177. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

La figura 178 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,4000, correlación -0,3780, coeficiente de variación 0,3118.

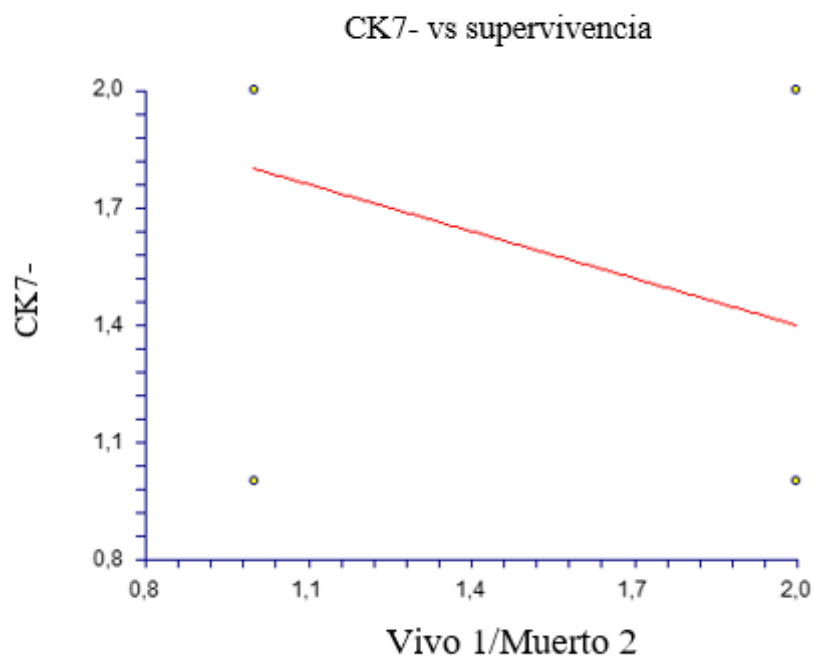


Figura 178. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

La figura 179 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,1947, correlación -0,2450, coeficiente de variación 0,3237.

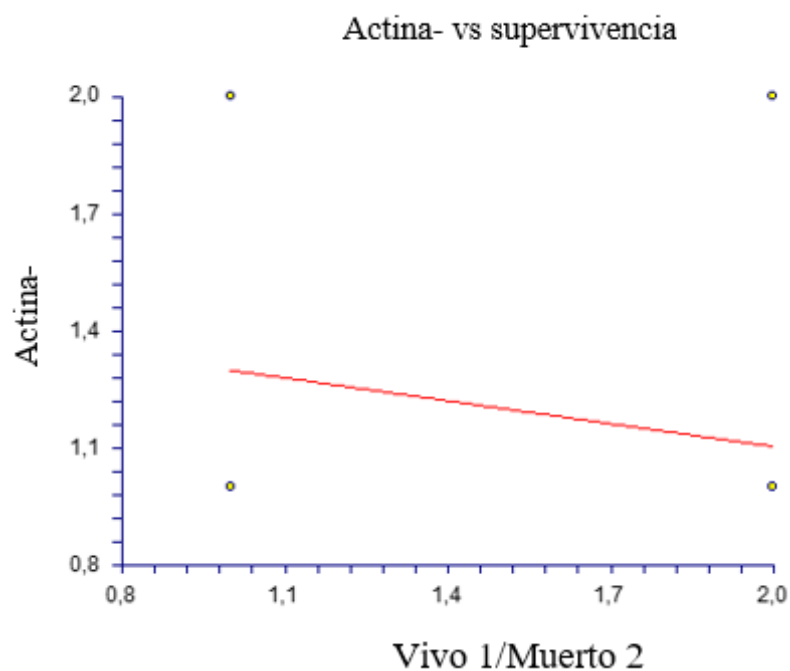


Figura 179. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

12.03.05.02.-Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B5

La figura 180 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0866, correlación -0,2341, coeficiente de variación 0,1254.

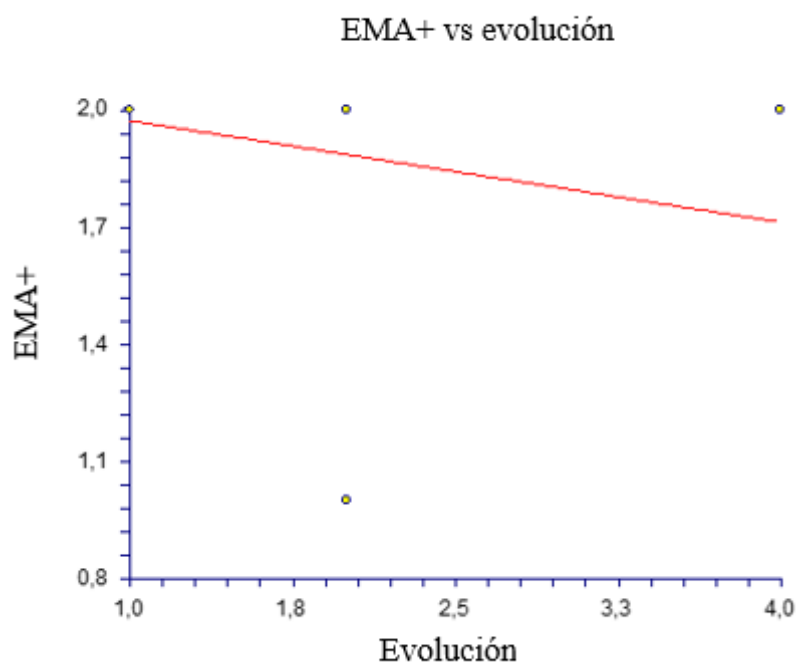


Figura 180. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

La figura 181 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1905, correlación 0,7127, coeficiente de variación 0,1241.

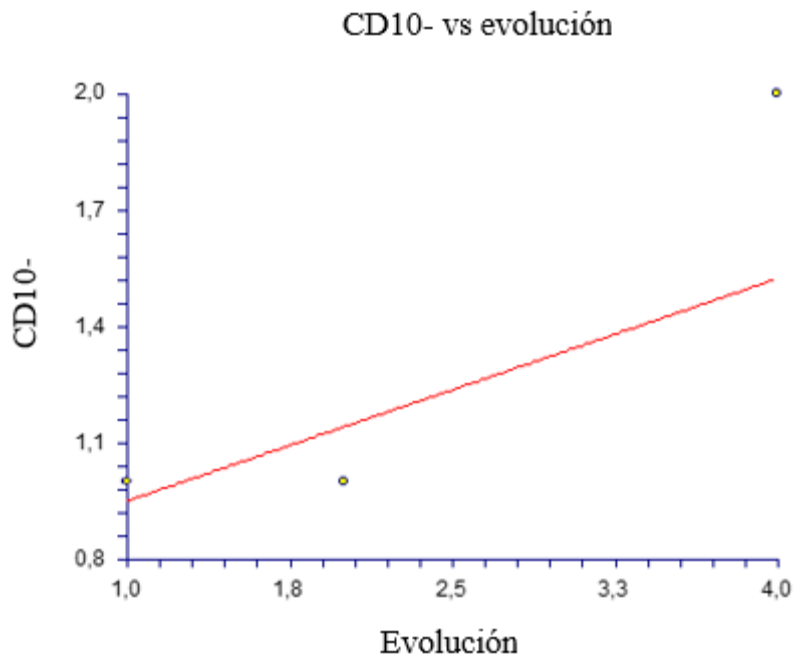


Figura 181. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

La figura 182 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,1546, correlación 0,2069, coeficiente de variación 0,3295.

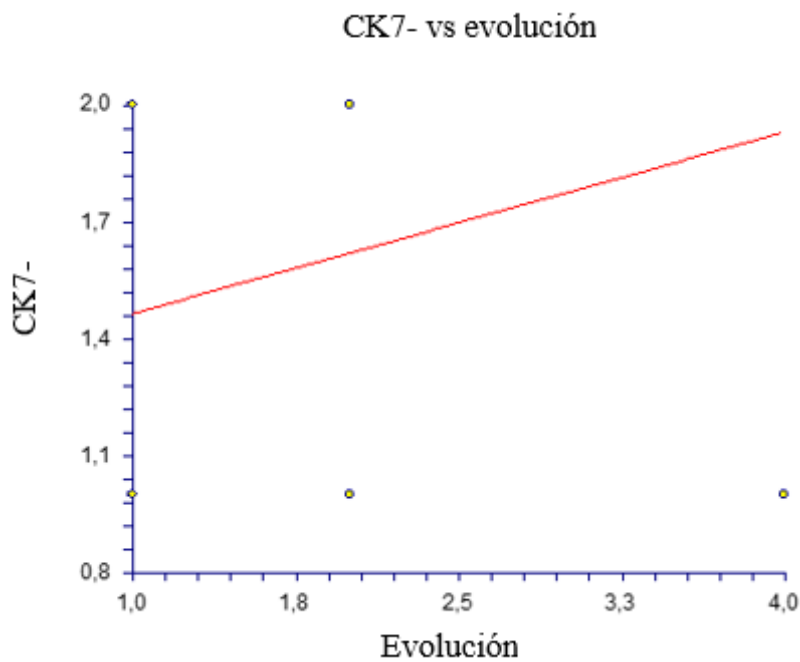


Figura 182. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

La figura 183 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente $-0,0183$, correlación $-0,0327$, coeficiente de variación $0,3337$.

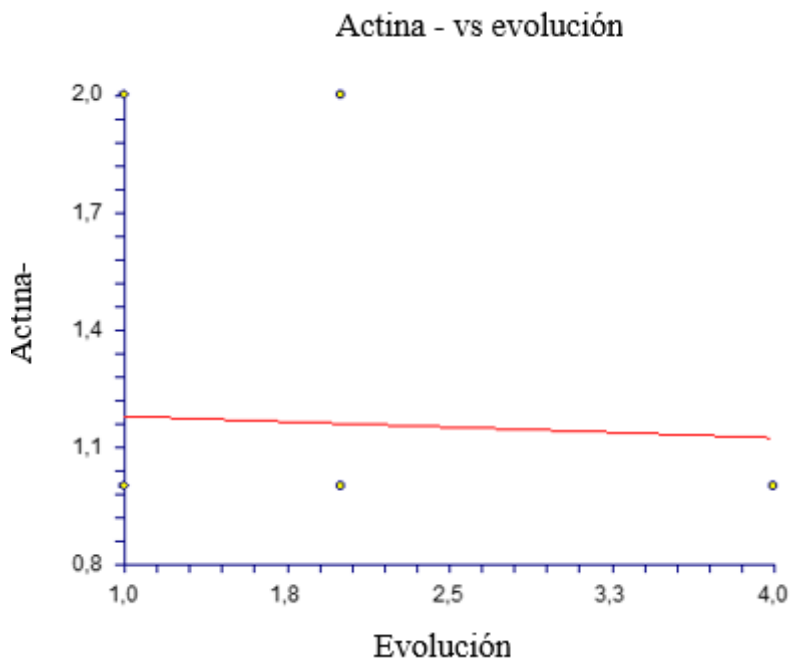


Figura 183. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

12.03.06. Correlación entre la expresión de marcadores y la supervivencia y la progresión oncológica en GB6.

12.03.06.01.-Correlación marcadores inmunohistoquímicos y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en grupo B6.

La figura 184 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,2806, correlación 0,3271, coeficiente de variación 0,2312.

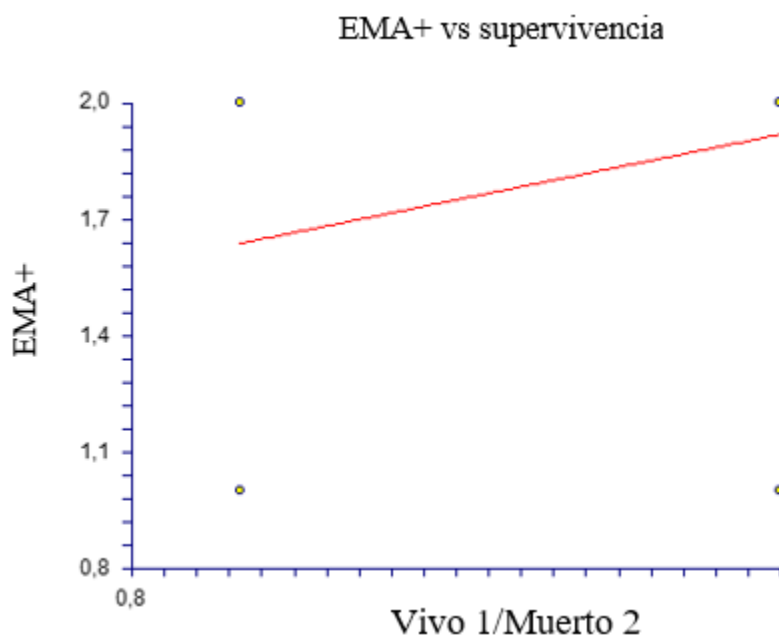


Figura 184. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

La figura 185 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente -0,0721, correlación -0,1211, coeficiente de variación 0,2705.

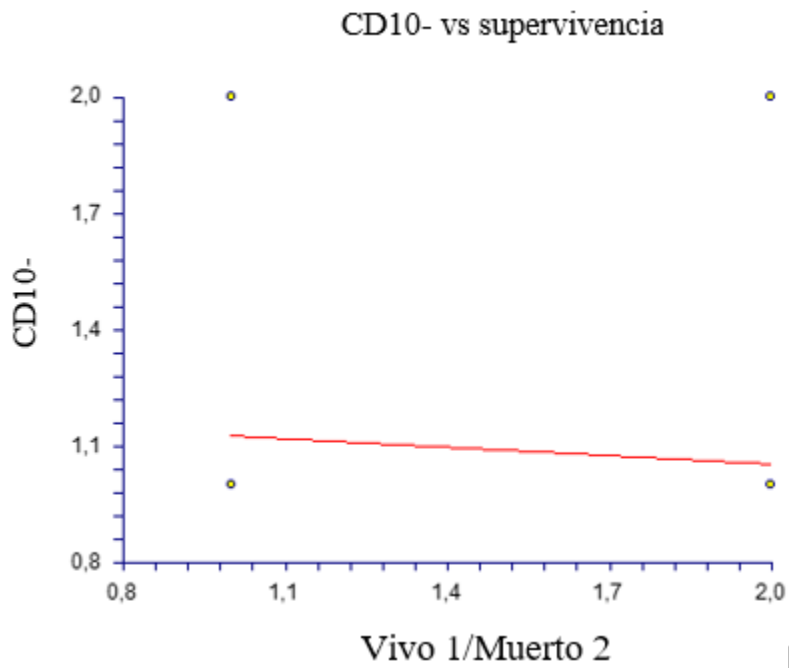


Figura 185. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

La figura 186 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,0024, correlación 0,0024, coeficiente de variación 0,3237.

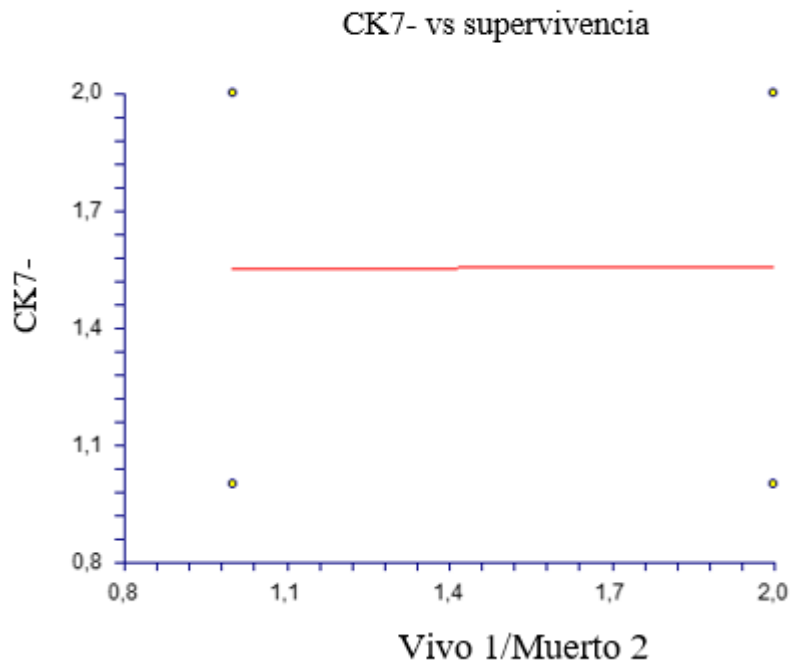


Figura 186. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

La figura 187 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, menor es la supervivencia vivo(1)/muerto(2). Pendiente 0,2511, correlación 0,2845, coeficiente de variación 0,3373.

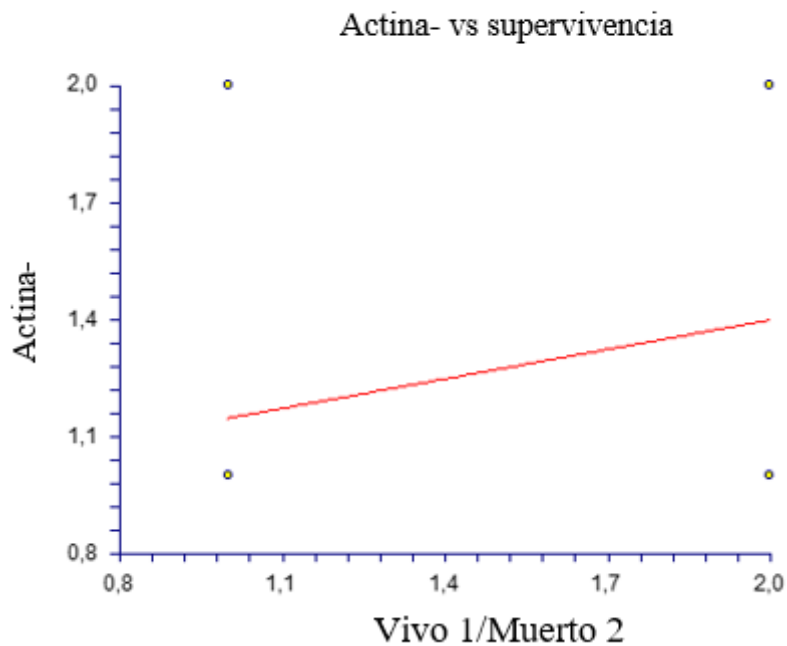


Figura 187. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

12.03.06.02.-Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en grupo B6.

La figura 188 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0473, correlación -0,1423, coeficiente de variación 0,2422.

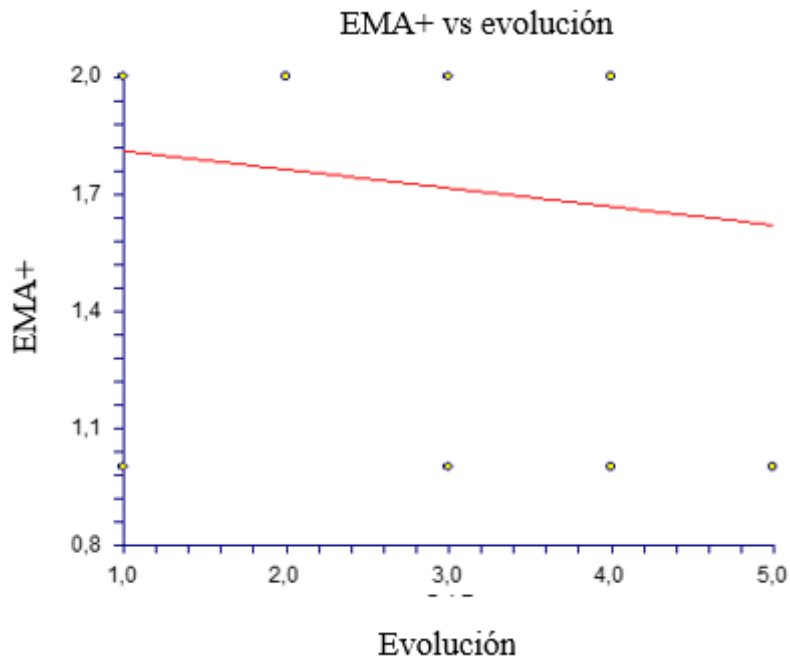


Figura 188. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

La figura 189 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0636, correlación 0,2769, coeficiente de variación 0,2618

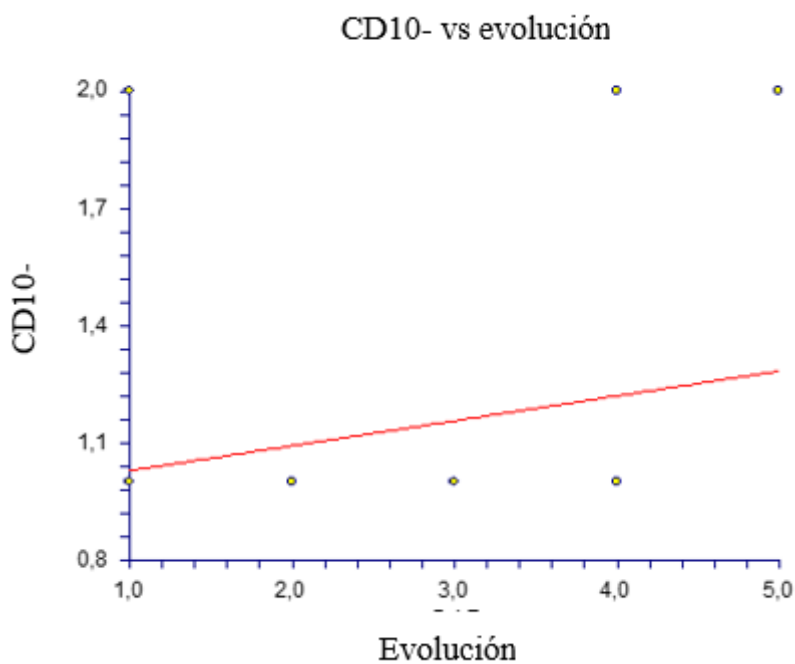


Figura 189. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

La figura 190 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0317, correlación 0,0819, coeficiente de variación 0,3226.

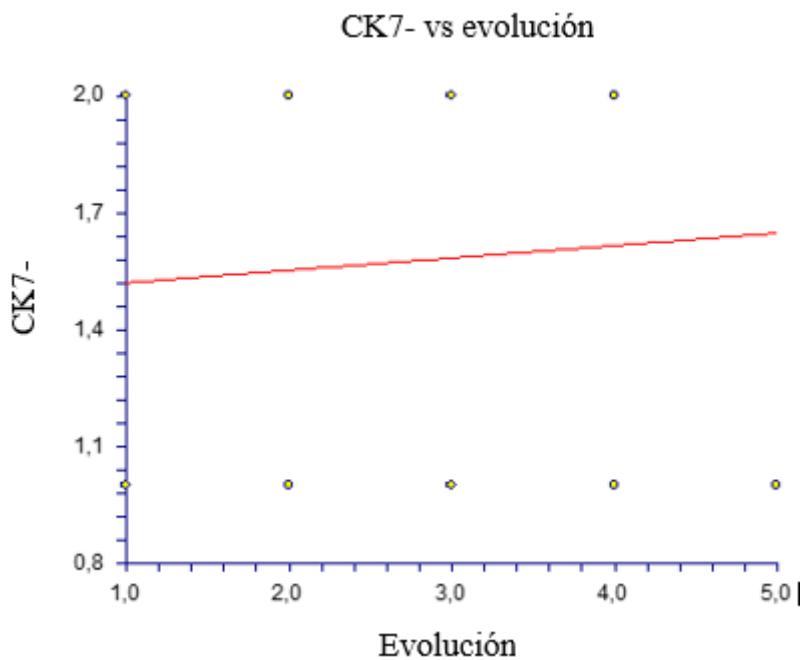


Figura 190. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

La figura 190 muestra la correlación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor marcador inmunohistoquímico, mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0149, correlación -0,0440, coeficiente de variación 0,3515.

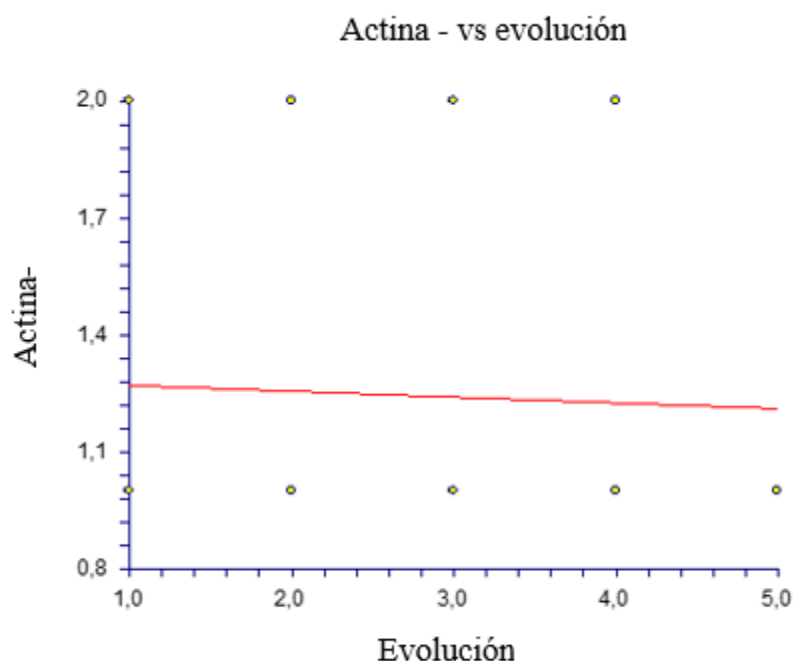


Figura 190. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

La tabla 89 muestra el resumen de la tendencia de la correlación entre marcadores y supervivencia (zona sombreada en naranja) y progresión a mortalidad (zona sombreada en azul).

Grupo	Tendencia negativa*	Tendencia positiva**	Grupo	Tendencia negativa*	Tendencia positiva**
GB1	CK7- Actina-	CD10- Vimentina+	GB2	CK7- Actina- Vimentina+	EMA+ CD10-
		EMA+ CD10- Ck7- Actina- Vimentina+			EMA+ CD10- Vimentina+

GB3	EMA+ Vimentina+	CD10- CK7- Actina-	GB4	CD10- CK7-	EMA+ Actina- Vimentina+
	EMA+ CD10-	CK7- Actina- Vimentina+		EMA+ Vimentina+	CD10- CK7- Actina-
GB5	EMA+ CK7- Actina-	CD10-	GB6	CD10-	EMA+ CK7- Actina-
	EMA+ Actina-	CD10- CK7-		EMA+ Actina-	CD10- CK7-

Tabla 89. Resumen de la tendencia de la correlación entre marcadores y supervivencia (zona sombreada en naranja) y progresión a morbilidad (zona sombreada en azul).
Tendencia negativa*: a mayor presencia del marcador, menor mortalidad o menor progresión oncológica. Tendencia positiva**: a mayor presencia del marcador, mayor mortalidad o menor progresión oncológica.

13. Tiempo de control evolutivo (meses).

13.01. Tiempo de control evolutivo (meses) en grupo general (GG).

La media del Tiempo de control evolutivo fue 78.06 meses, SD 2.83, mediana 72, rango 24-156. (figura 191).

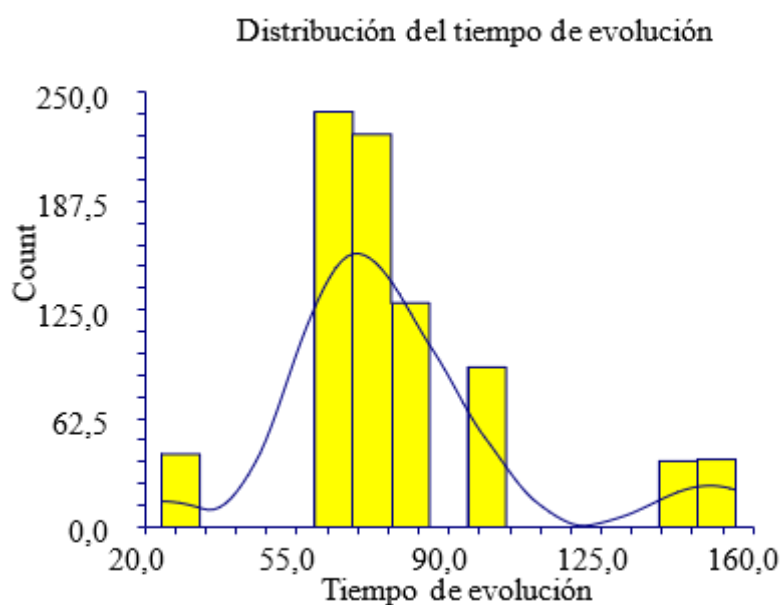


Figura 191. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en la muestra general.

La tabla 90 y las figuras 191 y 192 muestran el Tiempo de control evolutivo (meses) en los grupos, no hubo diferencia significativas entre los subgrupos ($p=0,891830$).

Grupo	Tiempo de evolución de los síntomas, media	Sd	Mediana	Rango
GA	78.05	2.83	72	24-150
GB	78.10	2.84	71	24.5-156

Tabla 90. Tiempo de control evolutivo (meses) en GA y GB.

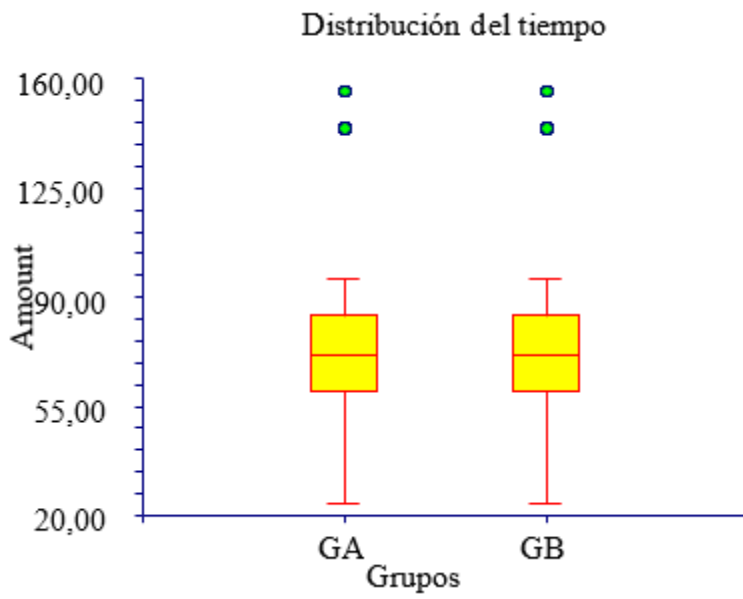


Figura 192. Media del Tiempo de control evolutivo (meses) en el grupo general.

13.02. Tiempo de control evolutivo (meses) en grupo (GB) y subgrupos.

La media del Tiempo de control evolutivo fue 78.10 meses, SD 2.45, mediana 72, rango 24-156 (figura 193).

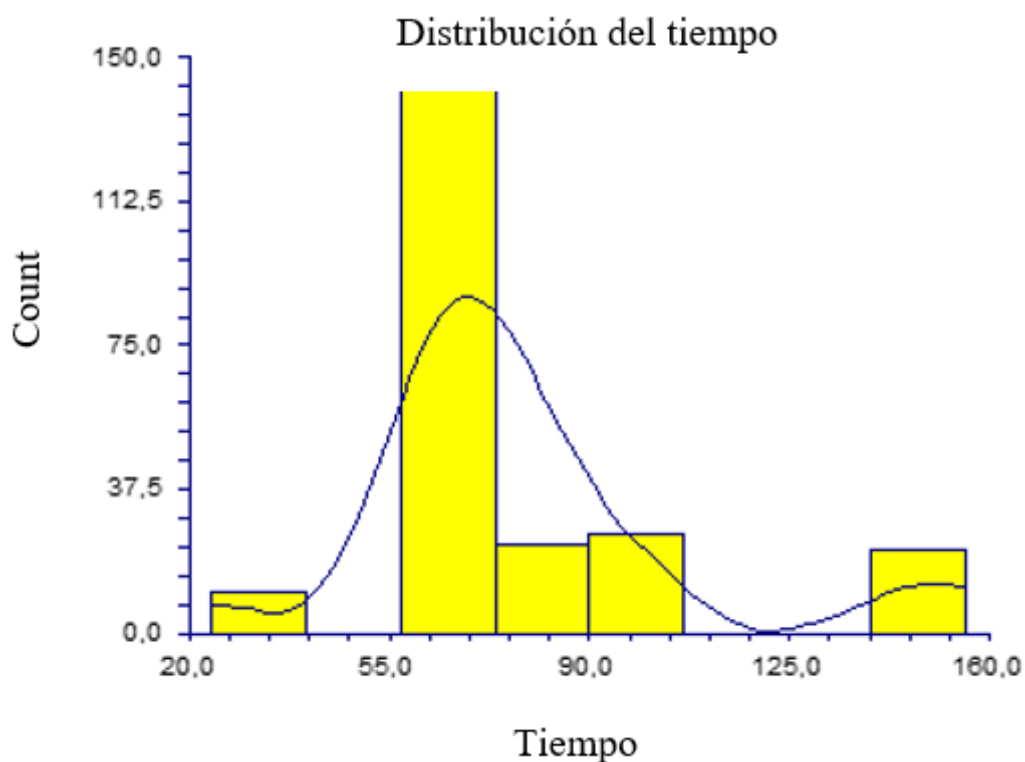


Figura 193. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

La tabla 91 y las figuras 193 y 194 muestran el Tiempo de control evolutivo (meses) en los subgrupos de GB en los que no se identificaron diferencias significativas.

($p=0,109012$).

Grupo	Tiempo de evolución de los síntomas, media	Sd	Mediana	Rango
B1	82.28	3.26	84	24-156
B2	68	1.89	72	24-96
B3	73.09	2.42	72	24-96
B4	85.42	3.70	72	24-156
B5	67.63	1.64	72	24-96
B6	82.14	2.97	72	24-156

Tabla 91. Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

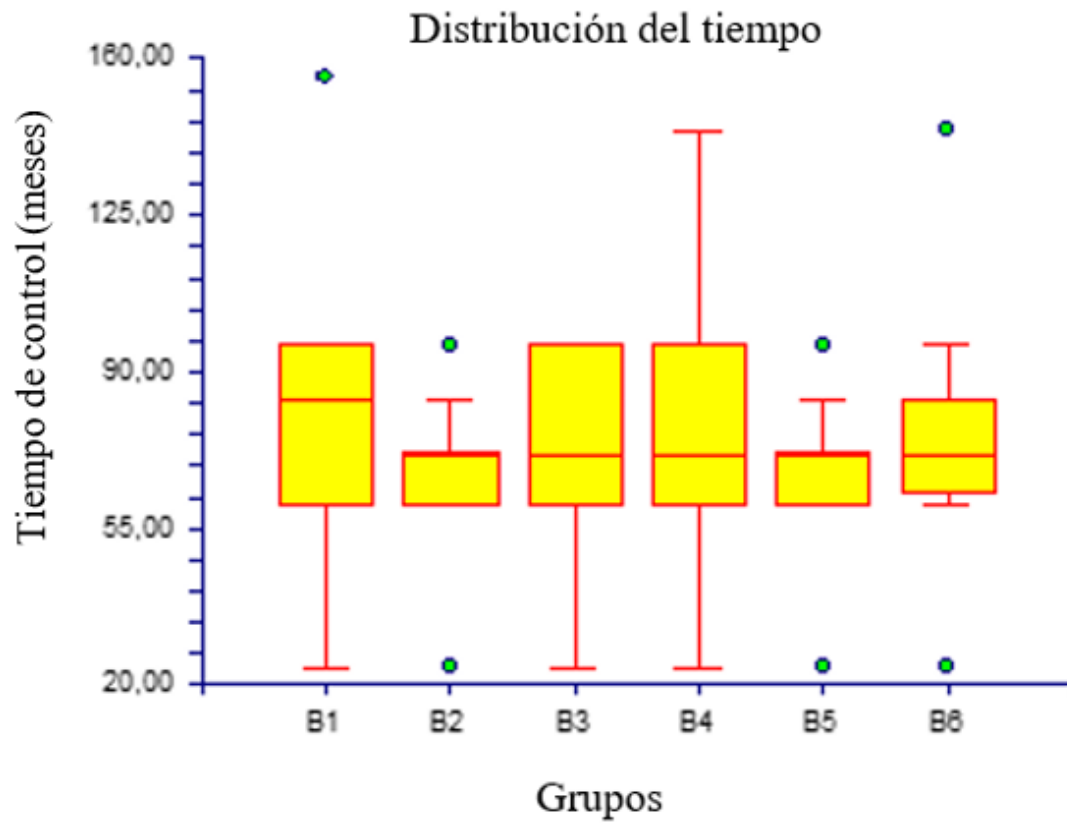


Figura 194. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

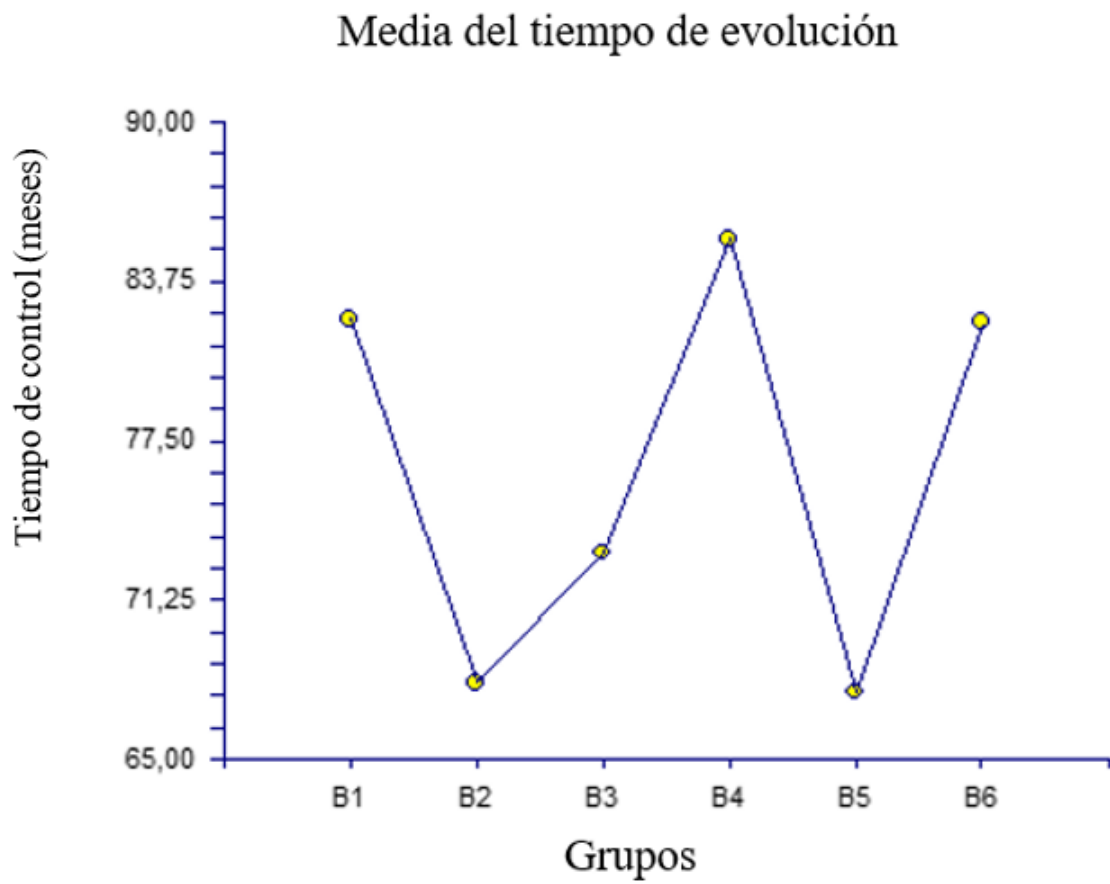


Figura 195. Media del Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

14.Evolución oncológica.

14.01. Evolución oncológica en el grupo general.

La tabla 92 muestra la distribución de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Evolución oncológica	Grupos		
	GA n=582	GB n=224	Total
No recidiva ni metástasis=1	395	145	540
Recidiva local=2	152	44	196
Metástasis óseas=3	35	11	35
Metástasis no óseas=4	37	35	35

Tabla 92. Distribución de la Evolución oncológica en el grupo general.

La tabla 93 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Evolución oncológica	Grupos				
	GA n=582	%	GB n=224	%	p
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	395	67,86	145	64,73	0.4040
RECIDIVA LOCAL=2	152	26,11	44	19,64	0.0665
MTX ÓSEAS=3	35	6,01	11	4,91	0.6143
METASTASIS NO ÓSEAS=4	37	6,35	35	15,62	0.0001

Tabla 93. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre GA y GB.

La figura 196 muestra la distribución de la evolución oncológica y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

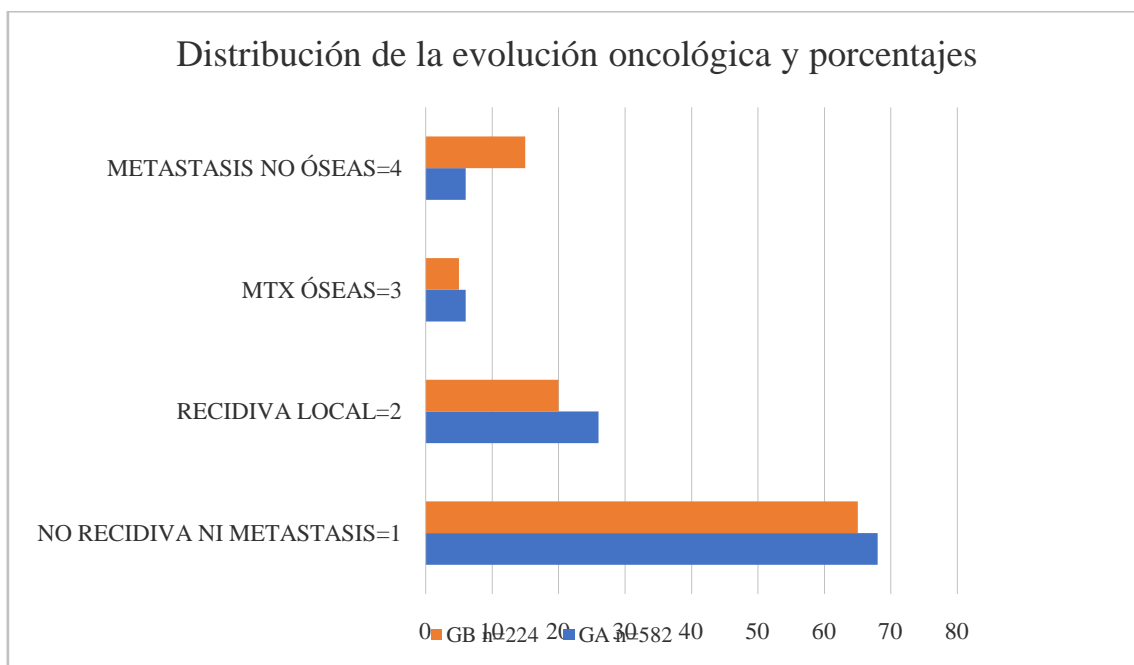


Figura 196. Distribución de la evolución oncológica y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

14.02. Evolución oncológica en el GB y subgrupos.

La tabla 94 muestra la distribución de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Evolución oncológica	Grupos						Total
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	12	23	9	25	22	46	137
RECIDIVA LOCAL=2	2	10	0	2	10	16	40

MTX ÓSEAS=3	2	0	0	6	0	4	12
METASTASIS NO ÓSEAS=4	5	0	2	9	1	18	17

Tabla 94. Distribución de la Evolución oncológica en el GB y subgrupos.

La tabla 95 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Evolución oncológica	Grupos				
	B1 n=21	%	B2 n=33	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	12	57,14	23	69,69	0.3915
RECIDIVA LOCAL=2	2	9,52	10	30,30	0.0991
MTX ÓSEAS=3	2	9,52	0	0	1.0000
METASTASIS NO ÓSEAS=4	5	23,80	0	0	0.0357
Evolución oncológica	Grupos				
	B1 n=21	%	B3 n=11	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	12	57,14	9	81,81	0.2481
RECIDIVA LOCAL=2	2	9,52	0	0	1.0000
MTX ÓSEAS=3	2	9,52	0	0	1.0000
METASTASIS NO ÓSEAS=4	5	23,80	2	18,18	0.0257
Evolución oncológica	Grupos				

	B1 n=21	%	B4 n=42	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	12	57,14	25	59,52	1.0000
RECIDIVA LOCAL=2	2	9,52	2	4,76	0.5953
MTX ÓSEAS=3	2	9,52	6	14,28	0.7079
METASTASIS NO ÓSEAS=4	5	23,80	9	21,42	1.0000
Evolución oncológica	Grupos				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	12	57,14	22	66,66	0.5680
RECIDIVA LOCAL=2	2	9,52	10	30,30	0.0991
MTX ÓSEAS=3	2	9,52	0	0	1.0000
METASTASIS NO ÓSEAS=4	5	23,80	1	3,03	0.0134
Evolución oncológica	Grupos				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	12	57,14	46	54,76	1.0000
RECIDIVA LOCAL=2	2	9,52	16	19,04	0.5172
MTX ÓSEAS=3	2	9,52	4	4,76	0.3446
METASTASIS NO ÓSEAS=4	5	23,80	18	21,42	0.7753

Tabla 95. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 96 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Evolución oncológica	Grupos				

	B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	23	69,69	9	81,81	1.0000
RECIDIVA LOCAL=2	10	30,30	0	0	0.0457
MTX ÓSEAS=3	0	0	0	0	1.0000
METASTASIS NO ÓSEAS=4	0	0	2	18,18	0.0581
Evolución oncológica	Grupos				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	23	69.69	25	59,52	0.4686
RECIDIVA LOCAL=2	10	30,30	2	4,76	0.0038
MTX ÓSEAS=3	0	0	6	14,28	0.3243
METASTASIS NO ÓSEAS=4	0	0	9	21,42	0.0030
Evolución oncológica	Grupos				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	23	69.69	22	66,66	1.0000
RECIDIVA LOCAL=2	10	30,30	10	30,30	1.0000
MTX ÓSEAS=3	0	0	0	0	1.0000
METASTASIS NO ÓSEAS=4	0	0	1	3,03	1.0000
Evolución oncológica	Grupos				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	23	69.69	46	54,76	0.1510
RECIDIVA LOCAL=2	10	30,30	16	19,04	0.2195
MTX ÓSEAS=3	0	0	4	4,76	0.5759
METASTASIS NO ÓSEAS=4	0	0	18	21,42	0.0030

ÓSEAS=4					
---------	--	--	--	--	--

Tabla 96. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 97 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Evolución oncológica	Grupos				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	9	81,81	25	59,52	0.2905
RECIDIVA LOCAL=2	0	0	2	4,76	1.0000
MTX ÓSEAS=3	0	0	6	14,28	0.3243
METASTASIS NO ÓSEAS=4	2	18,18	9	21,42	1.0000
Evolución oncológica	Grupos				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	9	81,81	22		0.4607
RECIDIVA LOCAL=2	0	0	10	30.30	0.0457
MTX ÓSEAS=3	0	0	0	0	1.0000
METASTASIS NO ÓSEAS=4	2	18,18	1	3.03	0.1495
Evolución oncológica	Grupos				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	9	81,81	46	54,76	0.1047
RECIDIVA LOCAL=2	0	0	16	19,04	0.2014
MTX ÓSEAS=3	0	0	4	4,76	1.0000
METASTASIS NO	2	18,18	18	21,42	1.0000

ÓSEAS=4					
---------	--	--	--	--	--

Tabla 97. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 98 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

METASTASIS NO ÓSEAS=4					
Evolución oncológica	Grupos				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	25	59,52	22	66,66	0.6325
RECIDIVA LOCAL=2	2	4,76	10	30,30	0.0038
MTX ÓSEAS=3	6	14,28	0	0	0.0316
METASTASIS NO ÓSEAS=4	9	21,42	1	3,03	0.0360
Evolución oncológica	Grupos				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	P
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	25	59,52	46	54,76	0.7041
RECIDIVA LOCAL=2	2	4,76	16	19,04	0.0327
MTX ÓSEAS=3	6	14,28	4	4,76	0.0758
METASTASIS NO ÓSEAS=4	9	21,42	18	21,42	1.0000

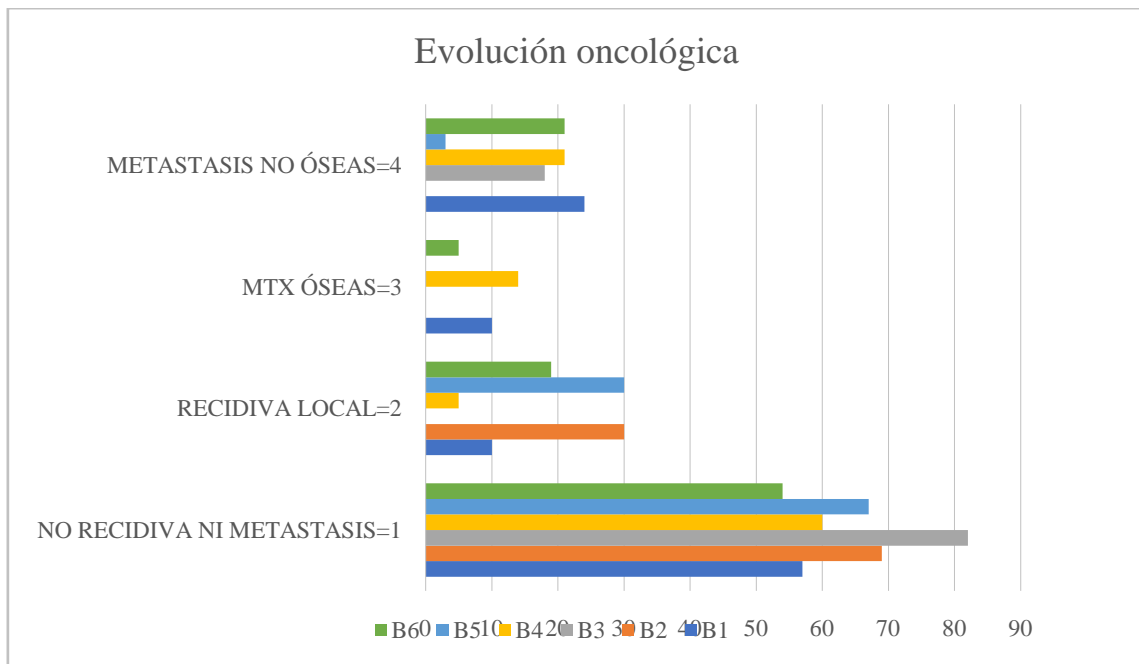
Tabla 98. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

La tabla 99 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Evolución oncológica	Grupos		B6 n=84	%	P
	B5 n=33	%			
NO RECIDIVA NI METASTASIS=1	22	66,66	46	54,76	0.2995
RECIDIVA LOCAL=2	10	30,30	16	19,04	0.2172
MTX ÓSEAS=3	0	0	4	4,76	0.5759
METASTASIS NO ÓSEAS=4	1	3,03	18	21,42	0.0130

Tabla 99. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B5 con B6.

La figura 197 muestra la distribución de la evolución oncológica y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 197. Distribución de la evolución oncológica y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

15.Mortalidad.

15.01. Mortalidad en el grupo general.

La tabla 100 muestra la distribución de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS		
	GA n=582	GB n=224	Total
Vivo: 1	416	117	533
Muerto: 2	166	107	273

Tabla 100. Distribución de la mortalidad en el grupo general.

La tabla 101 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	GA n=582	%	Gb n=224	%	p
Vivo: 1	416	71,47	117	52,23	0.0001
Muerto: 2	166	28,52	107	47,76	0.0001

Tabla 101. Comparación de la mortalidad y condiciones entre GA y GB.

La figura 198 muestra la distribución de la mortalidad y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

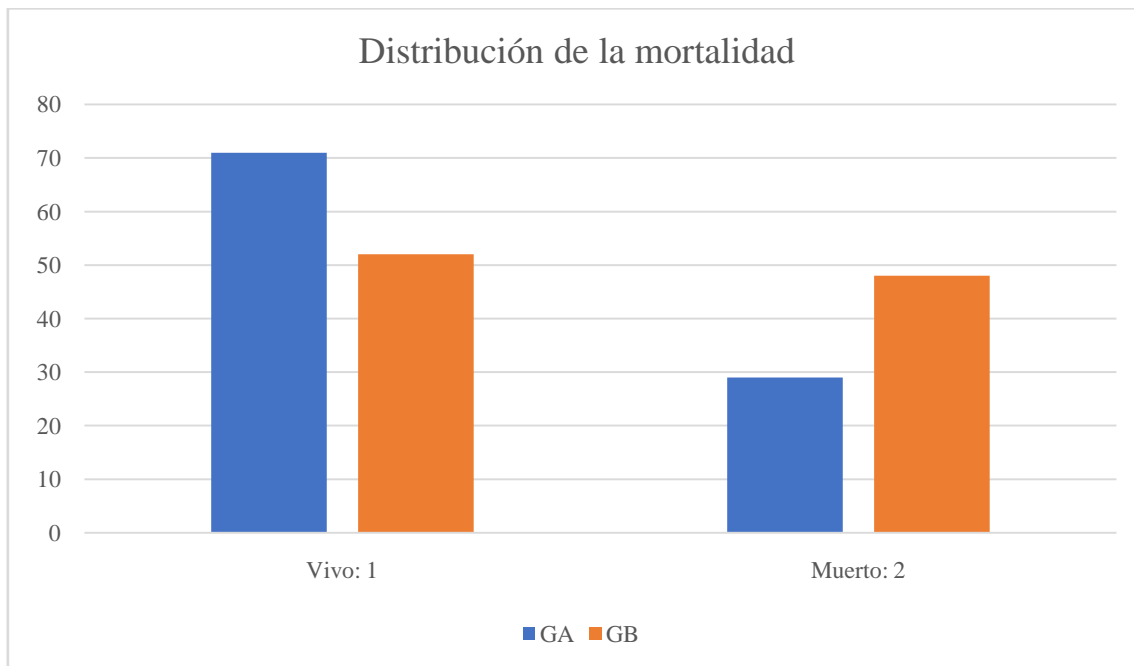


Figura 198. Distribución de la mortalidad y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo A y B.

15.02. Mortalidad en el GB y subgrupos.

La tabla 102 muestra la distribución de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Vivo: 1	14	12	11	24	11	47	119
Muerto: 2	7	21	0	18	22	37	105

Tabla 102. Distribución de la mortalidad en el GB y subgrupos.

La tabla 103 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
Vivo: 1	14	66,66	12	36,36	0.0498
Muerto: 2	7	33,33	21	63,63	0.0498
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B3 n=11	%	P
Vivo: 1	14	66,66	11	100	0.0664
Muerto: 2	7	33,33	0	0	0.0664
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	P
Vivo: 1	14	66,66	24	57,14	0.5877
Muerto: 2	7	33,33	18	42,85	0.5877
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
Vivo: 1	14	66,66	11	33,33	0.0252
Muerto: 2	7	33,33	22	66,66	0.0252
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	p
Vivo: 1	14	66,66	47	55,95	0.4620
Muerto: 2	7	33,33	37	44,04	0.4620

Tabla 103. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 104 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
Vivo: 1	12	36,36	11	100	0.0002
Muerto: 2	21	63,63	0	0	0.0002
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	p
Vivo: 1	12	36,36	24	57,14	0.1035
Muerto: 2	21	63,63	18	42,85	0.1035
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
Vivo: 1	12	36,36	11	33,33	1.0000
Muerto: 2	21	63,63	22	66,66	1.0000
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	p
Vivo: 1	12	36,36	47	55,95	0.0665
Muerto: 2	21	63,63	37	44,04	0.0665

Tabla 104. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 105 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
Vivo: 1	11	100	24	57,14	0.0096
Muerto: 2	0	0	18	42,85	0.0096
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	p
Vivo: 1	11	100	11	33,33	0.0002
Muerto: 2	0	0	22	66,66	0.0002
Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
Vivo: 1	11	100	47	55,95	0.0058
Muerto: 2	0	0	37	44,04	0.0058

Tabla 105. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 106 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
Vivo: 1	24	57,14	11	33,33	0.0617
Muerto: 2	18	42,85	22	66,66	0.0617

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
Vivo: 1	24	57,14	47	55,95	1.0000
Muerto: 2	18	42,85	37	44,04	1.0000

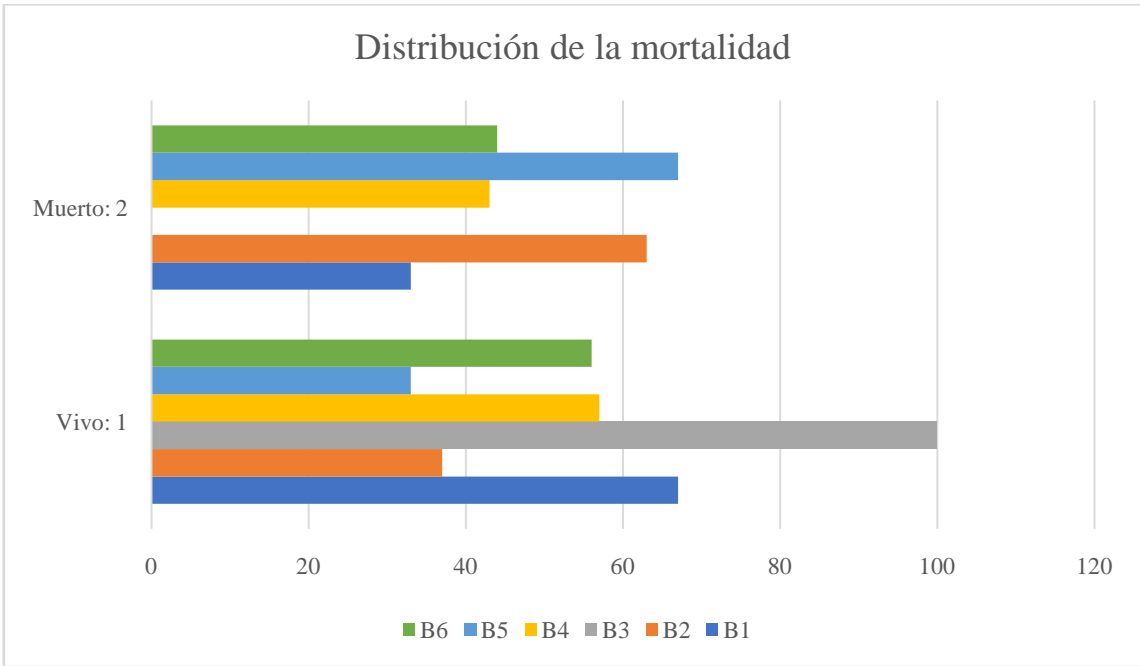
Tabla 106. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

La tabla 107 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Mortalidad cáncer específica.	GRUPOS				
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	p
Vivo: 1	11	33,33	47	55,95	0.0394
Muerto: 2	22	66,66	37	44,04	0.0394

Tabla 107. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B5 con B6.

La figura 199 muestra la distribución de la mortalidad y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 199. Distribución de la mortalidad y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

15.03.Curvas de supervivencia.

15.03.01.Curvas de supervivencia en GA y en GB.

La Figura 200. Muestra la curva de supervivencia en el grupo GA.

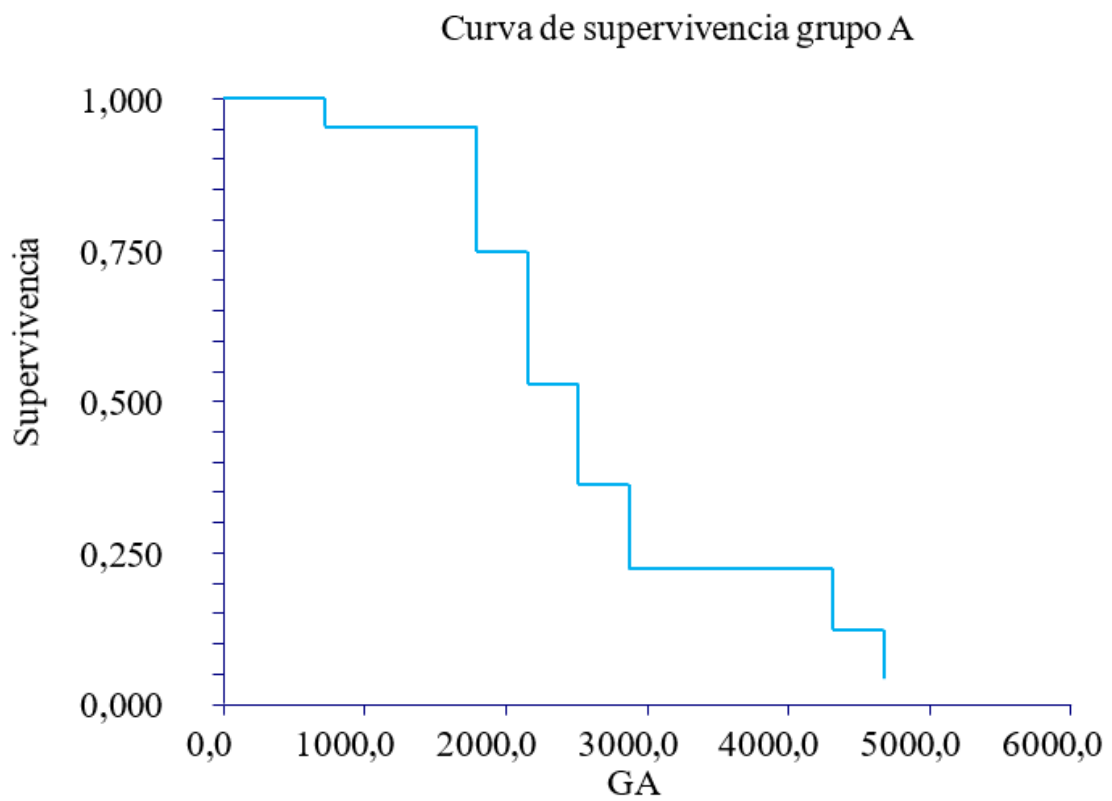


Figura 200. Curva de supervivencia en el grupo GA.

La Figura 201. Muestra la curva de supervivencia en el grupo GB.

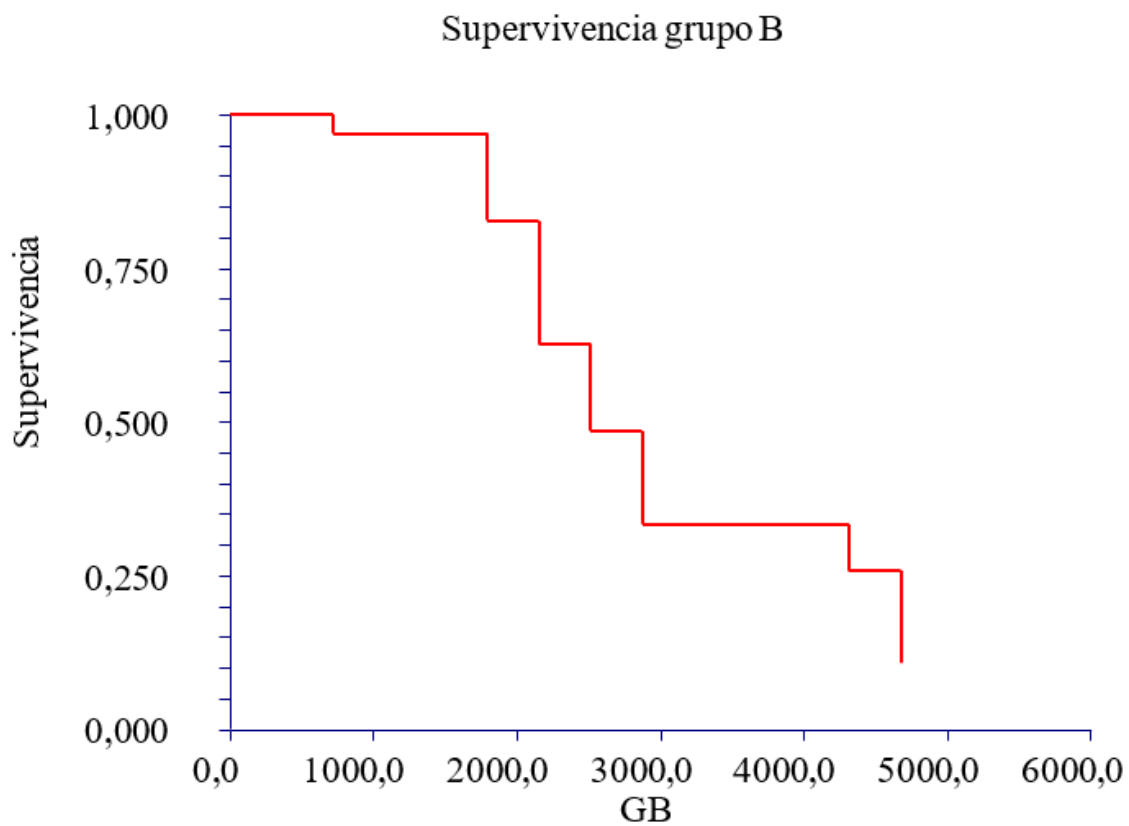


Figura 201. Curva de supervivencia en el grupo GB.

La Figura 202. Muestra la curva de supervivencia en el grupo General.

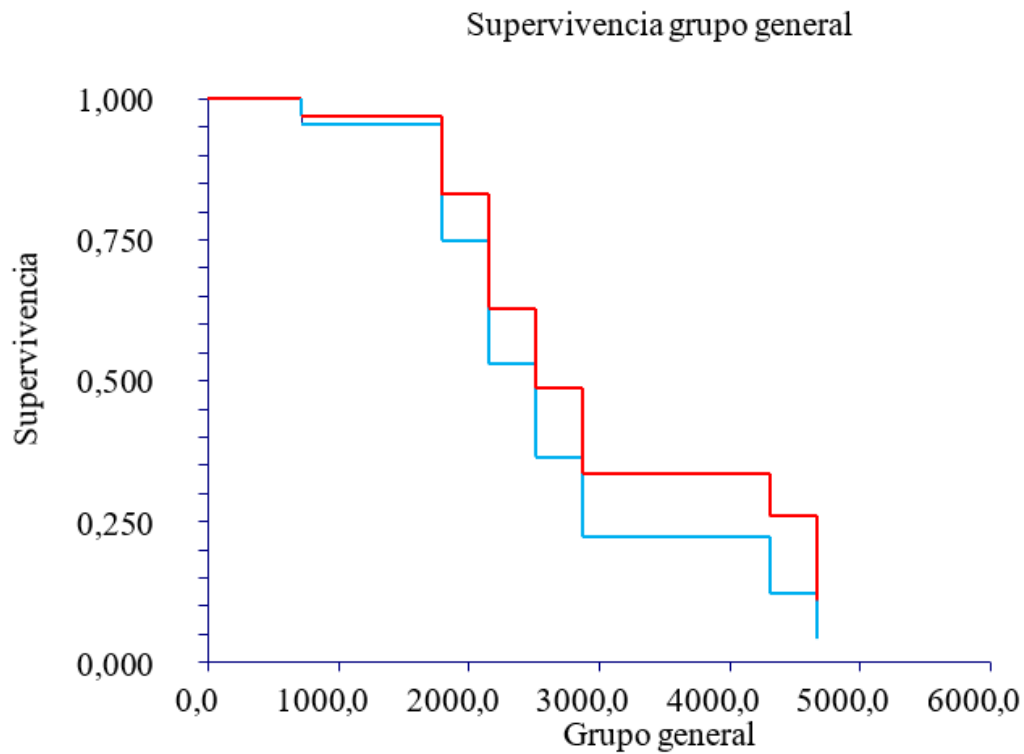


Figura 202. Curva de supervivencia en el grupo General (GA línea azul, GB: línea roja).

A los 5 años de seguimiento, sobreviven 95% de los nefrectomizados como monoterapia, frente a 97% de los que reciben otro tratamiento adyuvante.

.

15.03.02. Curvas de supervivencia en los subgrupos de GB.

La Figura 203. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B1.

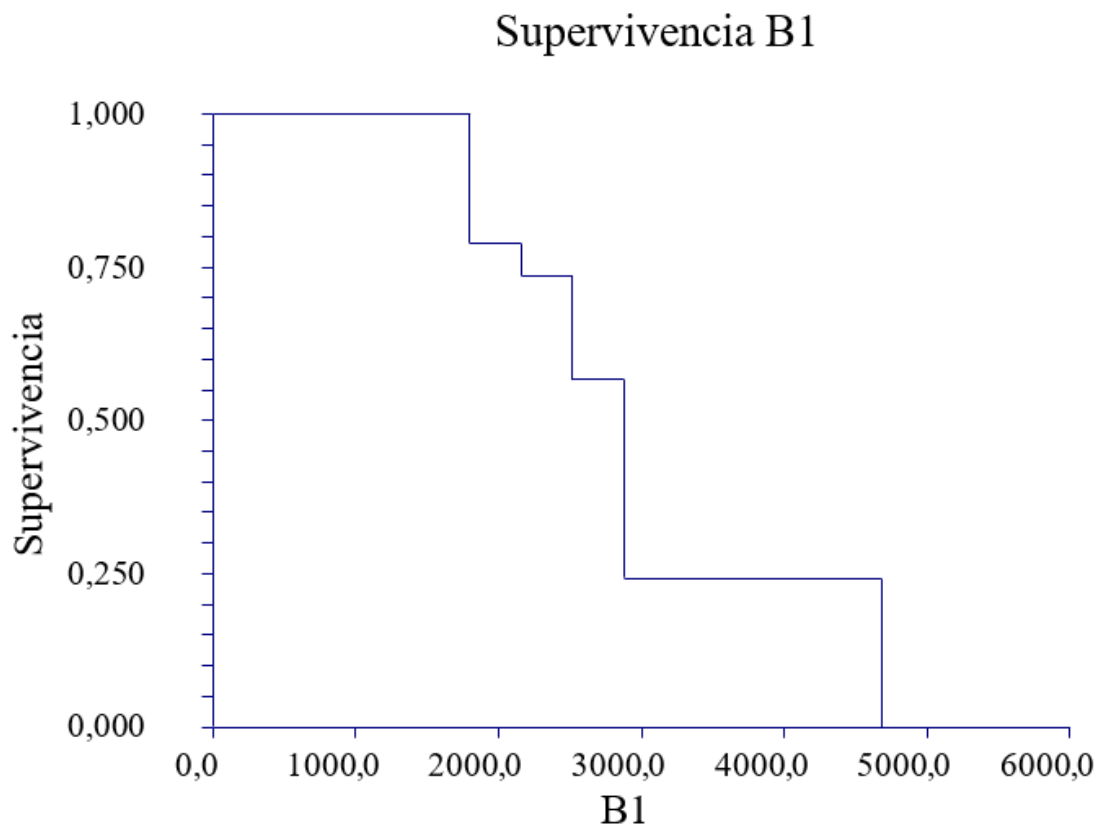


Figura 203. Curva de supervivencia en el grupo GB1.

La Figura 204. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B2.

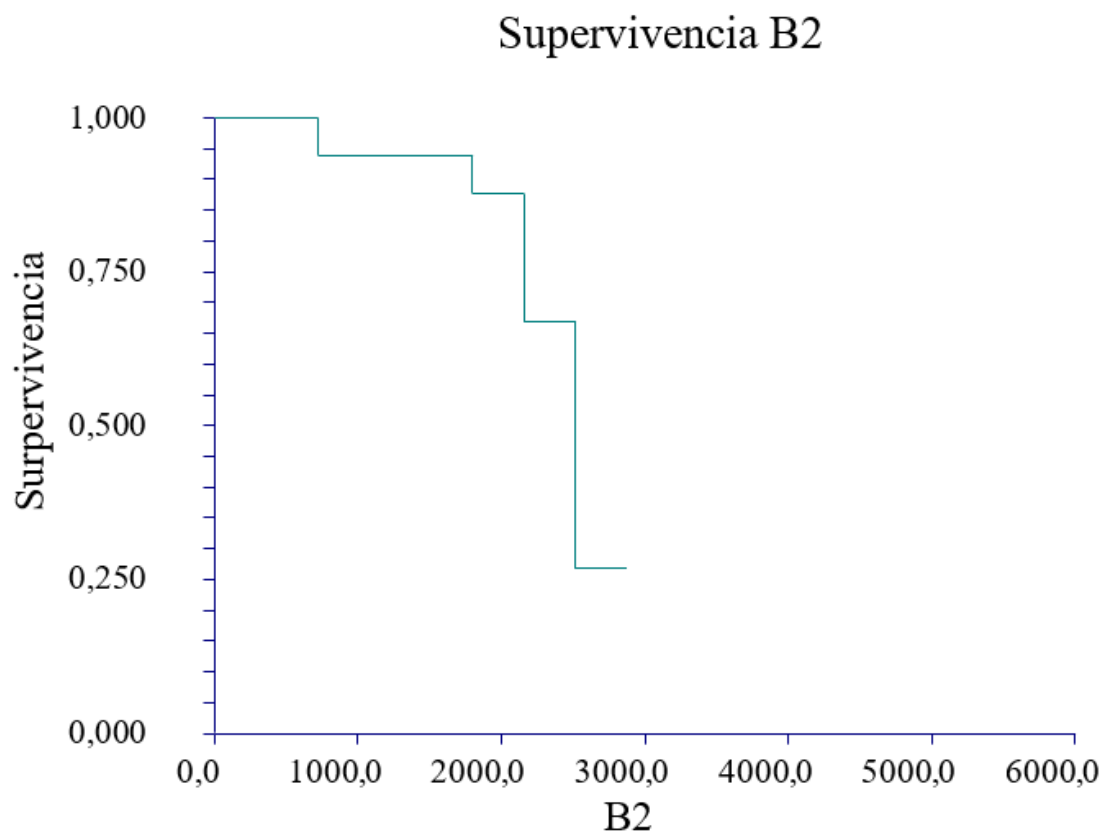


Figura 204. Curva de supervivencia en el grupo GB2.

La Figura 205. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B3.

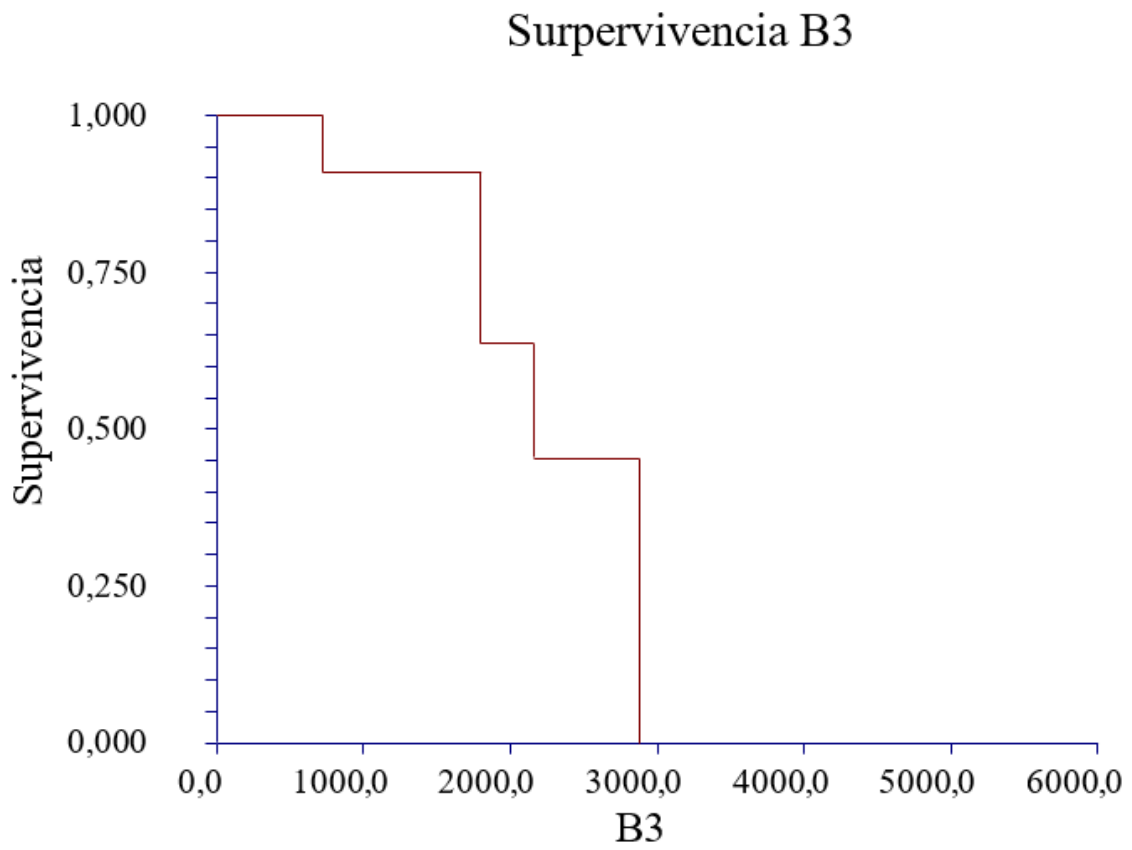


Figura 205. Curva de supervivencia en el grupo GB3.

La Figura 206. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B4.

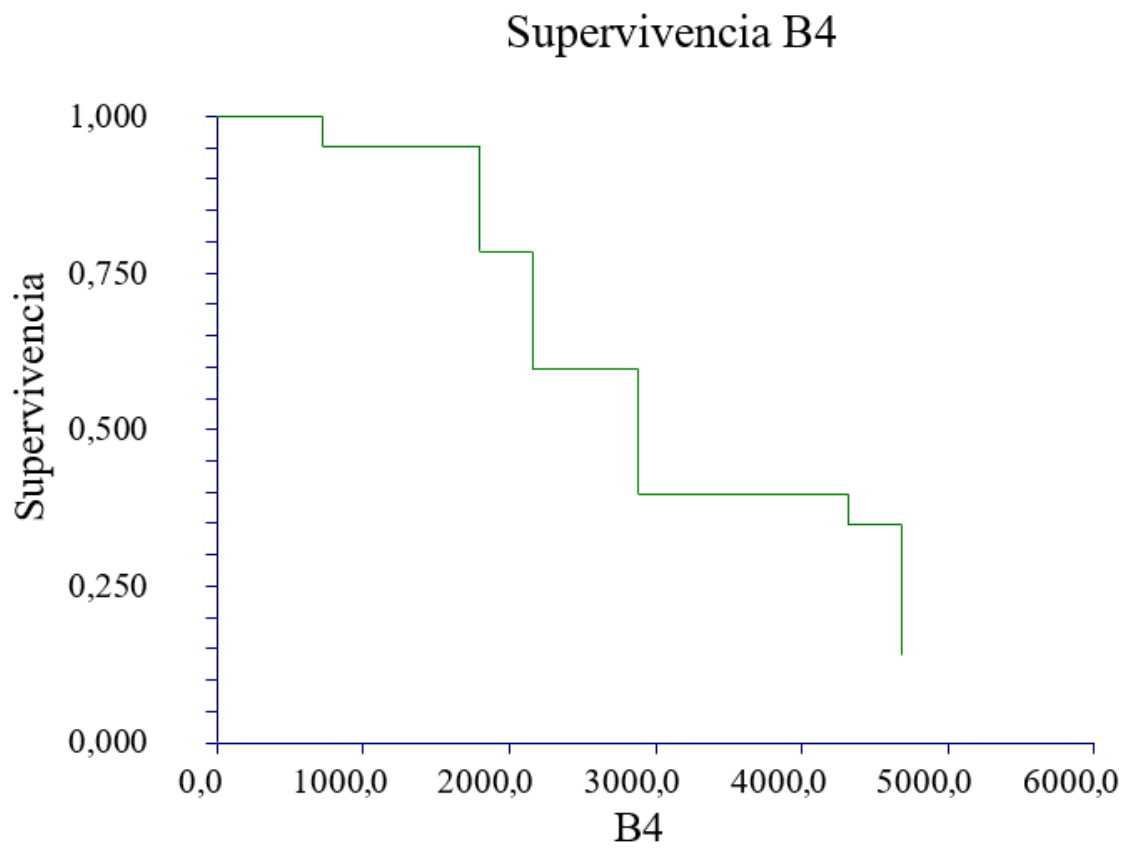


Figura 206. Curva de supervivencia en el grupo GB4.

La Figura 207. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B5.

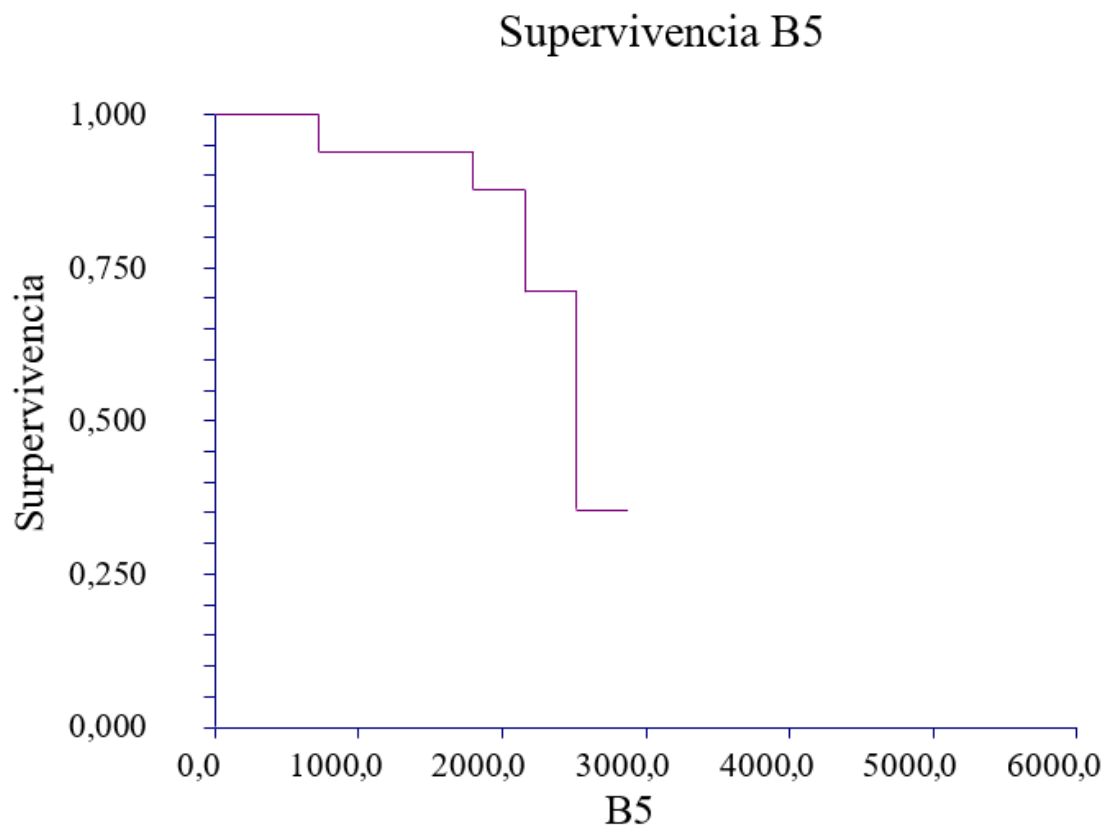


Figura 207. Curva de supervivencia en el grupo GB5.

La Figura 208. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B6.

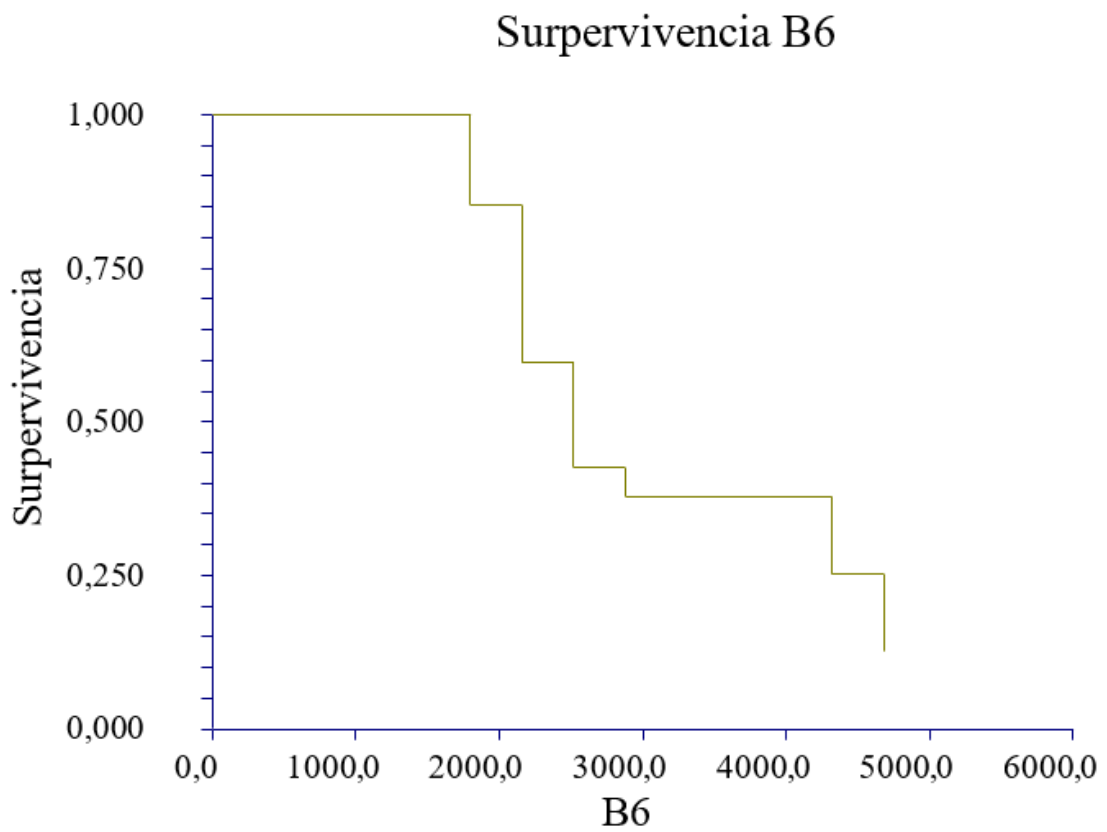


Figura 208. Curva de supervivencia en el grupo GB6.

La Figura 209. Muestra la curva de supervivencia en el grupo B general.

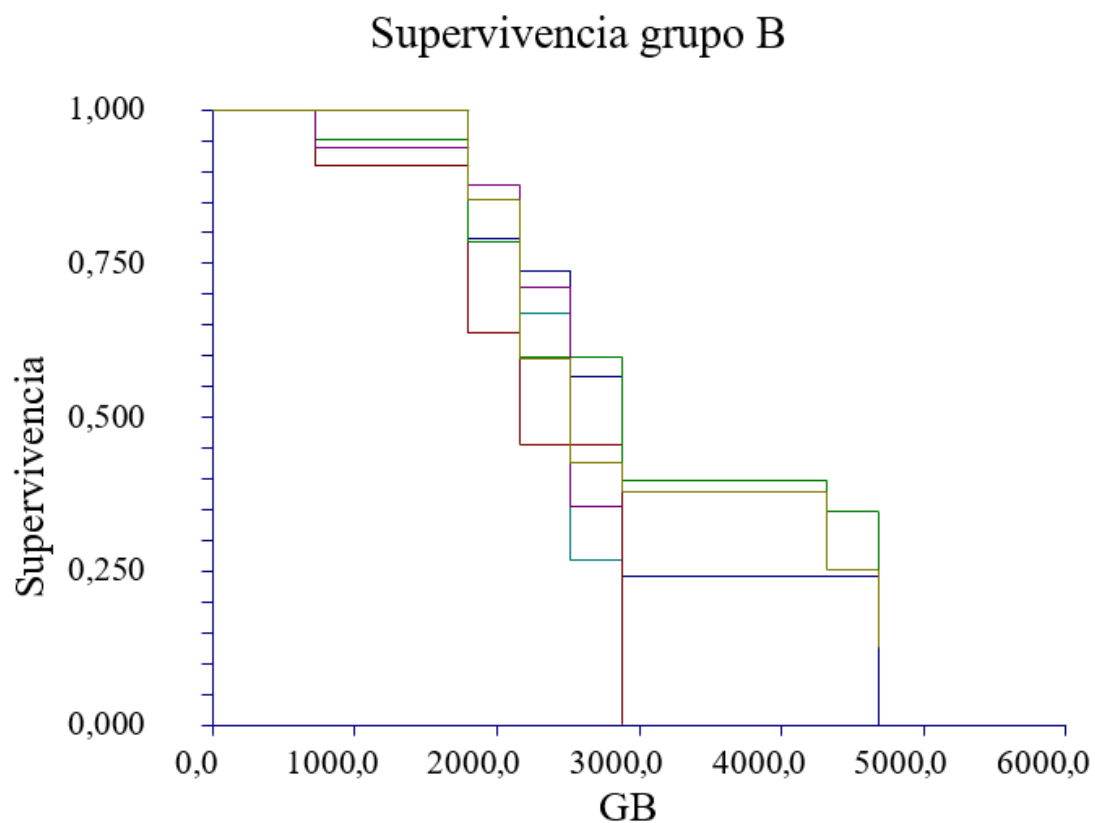


Figura 209. Curva de supervivencia en el grupo GB general.

16. Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante.

16.01. Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el grupo general.

La tabla 108 muestra la distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

COMPLICACIONES:			
Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos		
	GA n=582	GB n=224	Total
Analgésico Primer Nivel=1	324	88	412

Analgésico Segundo Nivel=2	27	4	31
Analgésico Tercer Nivel= 3	6	5	11
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	53	22	75
Corticoides: Si=1 Prednisona	210	97	307
Corticoides: No=2 Prednisona	372	127	499

Tabla 108. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el grupo general.

La tabla 109 muestra la comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				p
	GA n=582	%	GB n=224	%	
Analgésico Primer Nivel=1	324	55,67	88	39,28	0.0001
Analgésico Segundo Nivel=2	27	4,12	4	1,78	0.0663
Analgésico Tercer Nivel= 3	6	1	5	2,23	0.1900

Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	53	9,10	22	9,82	0.7869
Corticoides: Si=1 Prednisona	210	36,08	97	43,30	0.0628
Corticoides: No=1 Prednisona	372	63,91	127	56,69	0.0628

Tabla 109. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre GA y GB.

La figura 210 muestra la distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

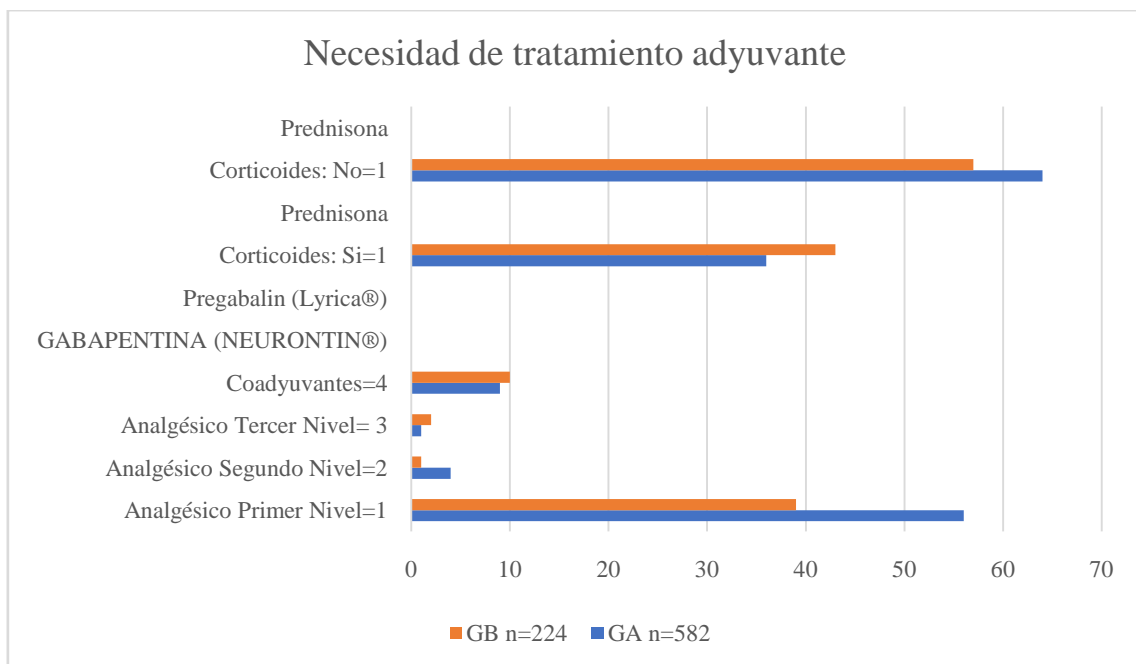


Figura 210. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

16.02. Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el GB y subgrupos.

La tabla 110 muestra la distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos						
	B1 n=21	B2 n=33	B3 n=11	B4 n=42	B5 n=33	B6 n=84	Total
Analgésico Primer Nivel=1	9	17	5	22	19	23	95
Analgésico Segundo Nivel=2	10	1	5	10	1	3	30
Analgésico Tercer Nivel= 3	0	1	1	2	8	5	17
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	1	14	2	12	15	59	103
Corticoides: Si=1 Prednisona	16	13	5	14	21	55	124
Corticoides: No=2 Prednisona	5	20	6	28	12	29	100

Tabla 110. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el GB y subgrupos.

La tabla 111 muestra la comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B1 n=21	%	B2 n=33	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	9	42,85	17	51,51	0.0013
Analgésico Segundo Nivel=2	10	47,61	1	3,03	0.0001
Analgésico Tercer Nivel= 3	0	0	1	3,03	1.0000
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	1	4,76	14	42,42	0.0040
Corticoides: Si=1 Prednisona	16	76,19	13	39,39	0.0119
Corticoides: No=1 Prednisona	5	23,80	20	60,60	0.0119
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B1 n=21	%	B3 n=11	%	P
Analgésico Primer Nivel=1	9	42,85	5	45,45	1.0000
Analgésico Segundo Nivel=2	10	47,61	5	45,45	1.0000

Analgésico Tercer Nivel= 3	0	0	1	9,09	0.3438
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	1	4,76	2	18,18	0.2661
Corticoides: Si=1 Prednisona	16	76,19	5	45,45	0.1228
Corticoides: No=1 Prednisona	5	23,80	6	54,54	0.1228
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B1 n=21	%	B4 n=42	%	P
Analgésico Primer Nivel=1	9	42,85	22	52,38	0.5950
Analgésico Segundo Nivel=2	10	47,61	10	23,80	0.0845
Analgésico Tercer Nivel= 3	0	0	2	4,76	0.5484
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	1	4,76	12	28,57	0.0447
Corticoides: Si=1 Prednisona	16	76,19	14	33,33	0.0028

Corticoides: No=1 Prednisona	5	23,80	28	66,66	0.0028
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B1 n=21	%	B5 n=33	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	9	42,85	19	57,57	0.4033
Analgésico Segundo Nivel=2	10	47,61	1	3,03	0.0001
Analgésico Tercer Nivel= 3	0	0	8	24,24	0.0172
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	1	4,76	15	45,45	0.0017
Corticoides: Si=1 Prednisona	16	76,19	21	63,63	0.3826
Corticoides: No=1 Prednisona	5	23,80	12	36,36	0.3826
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B1 n=21	%	B6 n=84	%	p

Analgésico Primer Nivel=1	9	42,85	23	27,38	0.1909
Analgésico Segundo Nivel=2	10	47,61	3	3,57	0.0001
Analgésico Tercer Nivel= 3	0	0	5	5,95	0.5804
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	1	4,76	59	70,23	0.0001
Corticoides: Si=1 Prednisona	16	76,19	55	65,47	0.4394
Corticoides: No=1 Prednisona	5	23,80	29	34,52	0.4394

Tabla 111. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 112 muestra la comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B2 n=33	%	B3 n=11	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	17	51,51	5	45,45	1.0000
Analgésico Segundo Nivel=2	1	3,03	5	45,45	0.0022
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	3,03	1	9,09	0.4419

Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	14	42,42	2	18,18	0.2775
Corticoides: Si=1 Prednisona	13	39,39	5	45,45	0.7375
Corticoides: No=1 Prednisona	20	60,60	6	54,54	0.7375
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B2 n=33	%	B4 n=42	%	P
Analgésico Primer Nivel=1	17	51,51	22	52,38	1.0000
Analgésico Segundo Nivel=2	1	3,03	10	23,80	0.0184
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	3,03	2	4,76	1.0000
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	14	42,42	12	28,57	0.2316
Corticoides: Si=1 Prednisona	13	39,39	14	33,33	0.6337
Corticoides: No=1 Prednisona	20	60,60	28	66,66	0.6337

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B2 n=33	%	B5 n=33	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	17	51,51	19	57,57	0.8050
Analgésico Segundo Nivel=2	1	3,03	1	3,03	1.0000
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	3,03	8	24,24	0.0268
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	14	42,42	15	45,45	1.0000
Corticoides: Si=1 Prednisona	13	39,39	21	63,63	0.0840
Corticoides: No=1 Prednisona	20	60,60	12	36,36	0.0840
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B2 n=33	%	B6 n=84	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	17	51,51	23	27,38	0.0175

Analgésico Segundo Nivel=2	1	3,03	3	3,57	1.0000
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	3,03	5	5,95	1.0000
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	14	42,42	59	70,23	0.0064
Corticoides: Si=1 Prednisona	13	39,39	55	65,47	0.0128
Corticoides: No=1 Prednisona	20	60,60	29	34,52	0.0128

Tabla 112. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 113 muestra la comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B3 n=11	%	B4 n=42	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	5	45,45	22	52,38	0.7445
Analgésico Segundo Nivel=2	5	45,45	10	23,80	0.2575
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	9,09	2	4,76	0.5099

Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	2	18,18	12	28,57	0.7062
Corticoides: Si=1 Prednisona	5	45,45	14	33,33	0.4956
Corticoides: No=1 Prednisona	6	54,54	28	66,66	0.4956
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B3 n=11	%	B5 n=33	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	5	45,45	19	57,57	0.5093
Analgésico Segundo Nivel=2	5	45,45	1	3,03	0.0022
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	9,09	8	24,24	0.4108
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	2	18,18	15	45,45	0.1585
Corticoides: Si=1 Prednisona	5	45,45	21	63,63	0.3141

Corticoides: No=1 Prednisona	6	54,54	12	36,36	0.3141
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B3 n=11	%	B6 n=84	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	5	45,45	23	27,38	0.2913
Analgésico Segundo Nivel=2	5	45,45	3	3,57	0.0004
Analgésico Tercer Nivel= 3	1	9,09	5	5,95	0.5323
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	2	18,18	59	70,23	0.0013
Corticoides: Si=1 Prednisona	5	45,45	55	65,47	0.3184
Corticoides: No=1 Prednisona	6	54,54	29	34,52	0.3184

Tabla 113. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

La tabla 1114 muestra la comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B4 n=42	%	B5 n=33	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	22	52,38	19	57,57	0.8155
Analgésico Segundo Nivel=2	10	23,80	1	3,03	0.0184
Analgésico Tercer Nivel= 3	2	4,76	8	24,24	0.0183
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	12	28,57	15	45,45	0.1520
Corticoides: Si=1 Prednisona	14	33,33	21	63,63	0.0112
Corticoides: No=1 Prednisona	28	66,66	12	36,36	0.0112
COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B4 n=42	%	B6 n=84	%	p
Analgésico Primer Nivel=1	22	52,38	23	27,38	0.0098

	10				
Analgésico Segundo Nivel=2		23,80	3	3,57	0.0009
	2				
Analgésico Tercer Nivel= 3		4,76	5	5,95	1.0000
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	12				
		28,57	59	70,23	0.0001
	14				
Corticoides: Si=1 Prednisona		33,33	55	65,47	0.0011
	28				
Corticoides: No=1 Prednisona		66,66	29	34,52	0.0011

Tabla 114. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

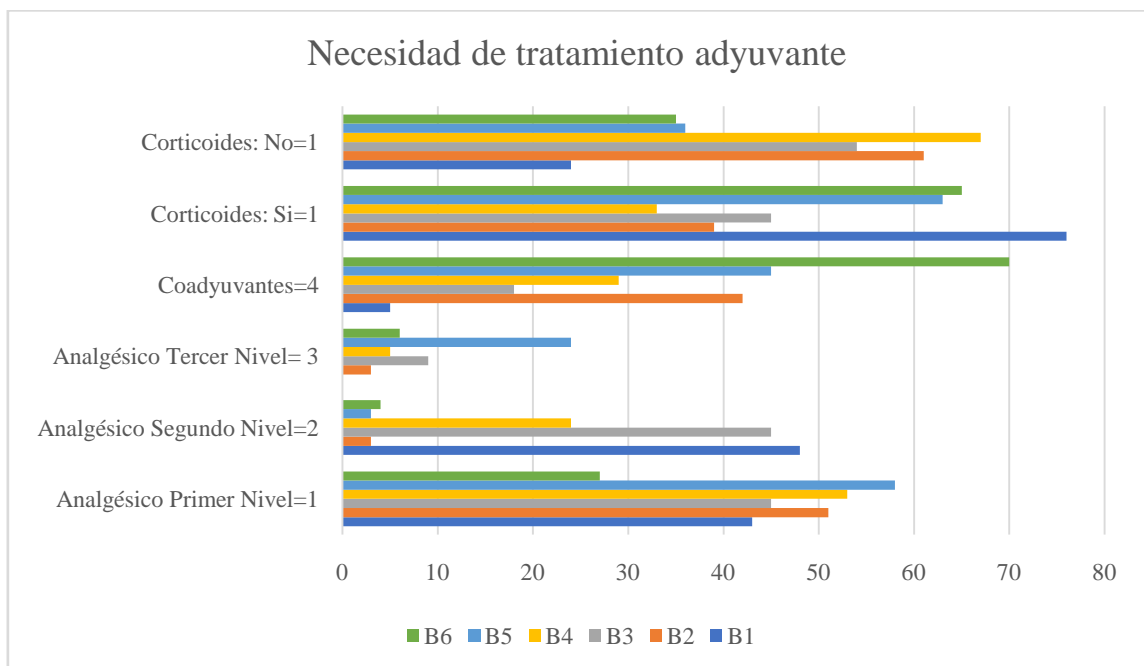
La tabla 115 muestra la comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante	Grupos				
	B5 n=33	%	B6 n=84	%	p
	19				
Analgésico Primer Nivel=1		57,57	23	27,38	0.0029
	1				
Analgésico Segundo Nivel=2		3,03	3	3,57	1.0000

	8				
Analgésico Tercer Nivel= 3		24,24	5	5,95	0.0083
Coadyuvantes=4 GABAPENTINA (NEURONTIN®) Pregabalin (Lyrica®)	15				
		45,45	59	70,23	0.0185
Corticoides: Si=1 Prednisona	21				
		63,63	55	65,47	1.0000
Corticoides: No=1 Prednisona	12				
		36,36	29	34,52	1.0000

Tabla 115. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B5 con B6.

La figura 211 muestra la distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 211. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

17. Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía.

17.01. Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el GB y subgrupos.

La tabla 116 muestra la distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamiento postnefrectomia	Grupos				
		FI n=9	FII n=88	FIII n=102	FIV n=26
Everolimus: codificación=1	2	4	4	6	16
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	1	16	38	5	59
Pazopanib: codificación=3	3	2	4	4	13
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	3	19	16	3	41
VINBLASTINA: codificación=5	2	18	38	4	60
Radioterapia: codificación=6	3	29	74	5	108

Tabla 116. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el GB y subgrupos.

La tabla 117 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamiento postnefrectomia	Grupos				
		FI n=9	%	FII n=88	%

Everolimus: codificación=1	2	22,22	4	4,54	0.0948
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	1	11,11	16	18,18	1.0000
Pazopanib: codificación=3	3	33,33	2	2,27	0.0052
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	3	33,33	19	21,59	0.4195
VINBLASTINA: codificación=5	2	22,22	18	20,45	1.0000
Radioterapia: codificación=6	3	33,33	29	32,95	1.0000
Tratamiento postnefrectomia	Grupos				
	FI n=9	%	FIII n=102	%	p
Everolimus: codificación=1	2	22,22	4	3,92	0.0742
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	1	11,11	38	37,25	0.1564
Pazopanib: codificación=3	3	33,33	4	3,92	0.0196
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	3	33,33	16	15,68	0.1816
VINBLASTINA: codificación=5	2	22,22	38	37,25	0.1564
Radioterapia: codificación=6	3	33,33	74	72,54	0.0229
Tratamiento postnefrectomia	Grupos				
	FI n=9	%	FIV n=26	%	p
Everolimus: codificación=1	2	22,22	6	23,07	1.0000
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	1	11,11	5	19,23	1.0000
Pazopanib: codificación=3	3	33,33	4	15,38	0.3397
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	3	33,33	3	11,53	0.1619
VINBLASTINA: codificación=5	2	22,22	4	15,38	0.6353
Radioterapia: codificación=6	3	33,33	5	19,23	1.0000

Tabla 117. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

La tabla 118 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

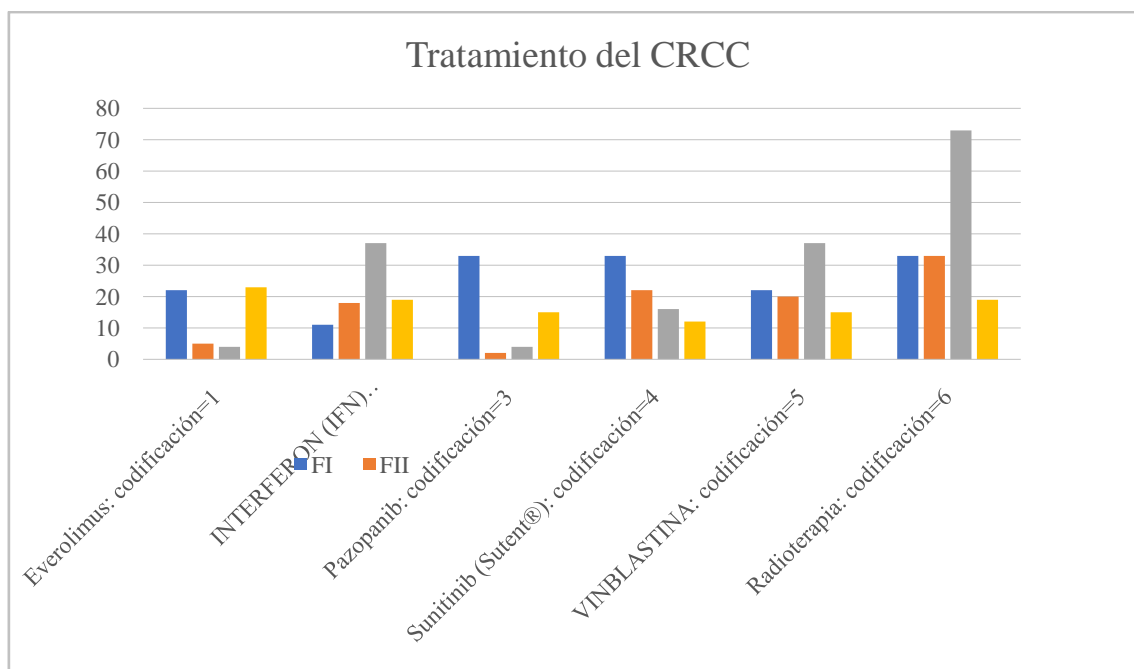
Tratamiento postnefrectomia	Grupos				
	FII n=88	%	FIII n=102	%	p
Everolimus: codificación=1	4	4,54	4	3,92	1.0000
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	16	18,18	38	37,25	0.0039
Pazopanib: codificación=3	2	2,27	4	3,92	0.6877
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	19	21,59	16	15,68	0.3495
VINBLASTINA: codificación=5	18	20,45	38	37,25	0.5469
Radioterapia: codificación=6	29	32,95	74	72,54	0.0001
Tratamiento postnefrectomia	Grupos				
	FII n=88	%	FIV n=26	%	p
Everolimus: codificación=1	4	4,54	6	23,07	0.0090
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	16	18,18	5	19,23	1.0000
Pazopanib: codificación=3	2	2,27	4	15,38	0.0237
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	19	21,59	3	11,53	0.3964
VINBLASTINA: codificación=5	18	20,45	4	15,38	0.7783
Radioterapia: codificación=6	29	32,95	5	19,23	0.2266

Tabla 118. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

La tabla 119 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tratamiento postnefrectomía	Grupos				
	FIII n=102	%	FIV n=26	%	p
Everolimus: codificación=1	4	3,92	6	23,07	0.0048
INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 ^a): codificación=2	38	37,25	5	19,23	0.1048
Pazopanib: codificación=3	4	3,92	4	15,38	0.0932
Sunitinib (Sutent®): codificación=4	16	15,68	3	11,53	0.7625
VINBLASTINA: codificación=5	38	37,25	4	15,38	1.0000
Radioterapia: codificación=6	74	72,54	5	19,23	0.0001

La figura 212 muestra la distribución del tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.



La figura 212. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El carcinoma renal sigue siendo una enfermedad con numerosas incógnitas por resolver. La mejora en la precisión y anticipación del diagnóstico, así como las nuevas modalidades terapéuticas, han supuesto un cambio considerable en la actitud de los urólogos ante los tumores renales.

El aumento en el número de tumores diagnosticados en estadios iniciales de la enfermedad y la posibilidad de realizar un tratamiento curativo con éxito nos ha permitido mejorar el pronóstico de este grupo de enfermos. Sin embargo, los carcinomas renales continúan teniendo una mortalidad específica global alrededor del 30 – 40% y aumenta considerablemente en estadios avanzados de la enfermedad. Se han realizado numerosos esfuerzos, que comienzan a dar sus frutos en el tratamiento conservador de los tumores renales órgano-confinados, y sirva como ejemplo, la cada vez mayor generalización de la cirugía laparoscópica o las diferentes modalidades de ablación tisular. Sin embargo, en tumores diagnosticados en estadio avanzado, la repercusión de las investigaciones, apenas ha influido sobre la supervivencia de los enfermos desde la década de los ochenta del pasado siglo hasta la reciente incorporación al armamentarium terapéutico de los antiangiogénicos y combinaciones de los mismos con fármacos ya utilizados previamente. A este panorama, podríamos añadir el conjunto de tumores que, siendo inicialmente órgano-confinados, presentan progresión de su enfermedad y se nos escapan, a pesar de un adecuado tratamiento inicial y de un correcto seguimiento.

En la actualidad, a pesar de los esfuerzos en investigación, los factores pronósticos de uso clínico continúan siendo el estadio tumoral, el grado histológico, el estado de salud y el subtipo histológico. No cabe duda que la mejor selección de los pacientes, para decidir su inclusión en nuevos protocolos de tratamiento, tanto quirúrgico conservador como médico de segunda línea, pasará por la definición de nuevos factores pronósticos basados en el mejor conocimiento de la biología tumoral del carcinoma renal.

Distribución por edad

La edad media de la muestra general fue de 65 años con un rango entre 29 y 88 años. La edad fue inferior en el grupo B, aquel que recibe tratamiento adyuvante para carcinoma renal de células claras después de la nefrectomía radical, con una media de 61 años frente al grupo A de 66 años. Aunque los rangos son similares en ambos grupos de 29 a 88 años. En un principio podemos reflexionar que los pacientes más jóvenes suelen presentar tumores de riñón de peor pronóstico y más agresivos que requieren en estos casos tratamiento complementario además de la nefrectomía radical.

Muy interesante es la tendencia en la relación de edad y supervivencia: en el grupo general es negativa: a menor edad mayor mortalidad. En grupo A encontramos que a mayor edad mayor mortalidad. En el grupo B, a menor edad mayor mortalidad. No hubo diferencia en la edad entre los subgrupos de GB, entre los diferentes tratamientos después de la nefrectomía radical.

En las series publicadas encontramos dos tendencias al relacionar edad y supervivencia. En la mayoría de series no encontramos diferencias significativas al asociar edad y supervivencia, y los análisis de supervivencia libre de progresión tumoral no presentan diferencias entre los grupos de edad (Budía Alba, Gómez Pérez et al. 2007), Otras series reflejan que a mayor edad se presenta un mayor riesgo de que la enfermedad progresé y por tanto una disminución en la supervivencia (Moyad 2001).

Distribución por sexo

La distribución por sexo en nuestra serie muestra un predominio de los varones respecto a las mujeres, con una razón de sexo de 2.6:1. En la literatura se ha considerado clásicamente que la distribución por sexos en el CCR correspondería con una incidencia de más del doble de varones que mujeres, como en nuestra serie. Sin embargo, al analizar la distribución del sexo y edad en el grupo A y B y subgrupos del GB, no encontramos diferencias en la distribución en estos grupos.

Algaba (Algaba 1991), cita una razón de sexo varón-mujer de 1,6:1. En dos series publicadas en 1998 y 2001, por Llanes y cols (Llanes, Luján et al. 1998) y Medina López (Medina López, Congregado Ruiz et al. 2001), respectivamente, se informa de una razón de sexo de 1,24:1 y de 1,3:1 respectivamente, que corroborarían esta observación en nuestro país.

En el panorama internacional, se podría confirmar esta tendencia, aunque con excepciones. Series recientes como las de Javidan y cols (Javidan, Stricker et al. 1999), Ljungberg y cols (Ljungberg, Alamdari et al. 1999) y Moch y cols (Moch, Gasser et al. 2000), refieren una relación varón a mujer respectivamente de 1,7:1, 1,5:1 y 1,3:1. Sin embargo, en los trabajos de Ficarra y cols (Ficarra, Righetti et al. 2002) y Tsui y cols (Tsui, Shvarts et al. 2000), la razón por sexo es de 2,5:1 y 2,27:1, respectivamente.

Riesgo ASA

Respecto al análisis de la clasificación ASA encontramos que la gran mayoría de los pacientes presentan un ASA I, seguido de ASA II, III y IV; es decir, tienen un buen estado general y no hay diferencia en la distribución entre los dos grupos. No encontramos ningún caso de ASA IV en el grupo B y tan sólo tres casos en el grupo A. No hay diferencias estadísticas entre los grupos A y B. Se investigó la relación del ASA respecto a la edad de los pacientes y los Furhman, encontrándose que en el grupo general y en cualquier subgrupo de Furhman hubo tendencia positiva entre edad y ASA en las siguientes circunstancias; es decir que a más edad mayor riesgo en la clasificación ASA. Los resultados obtenidos son los esperables debido que cuanto más edad presentan los pacientes más frecuentemente encontramos patología concomitante, diagnósticos secundarios y un deterioro del estado general de salud, respecto a la evaluación anestésica.

Sin embargo es muy curioso y controvertido que a mayor edad encontramos menor clase ASA en el grupo B Furhman II, III y IV, lo que puede significar que los pacientes con Furhman II, III y IV que tienen criterios de tratamiento añadido a una nefrectomía radical con más edad tienen menor ASA, es decir el ASA como peor estado de salud no está relacionado directamente con la necesidad de tratamiento coadyuvante cuando el

Furhman es elevado, o sea que el Furhman elevado indica la necesidad del tratamiento coadyuvante independientemente del ASA.

Diagnósticos secundarios y antecedentes quirúrgicos

En nuestra serie hemos considerado interesante reflejar los diagnósticos de patología médica más frecuente que presentaban los pacientes al diagnóstico del carcinoma renal.

En los grupos generales llama la atención que la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, el estatus de fumador es más frecuente en el grupo B. La hipertensión arterial fue más frecuente en el grupo B 19.19% frente al grupo A 11.68%. La diabetes mellitus tipo 2 fue más frecuente en el grupo B con un 8.48% frente al grupo A con un 3.95%. La condición de fumador fue más frecuente en el grupo B con un 9.37% frente a A con un 1.54%. Por tanto, los diagnósticos secundarios analizados son más frecuentes en el grupo B, es decir, aquellos pacientes que han precisado de tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical. Además, también se correlaciona estos resultados con que los pacientes del grupo A están más sanos, presentan menos diagnósticos secundarios en concreto un 77.83% frente al grupo B con un 61.60% y por tanto encontramos una menor proporción de pacientes con tratamiento habitual.

Un punto muy interesante es la distribución de los diagnósticos secundarios que encontramos en los subgrupos. Entre los subgrupos del grupo B, los pacientes más sanos o con menor patología médica fueron GB5 y GB6. GB6 presento menor proporción de hiperplasia benigna de próstata que GB4 y GB5. Respecto a la Diabetes mellitus encontramos que es inferior en GB5 que GB2 y también la dislipemia menos frecuente en B6 que en GB4 y GB5. Dentro de los subgrupos están más sanos los del grupo GB5 y GB6.

En cuanto al análisis de los antecedentes quirúrgicos entre los subgrupos del grupo B, destaca que el subgrupo GB6 presentan más antecedentes quirúrgicos.

Tratamientos habituales

Al analizar en nuestra serie la proporción de pacientes que toman tratamiento habitual al diagnóstico y seguimiento del carcinoma renal de células claras observamos diferencia en el análisis entre el grupo A y B. En el grupo A encontramos que un 85.56% de pacientes no toman ningún medicamento como tratamiento habitual frente a un 74.10% del grupo B.

Dentro del análisis de los subgrupos del grupo B si nos fijamos en el tratamiento con Betabloqueantes encontramos diferencias entre el subgrupo GB1 (tratamiento con Everolimus) que lo toman en un 19.04% frente a GB4 (tratamiento con Sunitinib). En cuando al consumo de omeprazol encontramos que en el subgrupo GB4 un 35.71% de pacientes lo consumen en su tratamiento habitual encontrando una diferencia significativa frente a GB1 y GB6 con un 4.76% en ambos grupos. El tratamiento con hipolipemiantes es más habitual en GB3 con un 45.45% de pacientes y esta diferencia es significativa frente a GB6 y GB2 con un 7.14% y 12.12% respectivamente. El consumo de metformina es más frecuente en GB2 y GB3 con un 18.18% en ambos grupos respecto a GB4 y GB5 que presentan un 0%. Si analizamos el subgrupo en el cual los pacientes presentan no tomar tratamiento habitual es en GB6 con un 78.57% seguido de GB2 con un 60.60%.

Síntomas de inicio

Muchas masas renales permanecen asintomáticas y no palpables hasta bien avanzado el curso natural de la enfermedad. En la actualidad, con el desarrollo y uso masivo de métodos diagnósticos como la ecografía y la tomografía axial computarizada, la detección incidental del carcinoma renal ha ido en aumento siendo alrededor del 50%. (López-Ferrandis J, Sánchez-Salabardo D, et al. Tumores renales incidentales. Factores pronósticos. Actas Urol Esp. 2004;28(8):561-566.). El 46.73% de pacientes del grupo A y el 48.66% del grupo B fueron diagnosticados incidentalmente, porcentaje consonante con los hallazgos de series representativas.

Se considera que la presencia de síntomas al diagnóstico implica un peor pronóstico, (Rini, Campbell et al. 2009)de hecho los síntomas derivados del tumor se incluyen prácticamente en todos los modelos pronósticos preoperatorios, (a excepción del

modelo de Hollingsworth) (Hollingsworth, Miller et al. 2007), en todos los modelos que predicen progresión tras nefrectomía (descritos por Kattan (Kattan, Reuter et al. 2001) y Sorbellini (Sorbellini, Kattan et al. 2005), en los que predicen supervivencia tras nefrectomía descrito por Leibovich (Leibovich, Cheville et al. 2005).

La tríada clásica de dolor en el flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable se encuentra hoy en día raramente (6- 0%) (Patard, Leray et al. 2003). Se encuentran síndromes paraneoplásicos en alrededor del 30% de los pacientes con CCR sintomático. Los más comunes son hipertensión, caquexia, pérdida de peso, pirexia, neuromiopatía, amiloidosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular, anemia, disfunción hepática, hipercalcemia y policitemia (Novick 2002). Una minoría de los pacientes debuta con síntomas directamente causados por la enfermedad metastásica, como dolor óseo o tos persistente. La exploración física tiene un papel limitado en el diagnóstico del CCR, pero es valiosa en algunos pacientes, como aquellos con una masa abdominal palpable, adenopatías cervicales palpables, varicocele irreductible o edema bilateral en los miembros inferiores, que sugiere afectación venosa.

En nuestro estudio los síntomas registrados al diagnóstico el dolor abdominal inespecífico es más frecuente en el grupo A con un 71.49% frente de B con un 47.32%. Destacar que el dolor no es local y por tanto no es atribuible en su totalidad al proceso local expansivo. Respecto al síntoma de masa lo hemos contemplado no como palpación de masa abdominal, sino en aquellos pacientes que en las pruebas complementarias encontramos una lesión o masa siendo más frecuente en el grupo A con un 84.77% frente a B con un 71.87%.

En la comparación de los síntomas de inicio en los subgrupos de GB, encontramos que hay menos hematuria en GB1 con 4.76% frente a GB2 con un 36,36% y GB3 45,45%. También llama la atención la baja proporción de pacientes que consultan por hematuria en el grupo GB6, que son aquellos pacientes que reciben radioterapia después de la nefrectomía radical, solo el 19.04%, esta diferencia es significativa frente al grupo GB5 que consultaron por hematuria en un 42.42%. Por lo tanto, existen diferencias entre los subgrupos de GB respecto a los síntomas de inicio de hematuria. También destacar de los resultados al subgrupo GB3, pacientes que reciben tratamiento adyuvante con Pazopanib, presentan presencia de hematuria al diagnóstico en el 45,45% de los casos.

Respecto al dolor no referido o molestia inespecífica abdominal, el subgrupo GB1, paciente que reciben tratamiento adyuvante con Everolimus, presentaron un menor porcentaje con un 23.80% estadísticamente significativo frente a GB4 y GB5 con un 57.14% y 54.54% respectivamente. En cuanto a la consulta de masa abdominal remitida por otro médico, llama la atención que es más frecuente es GB6 con un 84,52% diferencia significativamente estadística frente a GB1 con un 33.33%, GB2 con un 66.66% y GB3 con un 54.54%.

Diámetro tumoral

El análisis del tamaño tumoral como factor pronóstico en el CCR ha sido objeto de discusión en varios trabajos. La importancia como factor pronóstico viene determinada por tres hechos fundamentales. Es un parámetro de fácil obtención con los métodos diagnósticos que disponemos en la actualidad de forma preoperatoria, y forma parte de los criterios que definen el estadio tumoral, actualmente considerado como el principal factor pronóstico en el carcinoma renal. Además, el tamaño tumoral es un criterio fundamental para la elección de una opción quirúrgica conservadora.

En nuestra serie, el tamaño tumoral medio en la muestra general fue de 5.9 cm con rangos entre 1 a 19 cm y no encontramos diferencias entre los grupos A y B. Datos similares a los publicados en la mayoría de series revisadas, que reportan de forma homogénea tamaños tumorales medios entre 6 y 7 cm y rangos entre 2 y 20 cm. Sin embargo, en los subgrupos del GB con una media de 6 y un rango de 2-15cm si encontramos diferencias, siendo inferior los diámetros del grupo GB6 que son aquellos pacientes que reciben radioterapia después de la nefrectomía radical; en este subgrupo la media es de 5cm con un rango entre 2-15cm.

Las tendencias de correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia cáncer específica, en los gráficos se codifico vivo= 1 y muerto= 2 y las tendencias se dividen en tendencia negativa, a menor diámetro del tumor más mortalidad o tendencia positiva a mayor diámetro del tumor más mortalidad. Nos encontramos que parece lógico la relación positiva, es decir si mayor diámetro tumoral mayor es la mortalidad. Esta tendencia positiva se ha encontrado en los grupos GA Furhman II, IV y grupo GB

Furhman II,III y IV. Lo que es muy llamativo es la tendencia negativa, es decir que a menor diámetro del tumor se presentó mayor mortalidad. Esto nos lo encontramos en el grupo general en todos los Furhman, en el grupo general cuando solo estudiamos los subgrupos Furhman I, II, III, IV y también tendencia negativa el grupo GA Furhman I y III y en el grupo GB en Furhman I, por lo que el diámetro del tumor no se correlaciona con la supervivencia. Puesto que la agresividad del tumor no se correlaciona de forma independiente con el tamaño tumoral sin tener en cuenta otros factores.

Delahunt y cols (Delahunt, Kittelson et al. 2002), realizaron un análisis de la utilidad del tamaño como factor pronóstico, considerando que el modelo de predicción de la supervivencia que utiliza el tamaño como variable continua, posee una mayor potencia estadística que cualquier otro modelo de estratificación del tamaño. Este autor opina que el pronóstico del enfermo no puede determinarse sólo por el tamaño, y que éste, tiene una importancia relativa. En nuestro caso, el modelo también resultó significativo, de modo que se podría deducir que a medida que aumenta el tamaño se incrementa el riesgo de progresión con una proporción conocida.

Con el fin de proporcionar una utilidad clínica, sobre todo a la hora de realizar una cirugía conservadora, varios autores han analizado la recomendación de la UICC y la AJCC de subdividir el estadio T1 en T1a y T1b. Lau y cols. (Lau, Cheville et al. 2002), consideran que el tamaño ideal para esta subclasificación estaría en 5 cm a diferencia de Igarashi y cols (Igarashi, Tobe et al. 2001) que avalan las recomendaciones de utilizar 4 cm como límite para el estadio T1a. Otros trabajos que analizan la tasa de recurrencia tras cirugía conservadora como Uzzo y Novick (Uzzo and Novick 2001) están de acuerdo en la utilidad de la subclasificación, T1a y T1b, empleando 4 cm como umbral.

Sin embargo, al igual que Delahunt y cols., creemos que su importancia pronóstica es relativa, ya que a igualdad de tamaño otros factores tumorales como el grado o el subtipo histológico puede influir decisivamente en el comportamiento tumoral. Una limitación del uso del tamaño como factor pronóstico, y que refuerza la idea de un papel relativo, es la falta de independencia respecto a otros factores en el análisis multivariante, en la mayoría de trabajos.

Grado nuclear de Furhman

El grado histológico es considerado un factor pronóstico independiente en el carcinoma renal, y así se reconoce en la reunión de consenso de la AJCC y la UICC sobre factores pronósticos de este tumor en 1997 (Simon and Altman 1994).

En 1982, Furhman y cols, comunicaron los resultados de un Sistema de gradación basado en las características del núcleo. Definieron cuatro grados nucleares, en función del aumento de tamaño nuclear, su irregularidad y la mayor o menor prominencia de nucléolo (Medeiros, Gelb et al. 1988). En la actualidad, la mayoría de patólogos de Europa y Estados Unidos continúan empleando el sistema descrito por Furhman. Numerosos autores confirmaron su utilidad pronóstica y su relación con la supervivencia (Gelb, Shibuya et al. 1993), (Grignon, Ayala et al. 1989). A pesar del consenso actual, este sistema presenta varias limitaciones como la dificultad para relacionar cada uno de los grados de Furhman con grupos de pacientes con distintas supervivencias (Goldstein 1997), y su falta de reproducibilidad ya que determinados criterios son subjetivos al depender de la valoración individual de cada patólogo.

En la distribución de nuestra muestra al analizar el subgrupo B encontramos predominio de Furhman 3 en GB2, GB5 y GB6. El Furhman 1 es más frecuente en el grupo GB3 que recibió tratamiento con Pazopanib y GB4 que recibió tratamiento con Sunitinib tras nefrectomía radical. En el grupo GB1 que recibe Everolimus tras realizarse nefrectomía radical están prácticamente igualada la proporción de pacientes que presentan Furhman 1 y Furhman 4.

En el trabajo inicial de Furhman y cols, se establecieron diferencias significativas en la supervivencia con relación al grado cuando se agrupan los grados 2, 3 y 4, y la ventaja en la supervivencia tan sólo se establece del grado 1, respecto al 2. No pudiéndose demostrar diferencias entre los grados 2, 3 y 4. Medeiros y cols., (Medeiros, Gelb et al. 1988), consiguieron establecer una relación significativa entre el grado y la supervivencia cuando agrupan los pacientes del grado 1 y 2. Estableciendo diferencias en la supervivencia entre los grados 2 y 3. Grignon y cols., (Grignon, Ayala et al. 1989) obtuvieron los mismos resultados que el grupo de Medeiros. Medeiros, reporta

una disminución en la supervivencia a los 5 años, desde más del 80% para los enfermos con tumores de grado 1 y 2, hasta el 40% para tumores de grado 3 y 4.

Estadio pTNM

En el carcinoma renal, como en la mayoría de las neoplasias, el estadiaje que representa la extensión anatómica de la enfermedad, es el principal factor pronóstico reseñado en la literatura.

La determinación del tamaño concreto, que permitiera definir los límites entre estadios T1 y T2, ha sido objeto de controversias y ha permanecido en constante revisión en las diferentes ediciones del sistema TNM. Analizamos la existencia de diferencias significativas del tamaño en función de la tasa o la probabilidad de progresión. Diversos autores han intentado revalidar los criterios del sistema TNM aplicándolos en sus series con resultado diferentes. Javidan y cols (188), al igual que Gettman y cols. (193), están de acuerdo con el actual sistema, aunque para estos últimos el punto de corte que determina con mayor significación estadística la probabilidad de estar libre de enfermedad es de 6.6 cm. Zisman y cols (192) consideran, sin embargo, que el límite entre T1 y T2 debería situarse en 4.5 cm, porque predice mejor la supervivencia de sus pacientes.

En función del estadio tumoral T, la distribución se presentó en el momento del diagnóstico en el grupo A fue de un con un 34.01% en T1a, 29.03% T1b, 3.08% T2a, 5.67% T2b, 22.85% T3a, 1.71% T3b, 0.68% T3c y 2.92% en T4. Respecto al grupo B que presentó con un 20.53% T1a, 20.08% T1b, 11.6% T2a, 4.01% T2b, 31.09% T3a, 3.57% T3b, 5.35% T3c y con un 3.12% T4.

		Grupo A	Grupo B
T1	T1a	34.01%	20.53%
	T1b	29.03%	20.08%
T2	T2a	3.08%	11.6%
	T2b	5.67%	4.01%

T3	T3a	22.85%	31.09%
	T3b	1.71%	3.57%
	T3c	0.68%	5.35%
T4	T4	2.92%	3.12%

Tabla 120: Distribución de pT en grupo A y B.

En nuestra serie la mayoría de pacientes en el grupo A y B presentaron estadios T1 y T3. Comparando con la distribución de la mayoría de las series publicadas, observamos que la tendencia es a diagnosticarse en estadio T1 aproximadamente el 50% de los pacientes y entre un 60 – 70% en T1 y T2 (Fiori, De Cesare et al. 2002). Como en nuestra serie que en el grupo A se diagnostica en T1 al 63.04% y en el grupo B al 40.61%. Este patrón común en la distribución se podría explicar por dos hechos. En primer lugar, debido al aumento en el diagnóstico de lesiones incidentales; y en segundo lugar por el cambio que supuso la clasificación TNM respecto a anteriores.

La distribución del estadio pTNM del estadio T del tumor encontramos diferencias. El T1a fue más frecuente en el grupo A 30.41% frente al grupo B 20.53%, $p=0,0063$, también T1b fue más frecuente en el grupo A con 29.03% frente a GB 20.08%, $p=0.00001$. Por otra parte, los estadios más avanzados T3b y T4 fueron más frecuentes en el grupo B 3.57% frente a A 1.71%, $p=0.00001$ y T4 fue más frecuente en GB 3.12% frente a GA 2.92% con una $p= 0.00001$. Estos resultados se correlacionan con el hecho que tumores que tienen un estadio T más avanzado necesitan tratamiento concomitante frente a tumores más delimitados solo a parénquima renal.

Respecto a la relación del TNM con la edad observamos tendencia positiva o negativa dependiente del subgrupo analizado. Las tendencias de correlación fueron negativas, es decir a menor edad un estadio más alto pT, fue así en el grupo general de la muestra y en los Furhman más bajos del grupo general y del grupo A (Furhman I, II, III). Esto contrasta con la tendencia positiva de que a mayor edad más pT en el grupo general Furhman IV, y en todos los de GB (Furhman II, III, IV). La edad está asociada con un estadio pT de más alto grado en tumores más agresivos tanto en la muestra general como en los grupos GA y GB.

En relación entre estadio pTNM y supervivencia codificada como vivo 1/muerto 2 encontramos tendencia negativa y positiva. La tendencia que podríamos encontrar como más lógica, es una tendencia positiva, es decir, a más pTNM más mortalidad, la encontramos en el grupo general y después en el grupo general, los Furhman II, III y IV. Pero cuando disgregamos entre nefrectomía radical o nefrectomía radical más otro tratamiento solo encontramos una tendencia positiva entre el pTNM y la mortalidad en los Furhman IV. Por otra parte, la tendencia negativa es la parte controvertida en la que indicaría que a más pT menos mortalidad, esta relación la encontramos en los Furhman I del grupo general y en GA Furhman II y III y GB Furhman I, II y III.

Anatomía patológica: Marcadores Inmunohistoquímicos.

El carcinoma renal de células claras posee un perfil de inmunohistoquímica característico que consiste en la positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular, EMA y vimentina, siendo negativos CEA y citoqueratinas 7 y 20 (Wang, Zee et al. 1995), (Eble 2004). Sin embargo, este inmunofenotipo no es específico y en los últimos años se ha propuesto el uso de dos anticuerpos, CD10 y el denominado marcador de carcinoma renal (MCR), como indicadores de origen renal de carcinomas (Chu and Arber 2000),(McGregor, Khurana et al. 2001).

Respecto al análisis de los marcadores inmunohistoquímicos y la relación con la supervivencia y la progresión oncológica, encontramos que es muy diferente como se agrupan en la asociación con la supervivencia frente a la progresión oncológica.

Por una parte, respecto a la mortalidad obtenemos resultados que no permiten sacar conclusiones. Por ejemplo, con la presencia de CK7- hay menor mortalidad en GB1, GB2, GB4 y GB5 frente a mayor mortalidad cuando hay más expresión de CK7- en GB3 y GB6. Lo mismo ocurre con la asociación EMA+, hay menor mortalidad en GB1, GB3 y GB5 y mayor mortalidad en GB2, GB4 y GB6. De la mismo forma observamos que a una mayor presencia de actina – encontramos menor mortalidad en el grupo GB1, GB2 y GB5 y mayor mortalidad en GB3, GB4 y GB6. Respecto al marcador vimentina

+ están también repartidos los subgrupos, menor mortalidad en GB2 y GB3 y mayor mortalidad en GB1, GB4, no está analizada la vimentina + en GB5 y GB6.

Sin embargo, la progresión oncológica si tiene la tendencia marcada y diferenciada entre los subgrupos, encontramos que hay menos progresión cuando hay EMA+ en GB2, GB4, GB5 y GB6 esto es un hallazgo importante frente a una progresión mayor o recidiva sólo en GB1. Respecto a CK7- encontramos que hay mayor progresión de la enfermedad cuando hay mayor es el marcador CK7- en los grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5 y GB6. La progresión respecto al marcador con actina – no tuvo significación y tampoco con la vimentina +, igualados casi al 50%. Respecto al CD10- la supervivencia no tiene significación.

Tiempo de seguimiento

El tiempo de seguimiento realizado desde la intervención quirúrgica, nefrectomía radical, el promedio son 78 meses (6,5 años) y el rango de entre 24-156 meses(2 a 13 años). No se encuentran diferencias en el tiempo de seguimiento entre el grupo A que solo se realizan nefrectomía radical frente al grupo B que se realiza tratamiento adyuvante tras cirugía. Tampoco encontramos diferencias en el tiempo de seguimiento entre los subgrupos del grupo B. Estos resultados nos indican que continúa siendo fundamental la nefrectomía radical en el tratamiento del carcinoma renal de células claras.

Evolución oncológica

A pesar del diagnóstico precoz creciente, entre un 20 -30% de los pacientes diagnosticados con cáncer renal tendrán enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (Ljungberg, Alamdari et al. 1999). Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con carcinoma renal de células claras localizado presentarán recurrencia local de la enfermedad y el 25% desarrollarán metástasis a distancia (Saidi, Newhouse et al. 1998), siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado (50-60% de los casos) (Dekernion, Ramming et al. 1978).

La recidiva local de un CCR tras una nefrectomía radical consiste en la aparición de una metástasis del CCR en la fosa renal. Aunque la presencia de recurrencia local en sujetos con enfermedad renal metastásica puede encontrarse hasta en un 66% (Phillips and Messing 1993), la recidiva del CCR en la fosa renal en ausencia de metástasis en otra localización es una eventualidad rara, su prevalencia va del 0,7 al 1,8% (Itano, Blute et al. 2000),(Schrödter, Hakenberg et al. 2002).

Entre las teorías que intentan explicar por qué ocurre esta recidiva están: la aparición de una metástasis en la glándula suprarrenal ipsilateral que se dejó durante la nefrectomía, la persistencia de metástasis tumorales en ganglios linfáticos generalmente extrahiliares, la persistencia de restos tumorales en restos de la fascia de Gerota o del músculo psoas y la implantación de células tumorales en el lecho quirúrgico por una inadecuada técnica quirúrgica (Sandhu, Symes et al. 2005).

La presencia de metástasis después de la cirugía ocurre generalmente en los 3 primeros años en un 80% de los casos, tan sólo un 7% de las metástasis ocurren más tarde de los cinco años. El intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico y la detección de la enfermedad metastásica están muy relacionados con la supervivencia. De tal forma que los pacientes que tienen mayor intervalo libre de enfermedad tienen una supervivencia mayor.

En nuestra revisión la evolución oncológica fue clasificada en cuatro categorías: 1: no recidivas ni metástasis, 2: recidiva local, 3: metástasis óseas, 4: metástasis no óseas. Analizamos la evolución oncológica respecto al diámetro del tumor obteniendo como resultados que el único subgrupo en el cual no se encuentra relación es en el grupo B con Furhman I (no hay tendencia ni positiva ni negativa). Sin embargo, la tendencia que sería más lógica es aquella en que la tendencia sea positiva, es decir, a mayor diámetro del tumor, peor es la evolución oncológica.

Si relacionamos la evolución oncológica con el diámetro del tumor y la clasificación de Furhman encontramos que a mayor grado histológico peor evolución oncológica en correlación con el diámetro del tumor en el grupo general Furhman II y IV, en el grupo

a en el subgrupo Furhman II, III y IV y en el grupo B en Furhman III y IV. Sin embargo, existe la paradoja de una tendencia negativa, a mayor diámetro del tumor mejor es la evolución oncológica en Furhman I y III del grupo general, Furhman I del grupo A y Furhman I y II del grupo B. Por tanto, en nuestra serie los subgrupos con Furhman bajos, el diámetro del tumor es independiente de la evolución oncológica.

Al realizar la comparación entre el grupo A y B encontramos lógicamente diferencias importantes en la recidiva local presentándose en GA en el 16,32% de pacientes respecto al grupo B que ocurre en el 59,37% de pacientes. Esto es lógico puesto que el grupo A es aquel en el que sólo se realiza la nefrectomía radical frente al grupo B que es el aquel que además de la nefrectomía radical los pacientes precisan un tratamiento complementario. La metástasis no ósea también es lógica que se presenta más frecuente en el grupo B con un 15,62% respecto al grupo A 4,12%.

Los subgrupos del grupo B que se diferencian por el tratamiento complementario que han recibido los pacientes tras nefrectomía radical encontramos diferencias en la distribución de recidivas locales. Siendo más frecuentes en el grupo GB2 con un 30,30% respecto al grupo GB 4 que sólo presenta un 4,76%. También hubo diferencia entre el grupo GB5 con un 30,30% respecto al grupo GB3 con un 0% y GB4 con un 4,76%. También se presentó mayor recidiva local en el grupo GB6 con un 19,04% respecto al GB4 con un 4,76%. Por tanto, las recidivas locales fueron más frecuentes en los grupos GB2, GB5, GB6 y fueron menos frecuentes en GB3 y GB4.

Las metástasis óseas se observan en el 14% de los pacientes con carcinoma renal de células claras según la literatura y únicamente son superadas en frecuencia por las de pulmón. Son en su mayoría de característica líticas, se localizan preferentemente en el esqueleto axial y afectan más al cuerpo vertebral que a los pedículos. Si analizamos las metástasis óseas en los subgrupos de GB destaca la diferencia entre GB4 14,28% respecto a GB5 con un 0%.

Las localizaciones más frecuentes de metástasis no óseas descritas son los pulmones, ganglios linfáticos e hígado. La frecuencia de metástasis en corazón, páncreas e intestino aumenta con el número de órganos afectados. Por el contrario, las metástasis cerebrales permanecen indiferentes a la afectación multiorgánica (Saitoh 1981). Los

pulmones son los órganos más frecuentemente afectados por metástasis únicas (30.4%) y múltiples (75.6%) en del carcinoma renal de células claras. La mayoría de las metástasis son de localización subpleural y unilaterales. Aunque en el 90% de las ocasiones son asintomáticas pueden producir tos, hemoptisis y dolor torácico.

Las metástasis no óseas que son las más significativas en nuestros pacientes siendo más frecuentes en el grupo GB1 con un 23,8% respecto a GB2 con un 0% o GB3 con 18,18%. También fueron más frecuentes en GB4 con un 21,42% respecto a GB2; más frecuentes en GB6 21,42% respecto a GB2 y GB5 con un 3,03%. Por lo tanto, las metástasis no óseas fueron más frecuentes en GB1, GB4 y GB6 y menos frecuentes en GB2 con un 0%, GB5 con un 0% y GB3 con un 18,18%.

Mortalidad cáncer-específica

A pesar de todo, parece claro que la historia natural del CCR ha presentado cambios en los últimos años y prueba de ello son los cambios en el comportamiento epidemiológico de este tumor, puesto que, junto al aumento de la incidencia y la mortalidad, se ha producido un incremento en la supervivencia, lo cual resulta paradójico (Pantuck, Zisman et al. 2001). Muchos estudios demuestran tasas de supervivencia a 5 años del 70 – 90% para la enfermedad confinada al órgano y documentan una reducción en la supervivencia del 15 – 20% asociada con la invasión de la grasa perinéfrica (Mejean, Oudard et al. 2003).

La mortalidad cancer-específica en nuestra serie fue superior al grupo B con un 47,76% respecto al grupo A con un 28,52%. Al analizar la mortalidad entre los subgrupos del grupo B se constató diferencia entre los subgrupos. El subgrupo que presentó mayor mortalidad fue GB5 con un 66,6% respecto a GB1 con un 33,33% y frente a GB3 en el que llama la atención una mortalidad del 0% durante el tiempo de seguimiento estudiado. Le sigue en mortalidad GB2 con un 63,63% esta mortalidad es superior a GB1 con una mortalidad del 33,33% ó GB3. GB6 presenta una mortalidad de 44,04%. También es superior la mortalidad de GB5 respecto a GB3 y GB5 respecto a GB6. También es superior la mortalidad en GB6 que en GB3. Esta mortalidad cáncer específica está claramente definida y presenta diferencia claramente significativa.

Además, en los resultados analizados no encontramos sesgos de seguimiento ya que, al analizar los resultados, aunque encontramos un menor tiempo de seguimiento d en GB2 con 68 meses seguido de GB3 con 73 meses, estas diferencias no son significativamente estadísticas.

Complicaciones o necesidad de tratamiento complementario

Hubo mayor necesidad de analgésicos de primer nivel en el grupo A con un 55,67% respecto al grupo B con un 29,38%. Dentro de los medicamentos más importantes en el tratamiento complementario nos interesa ver las diferencias en la distribución del uso de la Prednisona. La prednisona fue más utilizada fundamentalmente en el grupo GB1 que es aquel que recibe tratamiento después de la nefrectomía radical con Everolimus con el 76,19% de pacientes. La diferencia es significativa entre el grupo GB1 con el 76,19% respecto a GB4 que presenta un 33,33% y respecto a GB2 con un 39,39%. En segundo lugar, después del grupo GB1 se encuentra el grupo GB6 que utilizan prednisona en el 65,47%; la diferencia es significativa respecto a GB2 con un 39,39% y respecto a GB4 con 33,33% También fue significativa la diferencia del grupo que utiliza en tercer lugar más la prednisona que es GB5 que es el que utiliza Vinblastina que son un 63,63% respecto a GB4 con una utilización en el 33,33%.

Respecto a la distribución en los tratamientos y en relación con la clasificación de Furhman encontramos que los pacientes que recibieron radioterapia presentaban más Furhman 3 respecto al resto de grados de Furhman.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- 1.El 27.79% de los pacientes a los que se les realiza una nefrectomía radical como tratamiento del carcinoma renal de células claras precisan posteriormente de otro tratamiento adyuvante: Everolimus en el 2.60%, interferón en el 4.09%, pazopanib en el 1.36%, sunitinib en el 5.21%, vinblastina en el 4.09% y radioterapia en el 10.42%.
2. En pacientes que han precisado cómo único tratamiento del carcinoma renal de células claras nefrectomía radical encontramos una edad media de 66.52 años superior al grupo que ha requerido tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical con una edad media de 61.10 años. En pacientes sólo nefrectomizados, a mayor edad mayor mortalidad sin embargo en pacientes que reciben tratamiento adyuvante, a menor edad mayor mortalidad.
- 3.Respecto al análisis del diámetro del tumor, existe una tendencia positiva, a mayor diámetro del tumor mayor mortalidad en los pacientes que solo son tratados con nefrectomía radical con Furhman II y IV, y en los pacientes que reciben otro tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical en los subgrupos Furhman II, III y IV.
- 4.Es relevante la tendencia negativa, es decir, a menor diámetro del tumor mayor mortalidad en la muestra general, al disgregar por grado de Furhman, hay una tendencia negativa en todos los grados. Sin embargo, en los pacientes que solo reciben como tratamiento nefrectomía radical, hay tendencia negativa en Furhman I y III, y en aquellos pacientes que precisan de tratamiento adyuvante en el subgrupo Furhman I.
- 5.En la relación entre el diámetro del tumor y la progresión oncológica vemos en el grupo general una tendencia positiva (a mayor diámetro del tumor, mayor riesgo de recidiva local o metástasis) en los subgrupos de mayor grado que son Furhman II, III y IV pero no en el subgrupo Furhman I. Obtenemos este mismo resultado al analizar la relación entre el diámetro del tumor y la progresión oncológica en los subgrupos tratados con nefrectomía radical o nefrectomía radical más tratamiento adyuvante excepto en el grupo que recibe tratamiento adyuvante en el subgrupo Furhman II.
- 6.En general, a menor edad, es mayor el estadio pT. En el grupo tratado exclusivamente con tratamiento quirúrgico radical los estadios de pT más frecuentes son pT1a con un

34.01% y pT1b con un 29.03%. Sin embargo, en el grupo que preciso de tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical el estadio más frecuente tras cirugía de pT es pT3a con un 31.69%. Por tanto, encontramos en mayor proporción un estadio más inicial en el grupo de pacientes que sólo son nefrectomizados frente al grupo que requiere tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical.

7. En la evolución oncológica se identifican diferencias entre los pacientes tratados con nefrectomía radical en el que e 63.8% no presentan recidivas ni metástasis tras el tiempo de seguimiento, presentan recidiva a nivel local en un 24.5% y metástasis en un 11.7%, siendo un 6% metástasis no óseas y 5.7% metástasis óseas. Respecto al grupo que requirió tratamiento adyuvante tras nefrectomía que encontramos menor proporción de pacientes que no han presentado metástasis ni recidiva con un 61.7%, presentan menor frecuencia de recidiva local con un 18.7%. Sin embargo, observamos mayor frecuencia de metástasis cómo era esperable con un 19.6% siendo en un 14.9% metástasis no óseas y en un 4.7% metástasis óseas.

8. En relación a la progresión oncológica al analizar los subgrupos que han recibido tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical se evidencia que el grupo tratado con Pazopanib es el que presenta menor número de recidivas tanto a nivel local como metástasis siendo negativas ambas premisas durante el tiempo de seguimiento en el 81.81% de los pacientes. La recidiva local es superior en el grupo tratado con Interferón con un 30.30% y vinblastina con un 30.30% frente a Sunitinib que es el grupo donde menor recidiva local se identifica con un 4.76%. La progresión en forma de metástasis óseas es superior en el grupo tratado con sunitinib con un 14.28% frente a vinblastina e interferón que ningún paciente de ambos grupos presentó metástasis óseas. La progresión oncológica en la forma de metástasis no óseas es superior en el grupo de everolimus con un 23.80%, sunitinib con un 21.42% y radioterapia con un 21.42% frente interferón que no presentó pacientes con metástasis óseas en nuestra serie.

9. La supervivencia cáncer específica en pacientes intervenidos de nefrectomía radical en un periodo de seguimiento medio de 78 meses, mediana de 72 meses, con un rango de 24 a 159, es de 71,47% en los pacientes en los que se realiza nefrectomía como tratamiento único frente a 52,23% de aquellos que reciben terapias adyuvantes.

10. Al analizar la mortalidad en los subgrupos de pacientes que han recibido tratamiento adyuvante tras nefrectomía radical se evidencia una mortalidad más alta en los pacientes tratados con Vinblastina con un 66.66% e Interferon con un 63.63% frente a los grupos tratados con Radioterapia con una mortalidad del 44.04%, Sunitinib con un 42.85%, Everolimus con un 33.33% y Pazopanib con un 0%.

VII. ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

ADN/DNA	Ácido desoxirribonucleico.
AEU	Asociación Europea de Urología.
AJCC	American Joint Commitee on Cancer.
AMACR	Alpha-methylacyl-CoA racemase.
ARF	Ablación por radiofrecuencia.
ARN	Acido ribonucleico.
ASCO	American Society of Clinical Oncology.
ATP	Adenosín trifosfato.
BPDE	Benzopireno.
bFGF	Fibroblast growth factor.
BSO	Butionina sulfoximina.
CA9	Anhidrasa carbónica 9.
CAIX	Anhidrasa carbónica IX.
CCR	Carcinoma de células renales.
CCRm	Carcinoma de células renales metastásico.
CD10	Antígeno común de la Leucemia Linfoblástica Aguda.
CD13	Aminopeptidasa N.

CD15	Antígeno X de Lewis.
CDDP	Cisplatino.
CHOP	Ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina hidroxidaunorubicina), (sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona.
CK7	Citoqueratina 7.
CK20	Citoqueratina 20.
Crio	Crioterapia.
CTLA-4	Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico.
DP	Dipeptidasa.
ECO	Ecografía de los riñones y el lecho renal.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group.
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
EMA	Antígeno de membrana epitelial.
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group
EP	Exactitud predictiva.
ERO	Especies reactivas de oxígeno.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FDA	Food and Drugs Administration.
FG	Filtración glomerular.

FGF-2	Fibroblast growth factor-2.
FLT3	Tirosina cinasa 3 similar a FMS.
GCL	Gamma-glutamilcisteína sintetasa.
GCLC	Gamma-glutamilcisteína sintetasa catalítica.
GCLM	Gamma-glutamilcisteína sintetasa modificador.
GG	Grupo general.
GGT	Gamma-glutamil-transpeptidasa.
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
Gp-P	Glicoproteína P.
GSH	Glutación.
GSSG	Relación GSH / disulfuro de glutación.
GST	Glutación-S-transferasa.
GTV	Volumen tumoral macroscópico.
Gy	Gray (unidad de radiación).
HFG	Factor de crecimiento de hepatocitos.
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation.
HIF	Factor inducible de hipoxia.
HO-1	Hemo-oxigenasa 1.
HTA	Hipertensión arterial.
IARC	International Agency for Research on Cancer.

IFN	Interferón.
IFNa	Interferon alfa.
IL-2	Interleucina-2, Aldesleucina.
IL-8	Interleucina 8.
IMA901	Multipéptide cancer vaccine.
IOERT	Radioterapia intraoperatoria con electrones.
IUCC	International Union Against Cancer.
JNK	Quinasas c-Jun N-terminal.
LDH	Lactato deshidrogenasa.
LET	Transferencia lineal de energía.
LNH	Linfoma no Hodgkin.
IGRT	Técnicas de imagen guiada.
IMC	Índice de masa corporal.
IMRT	Radioterapia conformada 3D.
IRC	Insuficiencia renal crónica.
kD	kiloDalton.
KPS	Estado de Karnofsky.
M	Metástasis a distancia.
MAPK	Proteína activada por mitógeno quinasas.
MCH 1	Melanin-concentrating hormone 1.

MEC	Matriz extracelular.
MDR	Multi-drug resistant.
MMP- 2	Metaloproteinasas de matriz 2.
MMPs	Metaloproteinasas.
MRP2	Multidrug resistance genes.
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero.
mTORC1	mTOR complejo 1.
mTORC2	mTOR complejo 2.
MUC-1	Glicoproteína de transmembrana Mucina-1.
N	Nódulo, ganglio linfático regional.
NCCN 38	National Comprehensive Cancer Network Panel 38
NK	Natural Killer.
NHS	National Health Service.
NOTES	Cirugía endoscópica a través de los orificios naturales.
NR	Nefrectomía radical.
NP	Nefrectomía parcial.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
PD	Programmed Death.

PD-ECGF	Factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas.
PDGFR-beta	Factor de crecimiento derivado de plaquetas beta.
PDGD	Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PD-L1	Programmed Death-ligand 1.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
PS	Performance status.
PSSG	GSSG con disulfuros mixtos.
PSH	Grupos proteína sulfhidrilo.
PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa.
PTV	Volumen blanco de planificación.
pVHL	Proteína von Hippel-Lindau.
RCBP	Registros de cáncer de base poblacional.
RCT	Radioterapia externa en cráneo total.
RET	Factores de crecimiento de la neuroglía.
RF	Radiofrecuencia.
RM	Resonancia magnética.
RNA	Ácido ribonucleico.
RPO	Relación de potenciación del oxígeno.
RT	Radiografía de tórax.
RT	Radioterapia convencional.

RTOG	Radiation Therapy Oncology Group.
SBRT	Radioterapia extracraneal estereotáxica.
SCE	Supervivencia cáncer-específica.
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica.
SLP	Supervivencia libre de progresión.
SRT	Radioterapia estereotáxica.
SSIGN	Stage, size, grade and necrosis.
SV	Supervivencia.
T	Tumor primario
TC	Tomografía computerizada.
TCE	Tricloroetileno.
TFE3	Factor de transcripción E3.
TGF- α	Transforming growth factor alpha.
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa.
TGF- β	Factor de necrosis tumoral beta.
TKI	Tyrosine kinase inhibitor.
TLK-286	Telcyta.
TNM	Tumor primario, ganglios linfáticos regionales, metástasis a distancia.
UCLA	Universidad de California-Los Ángeles.

UCI	Unidad de cuidados intensivos.
UH	Unidades Hounsfield.
UISS	Integrated Staging System.
UNL	Límite superior normal.
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular.
VEGFR-2	Vascular endothelial growth factor receptor 2.
VHL	Síndrome de Von Hippel-Lindau.
VSG	Velocidad de sedimentación globular.

ANEXO 2

Leyenda de figuras

Anexo de figuras.

Figura 1. Descripción por el Dr. Azcárreta de cinco nefrectomías por tuberculosis. Congreso hispano portugués de Cirugía y sus especialidades, Madrid, 1898.

Figura 2. Congreso de las Ciencias Médicas de Barcelona, 1888. La Nefrectomía en Valencia, Dr. Más y Soler.

Figura 3. Conferencia del Dr. Sota y Lastra, sobre extirpación total del riñón derecho. Consideraciones sobre la nefrectomía. Sevilla, 1891.

Figura 4. Causas de fallecimiento en las 189 operaciones.

Figura 5. Lichtleiter de Bozzini (1805).

Figura 6. En la primera imagen es una TC sin contraste donde se visualiza tumoración en cara anterior de tercio medio de riñón derecho con probable infiltración de hilio renal que engloba la vena y arteria renal derecha. Tras la administración de contraste IV se confirma el diagnóstico.

Figura 7. Tumoración que ocupa valva anterior del tercio medio del riñón derecho con captación heterógena de contraste compatible con tumoración maligna. La lesión rodea al hilio vascular con signos de infiltración del mismo hasta contactar con las paredes de vena cava sin signos de ocupación o trombosis de la vena.

Figura 8. Imagen macroscópica de un carcinoma de células claras esporádico mostrando un tumor de color amarillento con áreas hemorrágicas y con zonas centrales cicatriciales blanquecinas. La tumoración se encuentra bien delimitada del tejido renal adyacente.

Figura 9. Detalle citológico de un carcinoma de células claras esporádico de alto grado nuclear mostrando pleomorfismo nuclear marcado y nucléolos evidentes.

Figura 10. Detalle citológico de un carcinoma de células claras esporádico, variedad multilocular, mostrando paredes finas tapizadas por células claras típicas de bajo grado nuclear.

Figura 11. Comparación entre las características histológicas típicas del carcinoma cromóforo, el oncocitoma y el carcinoma convencional. (A) Células eosinofílicas con frecuentes halos perinucleares; hay abundante citoplasma reticular pálido, con acentuación periférica de la granularidad hacia la membrana celular: carcinoma cromóforo. (B) Células con abundante citoplasma finamente granular y eosinofílicas, distribuidas en nidos y túbulos, sin halos perinucleares: oncocitoma. (C) Arquitectura alveolar, compacta, sólida con característica vascularización prominente que se interconecta; no hay acentuación en las membranas celulares: carcinoma convencional. A, B y C: Hematoxilina-eosina, aumento original X400.

Figura 12. Imagen representativa de un carcinoma renal papilar con áreas papilares y áreas de células claras (hematoxilina-eosina x100).

Figura 13. Patrón arquitectural tubular irregular en el seno de un estroma fibroso en un caso de carcinoma de los túbulos colectores (hematoxilina-Eosina, x100).

Figura 14. Imagen histológica de un carcinoma renal con translocación Xp11.2 y fusión PRCC-TFE3 mostrando células claras, papilas y cuerpos de psammoma (Hematoxilina-Eosina, x100).

Figura 15. CCR no clasificable con un patrón folicular similar al tejido tiroideo.

Figura 16. Patrón de crecimiento pseudoglandular en un oncocitoma renal (Hematoxilina-Eosina, x250).

Figura 17. Representación esquemática de la Glucoproteína P.

Figura 18. Mecanismo de acción de la Glucoproteína P.

Figura 19. Estructura molecular glutatión.

Figura 20. Primer paso en la biosíntesis de Glutatión.

Figura 21. Segundo paso en la biosíntesis de Glutatión.

Figura 22. Oxidación del GSH para formar GSSG y (b) reducción del GSSG mediante la glutatión reductasa (GR).

Figura 23. Función antioxidante de GSH. 1) El peróxido de hidrógeno formado por el metabolismo aeróbico es metabolizado por la enzima GSH peroxidasa formando GSSG. 2) GSSG formado en la reacción anterior es reducido por la enzima GSH reductasa utilizando NADPH como cofactor. 3) Los peróxidos orgánicos formados pueden ser reducidos por GSH peroxidasa. 4) El GSSG formado durante el estrés oxi-dativo que no puede ser reducido a GSH es exportado de la célula para mantener el equilibrio redox.

Figura 24. Ciclo γ -glutamil.

Figura 25. Mecanismo de acción y moléculas diana de los distintos antiangiogénicos.

Figura 26. Angiogénesis.

Figura 27. La matriz extracelular es degradada por Metaloproteinasas que, liberadas y activadas por el tumor, tienen como objetivo propiciar el crecimiento tumoral, haciendo que las células liberen VEGF y otros factores de crecimiento angiogénico para que migren a las células endoteliales de los vasos más cercanos y que se expresen proteínas necesarias para la formación de nuevos vasos. Eso facilita que luego se regenere la matriz extracelular para nutrir y sostener a los vasos nuevos que permitirán hacer metástasis y aumentar la malignidad del tumor.

Figura 28. TAC que muestra masa renal (*) de 4 cm de diámetro en la valva posterior del riñón izquierdo antes del tratamiento con RF, en el caso que presentaba tumor renal

bilateral.

Figura 29. TAC de control a los 3 meses post-RF. Se puede observar la disminución del tamaño tumoral(*), ausencia de captación de contraste y presencia de grasa peritumoral con signos de infiltración inflamatoria de la misma (flechas).

Figura 30. TC abdominal con contraste intravenoso donde se observa una masa renal derecha posterior (flecha blanca), previamente a la realización de RF.

Figura 31. TC de abdomen con contraste intravenoso del mismo paciente 2 meses después del tratamiento. Se observa una ablación incompleta pues existe un resto tumoral (cabeza de flecha) que requirió nueva sesión de ARF.

Figura 32. TC de abdomen con contraste intravenoso 18 meses después de la segunda ARF. Se observa un área hipodensa en la localización de la lesión original y el signo del halo graso, todo compatible con ablación completa (estrella).

Figura 33. Seguimiento de un paciente tras crioterapia por tumor renal A. TC a los tres meses postratamiento; se observa una imagen en captación en anillo, que ha desaparecido en B, que es el control a los 6 meses.

Figura 34. Media de la edad en el grupo general.

Figura 35. Distribución de la edad en la muestra GB y subgrupos.

Figura 36. Distribución de la edad en el grupo GB y subgrupos.

Figura 37. Media de la edad en el grupo GB y subgrupos.

Figura 38. Correlación de edad y supervivencia en el grupo general.

Figura 39. Correlación de edad y supervivencia en el grupo A.

Figura 40. Correlación de edad y supervivencia en el grupo B.

Figura 41. Distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Figura 42. Edad en los grupos.

Figura 43. Distribución de la edad en mujeres y hombres de GG.

Figura 44. Distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 45. Edad en GB y subgrupos.

Figura 46. Distribución de la edad en mujeres y hombres de GB y subgrupos.

Figura 47. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

Figura 48. Media del Índice de Masa Corporal (IMC) en el grupo general.

Figura 49. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en GB y subgrupos.

Figura 50. Distribución del índice de masa corporal (IMC) en GB y subgrupos.

Figura 51. Media del índice de masa corporal (IMC) en GB y subgrupos.

Figura 52. Distribución de la escala ASA en la muestra general.

Figura 53. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo general.

Figura 54. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman Ide GG.

Figura 55. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Furhman Iide GG.

Figura 56. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman IIIde GG.

Figura 57. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman IVde GG.

Figura 58. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman Ide GA.

Figura 59. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman IIde GA.

Figura 60. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhman IIIde GA.

Figura 61. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhman IVde GA.

Figura 62. Distribución de la escala ASA en GB y subgrupos.

Figura 63. Media de la Escala ASA en GB y subgrupos.

Figura 64. Distribución y porcentajes del ASA en subgrupos B.

Figura 65. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhman I de GB.

Figura 66. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhman IIde GB.

Figura 67. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhman IIIde GB. .

Figura 68. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhman IVde GB. .

Figura 69. Distribución de los Diagnósticos secundarios y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Figura 70. Distribución de los Diagnósticos secundarios y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 71. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Figura 72. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 73. Distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Figura 74. Distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 75. .Distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Figura 76. Distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos-

Figura 77. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en muestra general.

Figura 78. Media del Diámetro del tumor (cm) en grupo general.

Figura 79. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

Figura 80. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

Figura 81. Media del Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

Figura 82. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman Ide GG.

Figura 83. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II de GG.

Figura 84. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IIIde GG.

Figura 85. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV de GG.

Figura 86. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I de GA.

Figura 87. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II de GA.

Figura 88. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III de GA.

Figura 89. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV de GA.

Figura 90. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I de GB.

Figura 91. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II de GB.

Figura 92. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III de GB.

Figura 93. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV de GB.

Figura 94. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman I de GG.

Figura 95. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman II de GG.

Figura 96. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IIIde GG.

Figura 97. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IVde GG.

Figura 98. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman Ide GA.

Figura 99. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IIde GA.

Figura 100. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IIIde GA.

Figura 101. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IVde GA.

Figura 102. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IIde GB.

Figura 103. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IIIde GB.

Figura 104. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Furhman IVde GB.

Figura 105. Distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Figura 106. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo general.

Figura 107. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman I en el grupo general.

Figura 108. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman II en el grupo general.

Figura 109. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman III en el grupo general.

Figura 110. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman IV en el grupo general.

Figura 111. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman I en GA.

Figura 112. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman II en GA.

Figura 113. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman III en GA.

Figura 114. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman IV en GA.

Figura 115. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 116. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I en el grupo general.

Figura 117. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II. en el grupo general.

Figura 118. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III en el grupo general.

Figura 119. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV en el grupo general.

Figura 120. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I en GA .

Figura 121. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II en GA.

Figura 122. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III en GA.

Figura 123. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV en GA.

Figura 124. Distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos Furhman.

Figura 125. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman I en GB.

Figura 126. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman II en GB.

Figura 127. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman III en GB.

Figura 128. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Furhman IV en GB.

Figura 129. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman I en GB.

Figura 130. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman II en GB.

Figura 131. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman III en GB.

Figura 132. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Furhman IV en GB.

Figura 133. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

Figura 134. Correlación entre marcador inmunohistoquímico EMA+ y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) entre grupo A y B.

Figura 135. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 136. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

Figura 137. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

Figura 138. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

Figura 139. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

Figura 140. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B1.

Figura 141. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

Figura 142. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

Figura 143. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

Figura 144. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

Figura 145. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B1.

Figura 146. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

Figura 147. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

Figura 148. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

Figura 149. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

Figura 150. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B2.

Figura 151. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

Figura 152. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

Figura 153. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

Figura 154. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

Figura 155. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B2.

Figura 156. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

Figura 157. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

Figura 158. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

Figura 159. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

Figura 160. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B3.

Figura 161. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

Figura 162. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

Figura 163. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

Figura 164. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

Figura 165. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B3.

Figura 166. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

Figura 167. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4-

Figura 168. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

Figura 169. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

Figura 170. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

Figura 171. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B4.

Figura 172. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

Figura 173. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

Figura 174. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

Figura 175. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B4.

Figura 176. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

Figura 177. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

Figura 178. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

Figura 179. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B5.

Figura 180. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

Figura 181. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

Figura 182. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

Figura 183. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B5.

Figura 184. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

Figura 185. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

Figura 186. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

Figura 187. Relación entre marcador inmunohistoquímico y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo B6.

Figura 188. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

Figura 189. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

Figura 190. Relación entre marcador inmunohistoquímico y evolución oncológica en el grupo B6.

Figura 191. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en la muestra general

Figura 192. Media del Tiempo de control evolutivo (meses) en el grupo general.

Figura 193. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

Figura 194. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

Figura 195. Distribución del Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

Figura 196. Distribución de la evolución oncológica y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

Figura 197. Distribución de la evolución oncológica y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 198. Distribución de la mortalidad y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo A y B.

Figura 199. Distribución de la mortalidad y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 200. Curva de supervivencia en el grupo GA.

Figura 201. Curva de supervivencia en el grupo GB.

Figura 202. Curva de supervivencia en el grupo General (GA línea azul, GB: línea roja).

Figura 203. Curva de supervivencia en el grupo GB1

Figura 204..Curva de supervivencia en el grupo GB2.

Figura 205. Curva de supervivencia en el grupo GB3.

Figura 206. Curva de supervivencia en el grupo GB4.

Figura 207. Curva de supervivencia en el grupo GB5.

Figura 208. Curva de supervivencia en el grupo GB6.

Figura 209. Curva de supervivencia en el grupo GB general.

Figura 210. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general.

Figura 211. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Figura 212. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y porcentajes en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

ANEXO 3

Anexo de tablas

Tabla 1. Clasificación de Robson.

Tabla 2. Clasificación de carcinoma de células renales por grupos pronósticos (AJCC 2017).

Tabla 3. Clasificación de Furhman (Furhman, Lasky et al. 1982).

Tabla 4. Carcinomas renales con translocación Xp11.2.

Tabla 5. Clasificación factores pronósticos.

Tabla 6. Algoritmo propuesto de vigilancia tras el tratamiento del CCR teniendo en cuenta el perfil de riesgo del paciente y la eficacia del tratamiento.

Tabla 7. Moléculas implicadas en la regulación positiva de la angiogénesis.

Tabla 8. Resultado de estudios empleando esquema de SBRT en el tratamiento del CCR.

Tabla 9. Variantes técnicas sobre el calibre y la configuración del electrodo.

Tabla 10 .Series publicadas de estudios en tratamiento con Radiofrecuencia.

Tabla 11. Clasificación TNM del carcinoma de células renales.

Tabla 12. Codificación de antecedentes patológicos.

Tabla 13. Escalera analgésica de la OMS modificada.

Tabla 14. Edad en GA y GB.

Tabla 15. Edad en GB y subgrupos.

Tabla 16. Distribución del sexo en el grupo general.

Tabla 17. Comparación del sexo y condiciones entre GA y GB.

Tabla 18. Edad en mujeres y hombres en GG.

Tabla 19. Distribución del sexo GB y subgrupos.

Tabla 20. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 21. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 22. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 23. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 24. Comparación del sexo y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 25. Edad en mujeres y hombres en GB y subgrupos.

Tabla 26. Índice de Masa Corporal (IMC) en GA y GB.

Tabla 27. Índice de Masa Corporal (IMC) en GB y subgrupos.

Tabla 28. Distribución de ASA en los grupos.

Tabla 29. Escala ASA en GA y GB.

Tabla 30. Distribución del ASA en el grupo general..

Tabla 31. Distribución del ASA en el grupo general.

Tabla 32. Escala ASA en GB y subgrupos

Tabla 33. Distribución del ASA en el grupo general.

Tabla 34. Comparación del ASA ens grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 35.Comparación del ASA ens grupos B2 con B3, B4, B5 y B6.

Tabla 36. Comparación del ASA en grupos B3 con B5 y B6.

Tabla 37. Comparación del ASA ens grupos B4 con B5 y B6.

Tabla 38.Comparación del ASA ens grupos B5 y B6.

Tabal 39.Distribución de los Diagnósticos secundarios en el grupo general.

Tabla 40 .Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre GA y GB.

Tabla 41.Distribución de los Diagnósticos secundarios en GB y subgrupos..

Tabla 42. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 43.Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 44 Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 45. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B4 con B5, B6.

Tabla 46. Comparación de los Diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos B5 con B6.

Tabla 47. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos en el grupo general.

Tabla 48. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre GA y GB.

Tabla 49. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos en el GB y subgrupos.

Tabla 50. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 51. . Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 52. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 53. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B4 con B5, B6.

Tabla 54. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre los grupos B5 con B6.

Tabla 55. Distribución de los Tratamientos concomitantes en el grupo general.

Tabla 56. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre GA y GB.

Tabla 57. Distribución de los Tratamientos concomitantes en GB y subgrupos.

Tabla 58. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 59. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 60. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 61. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 62. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 63. Distribución de los síntomas de inicio en el grupo general.

Tabla 64. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre GA y GB.

Tabla 65. Distribución de los síntomas de inicio en GB y subgrupos.

Tabla 66. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 67. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 68. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 69. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B4 con B5, B6.

Tabla 70. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre los grupos B5 con B6.

Tabla 71. Diámetro del tumor (cm) en GA y GB.

Tabla 72. Diámetro del tumor (cm) en GB y subgrupos.

Tabla 73. Distribución del p TNM en el grupo general.

Tabla 74. Comparación del p TNM y condiciones entre GA y GB.

Tabla 75. Distribución del p TNM en GB y subgrupos.

Tabla 76. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 77. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 78. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 79. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 80. Comparación del p TNM y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 81. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general.

Tabla 82. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Tabla 83. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en GB y subgrupos.

Tabla 84. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 85. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 86. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 87. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 88. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 89. Resumen de la tendencia de la correlación entre marcadores y supervivencia (zona sombreada en naranja) y progresión a mortalidad (zona sombreada en azul). Tendencia negativa*: a mayor presencia del marcador, menor mortalidad o menor progresión oncológica. Tendencia positiva**: a mayor presencia del marcador, mayor mortalidad o menor progresión oncológica.

Tabla 90. Tiempo de control evolutivo (meses) en GA y GB.

Tabla 91. Tiempo de control evolutivo (meses) en GB y subgrupos.

Tabla 92. Distribución de la Evolución oncológica en el grupo general.

Tabla 93. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre GA y GB.

Tabla 94. Distribución de la Evolución oncológica en el GB y subgrupos.

Tabla 95. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 96. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 97. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 98. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 99. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 100. Distribución de la mortalidad en el grupo general.

Tabla 101. Comparación de la mortalidad y condiciones entre GA y GB.

Tabla 102. Distribución de la mortalidad en el GB y subgrupos.

Tabla 103. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 104. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 105. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 106. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 107. Comparación de la mortalidad y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 108. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el grupo general.

Tabla 109. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre GA y GB.

Tabla 110. Distribución de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante en el GB y subgrupos.

Tabla 111. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 112. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 113. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B3 con B4, B5, B6.

Tabla 114. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B4 con B5, B6.

Tabla 115. Comparación de las Complicaciones, necesidad de tratamiento adyuvante y condiciones entre grupos B5 con B6.

Tabla 116. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el GB y subgrupos.

Tabla 117. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre grupos B1 con B2, B3, B4, B5, B6.

Tabla 118. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre grupos B2 con B3, B4, B5, B6.

Tabla 119. comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del GB y subgrupos.

Tabla 120. Distribución de pT en GA y GB.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- Abrahams, P. (2005). " Incontinente and pelvic floor disease. ." Cont Society.
- Acker, J. P., A. Larese, H. Yang, A. Petrenko and L. E. McGann (1999). "Intracellular ice formation is affected by cell interactions." Cryobiology**38**(4): 363-371.
- Adams, K. F., M. F. Leitzmann, D. Albanes, V. Kipnis, S. C. Moore, A. Schatzkin and W. H. Chow (2008). "Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study." Am J Epidemiol**168**(3): 268-277.
- Adler, V., Z. Yin, S. Y. Fuchs, M. Benezra, L. Rosario, K. D. Tew, M. R. Pincus, M. Sardana, C. J. Henderson and C. R. Wolf (1999). "Regulation of JNK signaling by GSTp." The EMBO journal**18**(5): 1321-1334.
- Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado (2014) "Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica." Boletín Oficial del Estado.
- Águila, J. F., O. C. Ramos, I. V. Álvarez and R. P. Vázquez (1998). "Resistencia a drogas mediada por la glicoproteína P." Rev Cubana Oncol**14**(2): 111-120.
- Algaba, F. (1991). Carcinoma renal. Atlas de patología de los tumores urogenitales. Pulso Ediciones. Barcelona: 13-15.
- Almaghrabi, M. Y., S. Supiot, F. Paris, M. A. Mahe and E. Rio (2012). "Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review." Radiat Oncol**7**: 126.
- Alon, T., I. Hemo, A. Itin, J. Pe'er, J. Stone and E. Keshet (1995). "Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity." Nat Med**1**(10): 1024-1028.
- Alongi, F., S. Arcangeli, A. R. Filippi, U. Ricardi and M. Scorsetti (2012). "Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases." Oncologist**17**(8): 1100-1107.
- Allen, N. E., A. W. Roddam, S. Sieri, H. Boeing, M. U. Jakobsen, K. Overvad, A. Tjonneland, J. Halkjaer, P. Vineis, P. Contiero, D. Palli, R. Tumino, A. Mattiello, R. Kaaks, S. Rohrmann, A. Trichopoulou, D. Zilis, Y. Koumantaki, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, A. Barricarte, L. Rodriguez, M. Dorronsoro, M. J. Sanchez, M. D. Chirlaque, L. Esquius, J. Manjer, P. Wallstrom, B. Ljungberg, G. Hallmans, S. Bingham, K. T. Khaw, P. Boffetta, T. Norat, T. Mouw and E. Riboli (2009). "A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." Int J Cancer**125**(4): 982-987.
- Amend, S. R. and K. J. Pienta (2015). "Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype." Oncotarget**6**(12): 9669-9678.
- Anderson, J. K., W. B. Shingleton and J. A. Cadeddu (2006). "Imaging associated with percutaneous and intraoperative management of renal tumors." Urol Clin North Am**33**(3): 339-352.
- Argani, P., C. R. Antonescu, J. Couturier, J.-C. Fournet, R. Sciot, M. Debiec-Rychter, B. Hutchinson, V. E. Reuter, L. Boccon-Gibod and C. Timmons (2002). "PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t (X; 1)(p11. 2; q21)." The American journal of surgical pathology**26**(12): 1553-1566.
- Argani, P. and M. Ladanyi (2005). "Translocation carcinomas of the kidney." Clin Lab Med**25**(2): 363-378.

Argani, P. and M. Ladanyi (2006). "The evolving story of renal translocation carcinomas." Am J Clin Pathol**126**(3): 332-334.

Arias, L. F., S. Hernández, G. Bocardo, L. González, M. Vélez, A. Arteta and J. Blanco (2008). "Estudios auxiliares en el diagnóstico diferencial de tumores epiteliales renales con células granulares." Actas Urológicas Españolas**32**(2): 194-201.

Arima, K., K. Yamakado, H. Kinbara, A. Nakatsuka, K. Takeda and Y. Sugimura (2007). "Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up." Int J Urol**14**(7): 585-590; discussion 590.

Atkins, M. B., J. I. Clark and D. I. Quinn (2017). "Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions." Ann Oncol**28**(7): 1484-1494.

Atkins, M. B., M. J. Robertson, M. Gordon, M. T. Lotze, M. DeCoste, J. S. DuBois, J. Ritz, A. B. Sandler, H. D. Edington, P. D. Garzone, J. W. Mier, C. M. Canning, L. Battiato, H. Tahara and M. L. Sherman (1997). "Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies." Clin Cancer Res**3**(3): 409-417.

Baker, M., J. K. Anderson, O. Jaffer, C. Trimmer and J. A. Cadeddu (2007). "Pain after percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors." J Endourol**21**(6): 606-609.

Balendiran, G. K., R. Dabur and D. Fraser (2004). "The role of glutathione in cancer." Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease**22**(6): 343-352.

Bandi, G., S. Hedican, T. Moon, F. T. Lee and S. Y. Nakada (2008). "Comparison of postoperative pain, convalescence, and patient satisfaction after laparoscopic and percutaneous ablation of small renal masses." J Endourol**22**(5): 963-967.

Bani-Hani, A. H., B. C. Leibovich, C. M. Lohse, J. C. Cheville, H. Zincke and M. L. Blute (2005). "Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients." J Urol**173**(2): 391-394.

Baños, M. A. and C. L. Alegría (2003). Bases físicas y biológicas del radiodiagnóstico médico, EDITUM.

Bassal, M., A. C. Mertens, L. Taylor, J. P. Neglia, B. S. Greffe, S. Hammond, C. M. Ronckers, D. L. Friedman, M. Stovall, Y. Y. Yasui, L. L. Robison, A. T. Meadows and N. S. Kadan-Lottick (2006). "Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." J Clin Oncol**24**(3): 476-483.

Batist, G., A. Tulpule, B. Sinha, A. Katki, C. Myers and K. Cowan (1986). "Overexpression of a novel anionic glutathione transferase in multidrug-resistant human breast cancer cells." Journal of Biological Chemistry**261**(33): 15544-15549.

Baust, J., A. A. Gage, H. Ma and C. M. Zhang (1997). "Minimally invasive cryosurgery--technological advances." Cryobiology**34**(4): 373-384.

Baust, J. M., B. Van and J. G. Baust (2000). "Cell viability improves following inhibition of cryopreservation-induced apoptosis." In Vitro Cell Dev Biol Anim**36**(4): 262-270.

Beardo, P. and A. Juarez (2013). "Guía para el diagnóstico tratamiento y seguimiento del carcinoma de células renales."

Beck, S. M., D. S. Finley, G. N. Box, D. J. Vajgrt, A. B. Wong, D. E. Morrison, N. Kudrick, E. M. McDougall and R. V. Clayman (2008). "High-frequency oscillatory ventilatory support during CT-guided percutaneous cryotherapy of renal masses." J Endourol**22**(5): 923-926.

Bedke, J., S. Buse, M. Pritsch, S. Macher-Goeppinger, P. Schirmacher, A. Haferkamp and M. Hohenfellner (2009). "Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences." BJU Int**103**(10): 1349-1354.

Beemster, P., S. Phoa, H. Wijkstra, J. de la Rosette and P. Laguna (2008). "Follow-up of renal masses after cryosurgery using computed tomography; enhancement patterns and cryolesion size." BJU Int**101**(10): 1237-1242.

Belldegrun, A. S. (2007). "Renal cell carcinoma: prognostic factors and patient selection." European urology supplements**6**(7): 477-483.

Benard, J., J. Bourhis and G. Riou (1900). Clinical significance of multidrug resistance in human cancers. Anticanc Res 1297-1302.

Bensalah, K., E. Leray, P. Fergelot, N. Rioux-Leclercq, J. Tostain, F. Guille and J. J. Patard (2006). "Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma." J Urol**175**(3 Pt 1): 859-863.

Bertini, R., M. Roscigno, M. Freschi, E. Strada, G. Petralia, A. Pasta, R. Matloob, F. Sozzi, L. Da Pozzo, R. Colombo, G. Guazzoni, C. Doglioni, F. Montorsi and P. Rigatti (2009). "Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases." J Urol**181**(5): 2027-2032.

Bischof, J. C., D. Smith, P. V. Pazhayannur, C. Manivel, J. Hulbert and K. P. Roberts (1997). "Cryosurgery of dunning AT-1 rat prostate tumor: thermal, biophysical, and viability response at the cellular and tissue level." Cryobiology**34**(1): 42-69.

Bissett, D., D. Kerr, J. Cassidy, P. Meredith, U. Traugott and S. Kaye (1991). "Phase I and pharmacokinetic study of D-verapamil and doxorubicin." British journal of cancer**64**(6): 1168.

Bjarnason, G. A., B. Khalil, J. M. Hudson, R. Williams, L. M. Milot, M. Atri, A. Kiss and P. N. Burns (2014). "Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature." Urol Oncol**32**(4): 480-487.

Blanco, A. I., B. S. Teh and R. J. Amato (2011). "Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer." Cancers (Basel)**3**(4): 4010-4023.

Blitzer, P. H. (1985). "Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis." Cancer**55**(7): 1468-1472.

Blom, J. H., H. van Poppel, J. M. Marechal, D. Jacqmin, F. H. Schroder, L. de Prijck and R. Sylvester (2009). "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**55**(1): 28-34.

Blom, J. H., H. van Poppel, J. M. Marechal, D. Jacqmin, R. Sylvester, F. H. Schroder and L. de Prijck (1999). "Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group." Eur Urol**36**(6): 570-575.

Boecke, A., A. C. Carstens, C. D. Neacsu, N. Baschuk, D. Haubert, H. Kashkar, O. Utermohlen, C. Pongratz and M. Kronke (2013). "TNF-receptor-1 adaptor protein FAN mediates TNF-induced B16 melanoma motility and invasion." Br J Cancer**109**(2): 422-432.

Bogdanovic, J. (2004). "Re: 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;46:331-5." Eur Urol**46**(4): 539-540.

Bolte, S. L., M. K. Ankem, T. D. Moon, S. P. Hedican, F. T. Lee, E. A. Sadowski and S. Y. Nakada (2006). "Magnetic resonance imaging findings after laparoscopic renal cryoablation." Urology**67**(3): 485-489.

Bonola Gallardo, I. F., M. E. Irigoyen Camacho, L. I. Vera Robles, A. Campero Celis and A. Hamdan Partida (2014). "Oxidative stress: the glutathione enzyme system and oral health." Ciencias Clínicas**15**: 2-8.

Boorjian, S. A., S. Sengupta and M. L. Blute (2007). "Renal cell carcinoma: vena caval involvement." BJU Int**99**(5 Pt B): 1239-1244.

Bos, P. D., X. H. Zhang, C. Nadal, W. Shu, R. R. Gomis, D. X. Nguyen, A. J. Minn, M. J. van de Vijver, W. L. Gerald, J. A. Foekens and J. Massague (2009). "Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain." Nature**459**(7249): 1005-1009.

Bourboulia, D. and W. G. Stetler-Stevenson (2010). "Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion." Semin Cancer Biol**20**(3): 161-168.

Bracarda, S., J. Bellmunt, B. Melichar, S. Negrier, E. Bajetta, A. Ravaud, V. Sneller and B. Escudier (2011). "Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-alpha2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial." BJU Int**107**(2): 214-219.

Bracarda, S., R. Iacovelli, L. Boni, M. Rizzo, L. Derosa, M. Rossi, L. Galli, G. Procopio, M. Sisani, F. Longo, M. Santoni, F. Morelli, G. Di Lorenzo, A. Altavilla, C. Porta, A. Camerini and B. Escudier (2015). "Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis." Ann Oncol**26**(10): 2107-2113.

Brennan, J. F., M. M. Stilmant, R. K. Babayan and M. B. Siroky (1991). "Acquired renal cystic disease: implications for the urologist." Br J Urol**67**(4): 342-348.

Brown, H. (2001). Healey JH. Metastatic cancer to the bone in Cancer: Principles and Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Bruno, J. J., 2nd, M. E. Snyder, R. J. Motzer and P. Russo (2006). "Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival." BJU Int**97**(5): 933-938.

Budía Alba, A., L. Gómez Pérez, V. Bango, J. Ruiz-Cerdá, A. Sempere, J. Queipo and J. Jiménez Cruz (2007). "Análisis de los factores pronósticos de progresión tumoral en el adenocarcinoma renal." Actas Urológicas Españolas**31**(8): 831-844.

Bui, M. H., D. Seligson, K. R. Han, A. J. Pantuck, F. J. Dorey, Y. Huang, S. Horvath, B. C. Leibovich, S. Chopra, S. Y. Liao, E. Stanbridge, M. I. Lerman, A. Palotie, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2003). "Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy." Clin Cancer Res**9**(2): 802-811.

Calabrese, C., H. Poppleton, M. Kocak, T. L. Hogg, C. Fuller, B. Hamner, E. Y. Oh, M. W. Gaber, D. Finklestein, M. Allen, A. Frank, I. T. Bayazitov, S. S. Zakharenko, A. Gajjar, A. Davidoff and R. J. Gilbertson (2007). "A perivascular niche for brain tumor stem cells." Cancer Cell**11**(1): 69-82.

Caldwell, J. C., N. Keshava and M. V. Evans (2008). "Difficulty of mode of action determination for trichloroethylene: An example of complex interactions of metabolites and other chemical exposures." Environ Mol Mutagen**49**(2): 142-154.

Calvo, F. A., C. V. Sole, R. Martinez-Monge, I. Azinovic, J. Aristu, J. Zudaire, J. L. Garcia-Sabrido and J. M. Berian (2013). "Intraoperative EBRT and resection for renal cell carcinoma : twenty-year outcomes." Strahlenther Onkol**189**(2): 129-136.

Campanacci, M. (1999). Malignant fibrohistiocytic tumors. Campanacci M, Bone and soft tissue tumors fo reword by Enneking WF, Springer-Verlag, Wien.

Campbell, S. C., V. Krishnamurthi, G. Chow, J. Hale, J. Myles and A. C. Novick (1998). "Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters." Urology**52**(1): 29-33; discussion 33-24.

Cancer-Treat-Rep (1979). 1727-1733.

Cancer, I. A. f. R. o. (2010). "Cancer incidence and mortality worldwide: IARC " **GLOBOCAN 2008CancerBase no. 10.**

Cano-Gauci, D. F. and J. R. Riorda (1987). "Action of calcium antagonists on multidrug resistant cells: specific cytotoxicity independent of increased cancer drug accumulation." Biochemical pharmacology**36**(13): 2115-2123.

Capitanio, U., V. Cloutier, L. Zini, H. Isbarn, C. Jeldres, S. F. Shariat, P. Perrotte, E. Antebi, J. J. Patard, F. Montorsi and P. I. Karakiewicz (2009). "A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study." BJU Int**103**(11): 1496-1500.

Cella, D., V. Grunwald, P. Nathan, J. Doan, H. Dastani, F. Taylor, B. Bennett, M. DeRosa, S. Berry, K. Broglio, E. Berghorn and R. J. Motzer (2016). "Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet Oncol**17**(7): 994-1003.

CET, A. "Consenso Mexicano de Manejo de Dolor por Cáncer."

Cindolo, L., A. de la Taille, G. Messina, L. Romis, C. C. Abbou, V. Altieri, A. Rodriguez and J. J. Patard (2003). "A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma." BJU Int**92**(9): 901-905.

Clark, J., Y.-J. Lu, S. K. Sidhar, C. Parker, S. Gill, D. Smedley, R. Hamoudi, W. M. Linehan, J. Shipley and C. S. Cooper (1997). "Fusion of splicing factor genes PSF and NonO (p54 nrb) to the TFE3 gene in papillary renal cell carcinoma." Oncogene**15**(18): 2233.

Coley, W. B. (1991). "The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893." Clin Orthop Relat Res(262): 3-11.

Colombo, J. R., Jr., G. P. Haber, J. E. Jelovsek, B. Lane, A. C. Novick and I. S. Gill (2008). "Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes." Urology**71**(6): 1149-1154.

Coppin, C., F. Porzolt, A. Awa, J. Kumpf, A. Coldman and T. Wilt (2005). "Immunotherapy for advanced renal cell cancer." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd001425.

Cordon-Cardo, C. and J. O'Brien (1991). "The multidrug resistance phenotype in human cancer." Important advances in oncology: 19-38.

Cossu-Rocca, P., J. N. Eble, B. Delahunt, S. Zhang, G. Martignoni, M. Brunelli and L. Cheng (2006). "Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma." Mod Pathol**19**(4): 488-493.

Cowan, K. H., G. Batist and A. Tulpule (1986). Similar biochemical changes associated with multidrug resistance in human breast cancer cells and carcinogen-induced resistance to xenobiotics in rats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **83**: 9328-9332.

Cozar, J., M. Tallada, E. Espejo and J. Vicente (2002). "Estado actual de la inmunoterapia en el cáncer renal diseminado." Rev Urol**2**: 62-72.

Crouzet, S., G. P. Haber, K. Kamoi, A. Berger, S. Brethauer, P. Gatmaitan, I. S. Gill and J. H. Kaouk (2008). "Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) renal cryoablation in a porcine model." BJU international**102**(11): 1715-1718.

Culp, S. H., N. M. Tannir, E. J. Abel, V. Margulis, P. Tamboli, S. F. Matin and C. G. Wood (2010). "Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy?" Cancer**116**(14): 3378-3388.

Cumberbatch, M. G., M. Rota, J. W. Catto and C. La Vecchia (2016). "The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks." Eur Urol**70**(3): 458-466.

Chabottaux, V. and A. Noel (2007). "Breast cancer progression: insights into multifaceted matrix metalloproteinases." Clin Exp Metastasis**24**(8): 647-656.

Chen, V. H., J. M. Mayes, J. F. Madden, A. J. Stein, V. Mouraviev and T. J. Polascik (2008). "The effect of cryoablation on the histologic interpretation of intraoperative biopsy of small clear cell renal carcinoma and renal oncocytoma." J Endourol**22**(8): 1617-1621.

Cheville, J. C., C. M. Lohse, H. Zincke, A. L. Weaver and M. L. Blute (2003). "Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma." Am J Surg Pathol**27**(5): 612-624.

Choi, M. Y., S. H. Jee, J. W. Sull and C. M. Nam (2005). "The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men." Kidney Int**67**(2): 647-652.

Chosy, S. G., S. Y. Nakada, F. T. Lee, Jr. and T. F. Warner (1998). "Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine." J Urol**159**(4): 1370-1374.

Choueiri, T., S. K. Pal, D. McDermott, S. Morrissey, K. Ferguson, J. Holland, W. Kaelin and J. Dutcher (2014). "A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer." Annals of Oncology**25**(8): 1603-1608.

Choueiri, T. K., B. Escudier, T. Powles, P. N. Mainwaring, B. I. Rini, F. Donskov, H. Hammers, T. E. Hutson, J. L. Lee, K. Peltola, B. J. Roth, G. A. Bjarnason, L. Geczi, B. Keam, P. Maroto, D. Y. Heng, M. Schmidinger, P. W. Kantoff, A. Borgman-Hagey, C. Hessel, C. Scheffold, G. M. Schwab, N. M. Tannir and R. J. Motzer (2015). "Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma." N Engl J Med**373**(19): 1814-1823.

Choueiri, T. K., J. A. Garcia, P. Elson, M. Khasawneh, S. Usman, A. R. Golshayan, R. C. Baz, L. Wood, B. I. Rini and R. M. Bukowski (2007). "Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy." Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**110**(3): 543-550.

Choueiri, T. K., S. Halabi, B. L. Sanford, O. Hahn, M. D. Michaelson, M. K. Walsh, D. R. Feldman, T. Olencki, J. Picus, E. J. Small, S. Dakhil, D. J. George and M. J. Morris (2017). "Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial." J Clin Oncol**35**(6): 591-597.

Chow, W.-H. and S. S. Devesa (2008). "Contemporary epidemiology of renal cell cancer." Cancer journal (Sudbury, Mass.)**14**(5): 288-301.

Chow, W. H., L. M. Dong and S. S. Devesa (2010). "Epidemiology and risk factors for kidney cancer." Nat Rev Urol**7**(5): 245-257.

Chow, W. H., G. Gridley, J. F. Fraumeni, Jr. and B. Jarvholm (2000). "Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men." N Engl J Med**343**(18): 1305-1311.

Chu, P. and D. A. Arber (2000). "Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms: frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma." American journal of clinical pathology**113**(3): 374-382.

Chuang, Y. C., A. T. Lin, K. K. Chen, Y. H. Chang, M. T. Chen and L. S. Chang (1997). "Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis." J Urol**158**(5): 1684-1687.

Dall'Oglio, M. F., M. A. Arap, A. A. Antunes, J. Cury, K. R. Leite and M. Srougi (2007). "Impact of clinicopathological parameters in patients treated for renal cell carcinoma." J Urol**177**(5): 1687-1691.

Dall'Oglio, M. F., L. A. Ribeiro-Filho, A. A. Antunes, A. Crippa, L. Nesrallah, P. D. Gonçalves, K. R. Leite and M. Srougi (2007). "Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma." The Journal of urology**178**(2): 425-428.

De Martino, M., T. Klatter, G. Schatzl, M. Remzi, M. Waldert, A. Haitel, I. Stancik, G. Kramer and M. Marberger (2010). "Renal cell carcinoma Fuhrman grade and histological subtype correlate with complete polymorphic deletion of glutathione S-transferase M1 gene." J Urol**183**(3): 878-883.

de Tecnologías Sanitarias, I. d. E. "Review of the indications of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with primary tumours and oligometastases."

Decock, J., W. Hendrickx, U. Vanleeuw, V. Van Belle, S. Van Huffel, M. R. Christiaens, S. Ye and R. Paridaens (2008). "Plasma MMP1 and MMP8 expression in breast cancer: protective role of MMP8 against lymph node metastasis." BMC Cancer**8**: 77.

Dejana, E., F. Orsenigo and M. G. Lampugnani (2008). "The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability." J Cell Sci**121**(Pt 13): 2115-2122.

Dekernion, J. B., K. P. Ramming and R. B. Smith (1978). "The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis." J Urol**120**(2): 148-152.

Delahunt, B., J. N. Eble, M. R. McCredie, P. B. Bethwaite, J. H. Stewart and A. M. Bilous (2001). "Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases." Hum Pathol**32**(6): 590-595.

Delahunt, B., J. M. Kittelson, M. R. McCredie, A. E. Reeve, J. H. Stewart and A. M. Bilous (2002). "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**94**(3): 658-664.

Delworth, M. G., L. L. Pisters, B. D. Fornage and A. C. von Eschenbach (1996). "Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma." J Urol**155**(1): 252-254; discussion 254-255.

Detection, G. F. K. R. (1979). Measurement John Wiley & Sons, Inc.

DF, M., M. RJ and M. Atkins (2016). Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. . American Society of Clinical Oncology.

Di Lorenzo, G., G. Carteni, R. Autorino, G. Bruni, M. Tudini, M. Rizzo, M. Aieta, A. Gonnella, P. Rescigno, S. Perdonà, G. Giannarini, S. Pignata, N. Longo, G. Palmieri, C. Imbimbo, M. De Laurentiis, V. Mirone, C. Ficorella and S. De Placido (2009). "Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer." J Clin Oncol**27**(27): 4469-4474.

Dromi, S. A., M. P. Walsh, S. Herby, B. Traugher, J. Xie, K. V. Sharma, K. P. Sekhar, A. Luk, D. J. Liewehr, M. R. Dreher, T. J. Fry and B. J. Wood (2009). "Radiofrequency

ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity." Radiology**251**(1): 58-66.

Du Bois, J. S., E. G. Trehu, J. W. Mier, L. Shapiro, M. Epstein, M. Klempner, C. Dinarello, K. Kappler, L. Ronayne, W. Rand and M. B. Atkins (1997). "Randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose interleukin-2 in combination with a soluble p75 tumor necrosis factor receptor immunoglobulin G chimera in patients with advanced melanoma and renal cell carcinoma." J Clin Oncol**15**(3): 1052-1062.

Duffy, A. M., D. J. Bouchier-Hayes and J. H. Harmey (2004). "Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF." VEGF and Cancer: 133-144.

Dupuy, D. E., T. DiPetrillo, S. Gandhi, N. Ready, T. Ng, W. Donat and W. W. Mayo-Smith (2006). "Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer." Chest**129**(3): 738-745.

Dvorak, H. F. (2005). "Angiogenesis: update 2005." J Thromb Haemost**3**(8): 1835-1842.

Eble, J. (2004). "World Health Organization classification of tumours." Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs**10**.

Eble, J. N. (1996). "Renal medullary carcinoma: a distinct entity emerges from the confusion of "collecting duct carcinoma"." Advances in Anatomic Pathology**3**(4): 233-238.

Egeblad, M. and Z. Werb (2002). "New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression." Nat Rev Cancer**2**(3): 161-174.

Egner, P. A., T. W. Kensler, J. G. Chen, S. J. Gange, J. D. Groopman and M. D. Friesen (2008). "Quantification of sulforaphane mercapturic acid pathway conjugates in human urine by high-performance liquid chromatography and isotope-dilution tandem mass spectrometry." Chem Res Toxicol**21**(10): 1991-1996.

Eichel, L., I. Y. Kim, C. Uribe, S. Khonsari, J. Basillote, E. Steward, J. Coad, J. Bischof, E. Rudie, S. Kluge, E. M. McDougall and R. V. Clayman (2005). "Third Prize: Comparison of radical nephrectomy, laparoscopic microwave thermotherapy, cryotherapy, and radiofrequency ablation for destruction of experimental VX-2 renal tumors in rabbits." J Endourol**19**(9): 1082-1087.

Eisen, T., S. Oudard, C. Szczylik, G. Gravis, H. Heinzer, R. Middleton, F. Cihon, S. Anderson, S. Shah, R. Bukowski and B. Escudier (2008). "Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial." J Natl Cancer Inst**100**(20): 1454-1463.

el-Deiry, W. S. (1997). "Role of oncogenes in resistance and killing by cancer therapeutic agents." Curr Opin Oncol**9**(1): 79-87.

Escudier, B., C. Szczylik, T. E. Hutson, T. Demkow, M. Staehler, F. Rolland, S. Negrier, N. Laferriere, U. J. Scheuring, D. Cella, S. Shah and R. M. Bukowski (2009). "Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**27**(8): 1280-1289.

Estebanez Zarranz, J., E. Artozki Morras, L. Aguirreazaldegui Garcia, I. Crespo Crespo, F. Bandres Iruetagoiena and J. P. Sanz Jaka (2009). "[Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma]." Actas Urol Esp**33**(1): 35-42.

Estrela, J. M., A. Ortega and E. Obrador (2006). "Glutathione in cancer biology and therapy." Critical reviews in clinical laboratory sciences**43**(2): 143-181.

Fan, X., S. A. Quezada, M. A. Sepulveda, P. Sharma and J. P. Allison (2014). "Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy." J Exp Med**211**(4): 715-725.

- Feldman, A. (1989). "A sketch of the technical history of radiology from 1896 to 1920." Radiographics9(6): 1113-1128.
- Ferda, J., M. Hora, O. Hes, E. Ferdova and B. Kreuzberg (2007). "Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography." Eur J Radiol62(2): 295-301.
- Ferlay, J., I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser and C. Mathers (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 GLOBOCAN 2012. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 2013.
- Ficarra, V., A. Galfano, G. Verhoest, S. Cavalleri, G. Martignoni, W. Artibani and J.-J. Patard (2007). "Prognostic factors and staging systems for renal cell carcinoma." European urology supplements6(10): 623-629.
- Ficarra, V., F. Guillè, L. Schips, A. de la Taille, T. P. Galetti, J. Tostain, L. Cindolo, G. Novara, R. Zigeuner and E. Bratti (2005). "Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma." Cancer104(10): 2116-2123.
- Ficarra, V., G. Martignoni, C. Lohse, G. Novara, M. Pea, S. Cavalleri and W. Artibani (2006). "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." The Journal of urology175(4): 1235-1239.
- Ficarra, V., T. Prayer-Galetti, G. Novara, E. Bratti, L. Zanolla, M. Dal Bianco, W. Artibani and F. Pagano (2004). "Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma." Urology63(2): 235-239; discussion 239-240.
- Ficarra, V., R. Righetti, S. Pilloni, A. D'Amico, N. Maffei, G. Novella, L. Zanolla, G. Malossini and G. Mobilio (2002). "Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases." Eur Urol41(2): 190-198.
- Ficarra, V., L. Schips, F. Guille, G. Li, A. De La Taille, T. Prayer Galetti, L. Cindolo, G. Novara, R. E. Zigeuner, E. Bratti, J. Tostain, V. Altieri, C. C. Abbou, W. Artibani and J. J. Patard (2005). "Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma." Cancer104(5): 968-974.
- Figlin, R., D. Seligson, H. Wu, G. Thomas, J. Leppert, T. O'Toole, G. Dukart, J. Gibbons, A. Beldegrun and A. Pantuck (2005). "Characterization of the mTOR pathway in renal cell carcinoma and its use in predicting patient selection for agents targeting this pathway." Journal of Clinical Oncology23(16_suppl): 4539-4539.
- Finney, R. (1973). "The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma--a clinical trial." Br J Urol45(3): 258-269.
- Fiori, E., A. De Cesare, G. Galati, M. Bononi, N. D'Andrea, A. Barbarosos, L. Izzo and A. Bolognese (2002). "Prognostic significance of primary-tumor extension, stage and grade of nuclear differentiation in patients with renal cell carcinoma." J Exp Clin Cancer Res21(2): 229-232.
- Flaherty, K. T., J. B. Manola, M. Pins, D. F. McDermott, M. B. Atkins, J. J. Dutcher, D. J. George, K. A. Margolin and R. S. DiPaola (2015). "BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804)." J Clin Oncol33(21): 2384-2391.
- Flanigan, R. (1987). "Role of surgery in metastatic renal cell carcinoma. ." Semin Urol Oncol7: 191.
- Flanigan, R. C., S. E. Salmon, B. A. Blumenstein, S. I. Bearman, V. Roy, P. C. McGrath, J. R. Caton Jr, N. Munshi and E. D. Crawford (2001). "Nephrectomy

followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer." New England Journal of Medicine**345**(23): 1655-1659.

Flanigan, R. C., S. E. Salmon, B. A. Blumenstein, S. I. Bearman, V. Roy, P. C. McGrath, J. R. Caton, Jr., N. Munshi and E. D. Crawford (2001). "Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer." N Engl J Med**345**(23): 1655-1659.

Flocks, R. and M. Kadesky (1958). "Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more." The Journal of urology**79**(2): 196-201.

Fojo, A. T., K. Ueda, D. J. Slamon, D. G. Poplack, M. M. Gottesman and I. Pastan (1987). "Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues." Proc Natl Acad Sci U S A**84**(1): 265-269.

Frank, I., M. L. Blute, J. C. Cheville, C. M. Lohse, A. L. Weaver and H. Zincke (2002). "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." The Journal of urology**168**(6): 2395-2400.

Frank, I., M. L. Blute, B. C. Leibovich, J. C. Cheville, C. M. Lohse and H. Zincke (2005). "Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort." J Urol**173**(6): 1889-1892.

Freilich, R. J., A. D. Seidman and L. M. Deangelis (1995). "Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel." Cancer**76**(2): 232-236.

Fritzsche, P. J. and C. Millar (1992). "Multimodality approach to staging renal cell carcinoma." Urol Radiol**14**(1): 3-7.

Fugitt, R. B., G. S. Wu and L. C. Martinelli (1973). "Synthesis and pharmacological screening of 1-chloro-3-(2-propynyloxy)-2-propanols and 2-((2-propynyloxy)methyl)oxiranes." J Pharm Sci**62**(11): 1894-1896.

Fuhrman, S. A., L. C. Lasky and C. Limas (1982). "Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma." The American journal of surgical pathology**6**(7): 655-663.

Fuhrman, S. A., L. C. Lasky and C. Limas (1982). "Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma." Am J Surg Pathol**6**(7): 655-663.

Fujii, Y., K. Saito, Y. Iimura, Y. Sakai, F. Koga, S. Kawakami, J. Kumagai and K. Kihara (2008). "External validation of the Mayo Clinic cancer specific survival score in a Japanese series of clear cell renal cell carcinoma." J Urol**180**(4): 1290-1295; discussion 1295-1296.

Fuller, B. G., I. D. Kaplan, J. Adler, R. S. Cox and M. A. Bagshaw (1992). "Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys**23**(2): 413-418.

Furge, K. A., K. A. Lucas, M. Takahashi, J. Sugimura, E. J. Kort, H. O. Kanayama, S. Kagawa, P. Hoekstra, J. Curry, X. J. Yang and B. T. Teh (2004). "Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles." Cancer Res**64**(12): 4117-4121.

Furge, K. A., M. H. Tan, K. Dykema, E. Kort, W. Stadler, X. Yao, M. Zhou and B. T. Teh (2007). "Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling." Oncogene**26**(9): 1346-1350.

Gago-Dominguez, M., J. E. Castelao, J. M. Yuan, R. K. Ross and M. C. Yu (2002). "Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States)." Cancer Causes Control**13**(3): 287-293.

GALÍ, F. R. Y. (1890). "Historia de la Urología Española."

Galle, P., J. F. Barquinero Estruch, M. Fernández Mateos, B. Gal Iglesias, A. I. Martín Velasco, A. Merchán Pérez, D. Monreal Redondo, L. Palau Beato and R. Paulin (2003). Biofísica: radiobiología-radiopatología, Masson.

Gallego, C. F. (2004). "Cálculo del tamaño de la muestra." Matronas profesión**5**(18): 5-13.

Garbayo, A. J., E. Villafranca, A. De Blas, A. Tejero, E. Eslava, A. Manterola, P. Romero and M. Martínez (2004). "[Metastatic bone disease. Diagnosis and treatment]." An Sist Sanit Navar**27 Suppl 3**: 137-153.

Gaspar, L., C. Scott, M. Rotman, S. Asbell, T. Phillips, T. Wasserman, W. G. McKenna and R. Byhardt (1997). "Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys**37**(4): 745-751.

Gelb, A. B., R. B. Shibuya, L. M. Weiss and L. J. Medeiros (1993). "Stage I renal cell carcinoma. A clinicopathologic study of 82 cases." Am J Surg Pathol**17**(3): 275-286.

Gerlach, J. H., D. R. Bell, C. Karakousis, H. K. Slocum, N. Kartner, Y. Rustum, V. Ling and R. Baker (1987). "P-glycoprotein in human sarcoma: evidence for multidrug resistance." Journal of Clinical Oncology**5**(9): 1452-1460.

Gerlach, J. H., J. A. Endicott, P. F. Juranka, G. Henderson, F. Sarangi, K. L. Deuchars and V. Ling (1986). "Homology between P-glycoprotein and a bacterial haemolysin transport protein suggests a model for multidrug resistance." Nature**324**(6096): 485.

Gervais, D. A., R. S. Arellano and P. R. Mueller (2005). "Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma." Eur Radiol**15**(5): 960-967.

Gervais, D. A., F. J. McGovern, R. S. Arellano, W. S. McDougal and P. R. Mueller (2003). "Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors." Radiology**226**(2): 417-424.

Gervais, D. A., F. J. McGovern, B. J. Wood, S. N. Goldberg, W. S. McDougal and P. R. Mueller (2000). "Radio-frequency ablation of renal cell carcinoma: early clinical experience." Radiology**217**(3): 665-672.

Gettman, M. T. and M. L. Blute (2002). "Update on pathologic staging of renal cell carcinoma." Urology**60**(2): 209-217.

Gettman, M. T. and M. L. Blute (2002). "Update on pathologic staging of renal cell carcinoma." Urology**60**(2): 209-217.

Gettman, M. T. and J. A. Cadeddu (2008). "Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) in urology: initial experience." Journal of endourology**22**(4): 783-788.

Gettman, M. T., Y. Lotan, T. S. Corwin, T. G. Smith, C. A. Napper, G. Lindberg and J. A. Cadeddu (2002). "Radiofrequency coagulation of renal parenchyma: comparison of effects of energy generators on treatment efficacy." J Endourol**16**(2): 83-88.

Giberti, C., F. Oneto, G. Martorana, S. Rovida and G. Carmignani (1997). "Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases." Eur Urol**31**(1): 40-48.

Gill, I. S., A. C. Novick, A. M. Meraney, R. N. Chen, M. G. Hobart, G. T. Sung, J. Hale, D. K. Schweizer and E. M. Remer (2000). "Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients." Urology**56**(5): 748-753.

Giménez Bachs, J. M., M. Donate Moreno, A. S. Salinas Sánchez, H. Pastor Navarro, P. Carrión López, J. M. Pastor Guzmán, L. Polo Ruíz, M. Martínez Martín, R. Ruíz Mondéjar and J. A. Virseda Rodríguez (2007). "Supervivencia en relación a los factores pronóstico en una serie de pacientes con carcinoma de células renales." Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)**60**(10): 1167-1174.

Godwin, A. K., A. Meister, P. J. O'Dwyer, C. S. Huang, T. C. Hamilton and M. E. Anderson (1992). "High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis." Proceedings of the National Academy of Sciences**89**(7): 3070-3074.

Goldberg, S. N., G. S. Gazelle, C. C. Compton, P. R. Mueller and K. K. Tanabe (2000). "Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation." Cancer**88**(11): 2452-2463.

Goldman, F. D., P. D. Dayton and C. J. Hanson (1989). "Renal cell carcinoma and osseous metastases. Case report and literature review." J Am Podiatr Med Assoc**79**(12): 618-625.

Goldstein, L. J., I. Pastan and M. M. Gottesman (1992). "Multidrug resistance in human cancer." Critical reviews in oncology/hematology**12**(3): 243-253.

Goldstein, N. S. (1997). "The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)." Cancer**80**(5): 977-980.

Goltzman, D. (1997). "Mechanisms of the development of osteoblastic metastases." Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**80**(S8): 1581-1587.

Gollob, J. A., K. G. Veenstra, R. A. Parker, J. W. Mier, D. F. McDermott, D. Clancy, L. Tutin, H. Koon and M. B. Atkins (2003). "Phase I trial of concurrent twice-weekly recombinant human interleukin-12 plus low-dose IL-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma." J Clin Oncol**21**(13): 2564-2573.

Goodman, A. I., M. Choudhury, J.-L. Da Silva, M. L. Schwartzman and N. G. Abraham (1997). "Overexpression of the heme oxygenase gene in renal cell carcinoma." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**214**(1): 54-75.

Gore, M. E., C. L. Griffin, B. Hancock, P. M. Patel, L. Pyle, M. Aitchison, N. James, R. T. Oliver, J. Mardiak, T. Hussain, R. Sylvester, M. K. Parmar, P. Royston and P. F. Mulders (2010). "Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial." Lancet**375**(9715): 641-648.

Gore, M. E., S. Hariharan, C. Porta, S. Bracarda, R. Hawkins, G. A. Bjarnason, S. Oudard, S. H. Lee, G. Carteni, A. Nieto, J. Yuan and C. Szczylik (2011). "Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases." Cancer**117**(3): 501-509.

Gospodarowicz, M. K., J. D. Brierley and C. Wittekind (2017). TNM classification of malignant tumours, John Wiley & Sons.

Gottesman, M. M. and I. Pastan (1988). "The multidrug transporter, a double-edged sword." Journal of Biological Chemistry**263**(25): 12163-12166.

Gottschalk, A. (2014). "Commentary on "A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma." Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. Division of Radiation Oncology and Cancer Imaging, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia.: BJU Int 2012;110(11 Pt B):E737-43.

doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11550.x. [Epub 2012 Oct 29]." Urol Oncol**32**(3): 374-375.

Grignon, D. J., A. G. Ayala, A. el-Naggar, K. I. Wishnow, J. Y. Ro, D. A. Swanson, D. McLemore, G. G. Giacco and V. F. Guinee (1989). "Renal cell carcinoma. A clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases." Cancer**64**(10): 2133-2140.

Guinan, P., R. Saffrin, D. Stuhldreher, W. Frank and M. Rubenstein (1995). "Renal cell carcinoma: comparison of the TNM and Robson stage groupings." J Surg Oncol**59**(3): 186-189.

Guinan, P., L. H. Sobin, F. Algaba, F. Badellino, S. Kameyama, G. MacLennan and A. Novick (1997). "TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)." Cancer**80**(5): 992-993.

Gupta, A., M. E. Allaf, L. R. Kavoussi, T. W. Jarrett, D. Y. Chan, L. M. Su and S. B. Solomon (2006). "Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience." J Urol**175**(2): 447-452; discussion 452-443.

Gupta, N. P., M. S. Ansari, A. Khaitan, M. S. Sivaramakrishna, A. K. Hemal, P. N. Dogra and A. Seth (2004). "Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins." Urol Int**72**(2): 129-134.

Haas, N. B., J. Manola, B. Ky, K. T. Flaherty, R. G. Uzzo, C. J. Kane, M. Jewett, L. Wood, C. G. Wood, M. B. Atkins, J. J. Dutcher, G. Wilding and R. S. DiPaola (2015). "Effects of Adjuvant Sorafenib and Sunitinib on Cardiac Function in Renal Cell Carcinoma Patients without Overt Metastases: Results from ASSURE, ECOG 2805." Clin Cancer Res**21**(18): 4048-4054.

Hallemeier, C. L., R. Choo, B. J. Davis, T. M. Pisansky, L. L. Gunderson, B. C. Leibovich and M. G. Haddock (2012). "Long-term outcomes after maximal surgical resection and intraoperative electron radiotherapy for locoregionally recurrent or locoregionally advanced primary renal cell carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys**82**(5): 1938-1943.

Hamada, H. and T. Tsuruo (1988). "Purification of the 170-to 180-kilodalton membrane glycoprotein associated with multidrug resistance. 170-to 180-kilodalton membrane glycoprotein is an ATPase." Journal of Biological Chemistry**263**(3): 1454-1458.

Hamilton, D. and J. Wu (2007). "Structure-based identification of novel classes of human γ -glutamylcysteine synthetase inhibitors active in deleting glutathione in tumor cells." Molecular pharmacology.

Han, K. R., M. H. Bui, A. J. Pantuck, D. G. Freitas, B. C. Leibovich, F. J. Dorey, A. Zisman, N. K. Janzen, H. Mukouyama, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2003). "TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion." J Urol**169**(3): 899-903; discussion 903-894.

Harmer, M. H. (1978). TNM classification of malignant tumours, The Union.

Health, U. D. o. and H. Services (2004). "The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General."

Hegarty, N. J., I. S. Gill, M. M. Desai, E. M. Remer, C. M. O'Malley and J. H. Kaouk (2006). "Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation." Urology**68**(1 Suppl): 7-13.

Heidenreich, A. and V. Ravary (2004). "Preoperative imaging in renal cell cancer." World J Urol**22**(5): 307-315.

Heng, D. Y., W. Xie, M. M. Regan, M. A. Warren, A. R. Golshayan, C. Sahi, B. J. Eigel, J. D. Ruether, T. Cheng and S. North (2009). "Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study." Journal of clinical oncology**27**(34): 5794-5799.

Hermanek, P., O. Scheibe, B. Spiessl and G. Wagner (1987). "TNM classification of malignant tumours: A new edition 1987." RoeFo-Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen und der Nuklearmedizin**146**(6): 732-733.

Hochwald, S. N., D. M. Rose, M. F. Brennan and M. E. Burt (1997). "Elevation of glutathione and related enzyme activities in high-grade and metastatic extremity soft tissue sarcoma." Annals of surgical oncology**4**(4): 303-309.

Hoeben, A., B. Landuyt, M. S. Highley, H. Wildiers, A. T. Van Oosterom and E. A. De Bruijn (2004). "Vascular endothelial growth factor and angiogenesis." Pharmacol Rev**56**(4): 549-580.

Hoffmann, N. E. and J. C. Bischof (2002). "The cryobiology of cryosurgical injury." Urology**60**(2 Suppl 1): 40-49.

Holash, J., P. C. Maisonpierre, D. Compton, P. Boland, C. R. Alexander, D. Zagzag, G. D. Yancopoulos and S. J. Wiegand (1999). "Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF." Science**284**(5422): 1994-1998.

HOLMGREN, A. (1981). Regulation of ribonucleotide reductase. Current topics in cellular regulation, Elsevier. **19**: 47-76.

Hollingsworth, J. M., D. C. Miller, S. Daignault and B. K. Hollenbeck (2007). "Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis." Cancer**109**(9): 1763-1768.

Hruby, G., A. Edelstein, J. Karpf, E. Durak, C. Phillips, D. Lehman and J. Landman (2008). "Risk factors associated with renal parenchymal fracture during laparoscopic cryoablation." BJU Int**102**(6): 723-726.

Hsu, T. H., M. E. Fidler and I. S. Gill (2000). "Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model." Urology**56**(5): 872-875.

Hua, H., M. Li, T. Luo, Y. Yin and Y. Jiang (2011). "Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm." Cell Mol Life Sci**68**(23): 3853-3868.

Huang, W., H. Shi, Q. Hou, Z. Mo and X. Xie (2015). "GSTM1 and GSTT1 polymorphisms contribute to renal cell carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis." Sci Rep**5**: 17971.

Huang, W. C., E. B. Elkin, A. S. Levey, T. L. Jang and P. Russo (2009). "Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?" J Urol**181**(1): 55-61; discussion 61-52.

Huang, W. C., A. S. Levey, A. M. Serio, M. Snyder, A. J. Vickers, G. V. Raj, P. T. Scardino and P. Russo (2006). "Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study." Lancet Oncol**7**(9): 735-740.

Hudes, G., M. Carducci, P. Tomczak, J. Dutcher, R. Figlin, A. Kapoor, E. Staroslawska, T. O'toole, S. Kong and L. Moore (2006). "A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR+ IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC)." Journal of Clinical Oncology**24**(18_suppl): LBA4-LBA4.

Humans, I. W. G. o. t. E. o. C. R. t., W. H. Organization and I. A. f. R. o. Cancer (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking, Iarc.

Hunt, J. D., O. L. van der Hel, G. P. McMillan, P. Boffetta and P. Brennan (2005). "Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies." Int J Cancer**114**(1): 101-108.

Hupertan, V., M. Roupret, J. F. Poisson, Y. Chretien, B. Dufour, N. Thiounn and A. Mejean (2006). "Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients." Cancer**107**(11): 2604-2608.

Hutson, T. E., S. Al-Shukri, V. P. Stus, O. N. Lipatov, Y. Shparyk, A. H. Bair, B. Rosbrook, G. I. Andrews and N. J. Vogelzang (2017). "Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial." Clin Genitourin Cancer**15**(1): 72-76.

Hutson, T. E., R. M. Bukowski, B. I. Rini, M. E. Gore, J. M. Larkin, R. A. Figlin, C. H. Barrios, B. Escudier, X. Lin, K. Fly, B. Martell, E. Matczak and R. J. Motzer (2014). "Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma." Br J Cancer**110**(5): 1125-1132.

Hutson, T. E., B. Escudier, E. Esteban, G. A. Bjarnason, H. Y. Lim, K. B. Pittman, P. Senico, A. Niethammer, D. R. Lu, S. Hariharan and R. J. Motzer (2014). "Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**32**(8): 760-767.

Hutson, T. E., R. A. Figlin, J. G. Kuhn and R. J. Motzer (2008). "Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies." Oncologist**13**(10): 1084-1096.

Hutson, T. E., V. Lesovoy, S. Al-Shukri, V. P. Stus, O. N. Lipatov, A. H. Bair, B. Rosbrook, C. Chen, S. Kim and N. J. Vogelzang (2013). "Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial." Lancet Oncol**14**(13): 1287-1294.

Ibid (1890). Sarcoma voluminoso de riñón. . Nefrectomía.

Ibíd (1901). "Resultados de la intervención quirúrgica de los tumores malignos de riñón." Rev Med y Cirug Prácticas: 352-355.

Igarashi, T., T. Tobe, H. O. Nakatsu, N. Suzuki, S. Murakami, M. Hamano, M. Maruoka, T. Nagayama, O. Matsuzaki and H. Ito (2001). "The impact of a 4 cm. cutoff point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy." J Urol**165**(4): 1103-1106.

Isbarn, H. and P. I. Karakiewicz (2009). "Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma." Curr Opin Urol**19**(3): 247-257.

Ishimura, T., I. Sakai, I. Hara, H. Eto and H. Miyake (2004). "Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery." Int J Urol**11**(5): 264-268.

Israel, G. M. and M. A. Bosniak (2008). "Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them." Radiographics**28**(5): 1325-1338.

Itano, N. B., M. L. Blute, B. Spotts and H. Zincke (2000). "Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy." The Journal of urology**164**(2): 322-325.

Jacobsen, J., K. Grankvist, T. Rasmuson and B. Ljungberg (2006). "Different isoform patterns for vascular endothelial growth factor between clear cell and papillary renal cell carcinoma." BJU Int**97**(5): 1102-1108.

Jain, R. K. (2005). "Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy." Science**307**(5706): 58-62.

Javidan, J., H. J. Stricker, P. Tamboli, M. B. Amin, J. O. Peabody, A. Deshpande, M. Menon and M. B. Amin (1999). "Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma." J Urol**162**(4): 1277-1281.

Jeldres, C., J. J. Patard, U. Capitanio, P. Perrotte, N. Suardi, M. Crepel, V. Ficarra, L. Cindolo, A. de La Taille, J. Tostain, C. Pfister, B. Albouy, M. Colombel, A. Mejean, H. Lang, D. Jacqmin, J. C. Bernhard, J. M. Ferriere, K. Bensalah and P. I. Karakiewicz (2009). "Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics." Urology**73**(6): 1300-1305.

Jiménez, B. (2003). "Mecanismo de inhibición de la angiogénesis tumoral por trombospondina-1."

Jiménez, E., L. Zurera, J. J. Espejo, M. Requena, P. Campos, L. Rodríguez de Tembleque and M. Canis (2011). "Ablación percutánea por radiofrecuencia de tumores renales en pacientes monorrenos." Archivos Españoles de Urología**64**(1).

Johansson, B. B. (1990). "The physiology of the blood-brain barrier." Adv Exp Med Biol**274**: 25-39.

Johnson, D. B., S. B. Solomon, L. M. Su, E. D. Matsumoto, L. R. Kavoussi, S. Y. Nakada, T. D. Moon, W. B. Shingleton and J. A. Cadeddu (2004). "Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review." J Urol**172**(3): 874-877.

Jones, J. S. and S. Campbell (2007). "Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and CIS)." Campbell-Walsh Urology**3**: 9.

Joseph, P. D. (2010). "Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology." Human genomics and proteomics: HGP**2010**.

Jozkowicz, A., H. Was and J. Dulak (2007). "Heme oxygenase-1 in tumors: is it a false friend?" Antioxidants & redox signaling**9**(12): 2099-2118.

Juranka, P. F., R. L. Zastawny and V. Ling (1989). "P-glycoprotein: multidrug-resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins." The FASEB Journal**3**(14): 2583-2592.

Kane, C. J., K. Mallin, J. Ritchey, M. R. Cooperberg and P. R. Carroll (2008). "Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base." Cancer**113**(1): 78-83.

Kaouk, J. H., M. Aron, J. C. Rewcastle and I. S. Gill (2006). "Cryotherapy: clinical end points and their experimental foundations." Urology**68**(1 Suppl): 38-44.

Karakiewicz, P. I., A. Briganti, F. K.-H. Chun, Q.-D. Trinh, P. Perrotte, V. Ficarra, L. Cindolo, A. De La Taille, J. Tostain and P. F. Mulders (2007). "Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram." Journal of clinical oncology**25**(11): 1316-1322.

Karami, S., E. L. Yanik, L. E. Moore, R. M. Pfeiffer, G. Copeland, L. Gonsalves, B. Y. Hernandez, C. F. Lynch, K. Pawlish and E. A. Engels (2016). "Risk of Renal Cell Carcinoma Among Kidney Transplant Recipients in the United States." Am J Transplant**16**(12): 3479-3489.

Kattan, M. W., V. Reuter, R. J. Motzer, J. Katz and P. Russo (2001). "A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma." J Urol**166**(1): 63-67.

Katz, J. B., A. J. Muller and G. C. Prendergast (2008). "Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape." Immunol Rev**222**: 206-221.

Kearney, P. M., M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton and J. He (2005). "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data." Lancet**365**(9455): 217-223.

Kim, H. L., A. S. Belldegrun, D. G. Freitas, M. H. Bui, K.-r. Han, F. J. Dorey and R. A. Figlin (2003). "Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis." The Journal of urology**170**(5): 1742-1746.

Kim, H. L., D. Seligson, X. Liu, N. Janzen, M. H. Bui, H. Yu, T. Shi, R. A. Figlin, S. Horvath and A. S. Belldegrun (2004). "Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma." Clin Cancer Res**10**(16): 5464-5471.

Kim, H. L., A. Zisman, K. R. Han, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2004). "Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?" J Urol**171**(2 Pt 1): 588-591.

Kinouchi, T., S. Saiki, N. Meguro, O. Maeda, M. Kuroda, M. Usami and T. Kotake (1999). "Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma." Cancer**85**(3): 689-695.

Kjaer, M., P. L. Frederiksen and S. A. Engelholm (1987). "Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group." Int J Radiat Oncol Biol Phys**13**(5): 665-672.

Klein, E. (1989). The multidrug resistance gene in renal cell carcinoma. Seminars in urology, Elsevier Inc.

Knight, S. R. and P. J. Morris (2011). "Steroid avoidance or withdrawal in renal transplantation." Transplantation**91**(5): e25; author reply e26-27.

Kobayashi, N., O. Matsuzaki, S. Shirai, I. Aoki, M. Yao and Y. Nagashima (2008). "Collecting duct carcinoma of the kidney: an immunohistochemical evaluation of the use of antibodies for differential diagnosis." Hum Pathol**39**(9): 1350-1359.

Kothari, G., F. Foroudi, S. Gill, N. M. Corcoran and S. Siva (2015). "Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review." Acta Oncol**54**(2): 148-157.

Kovacs, G., M. Akhtar, B. J. Beckwith, P. Bugert, C. S. Cooper, B. Delahunt, J. N. Eble, S. Fleming, B. Ljungberg, L. J. Medeiros, H. Moch, V. E. Reuter, E. Ritz, G. Roos, D. Schmidt, J. R. Srigley, S. Storkel, E. van den Berg and B. Zbar (1997). "The Heidelberg classification of renal cell tumours." J Pathol**183**(2): 131-133.

Krestin, G., W. Gross-Fengels and B. Marincek (1992). "The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma." Der Radiologe**32**(3): 121-126.

Kryczek, I., S. Wei, L. Zou, S. Altuwajjri, W. Szeliga, J. Kolls, A. Chang and W. Zou (2007). "Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment." J Immunol**178**(11): 6730-6733.

Küss, R. and W. Gregoire (1992). Histoire illustrée de l'Urologie. R. Dacosta. Paris.

Kutikov, A., L. K. Fossett, P. Ramchandani, J. E. Tomaszewski, E. S. Siegelman, M. P. Banner, K. N. Van Arsdalen, A. J. Wein and S. B. Malkowicz (2006). "Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging." Urology**68**(4): 737-740.

Laguna, M. P., P. Beemster, V. Kumar, H. C. Klingler, S. Wyler, C. Anderson, F. X. Keeley, A. Bachmann, J. Rioja, C. Mamoulakis, M. Marberger and J. J. de la Rosette (2009). "Perioperative morbidity of laparoscopic cryoablation of small renal masses with ultrathin probes: a European multicentre experience." Eur Urol**56**(2): 355-361.

Lam, J., J. Leppert, H. Yu, D. Seligson, J. Dong, S. Horvath, A. Pantuck, R. Figlin and A. Belldegrun (2005). "Expression of the vascular endothelial growth factor family in tumor dissemination and disease free survival in clear cell renal cell carcinoma." Journal of Clinical Oncology**23**(16_suppl): 4538-4538.

- Lam, J. S., O. Shvarts, J. T. Leppert, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2005). "Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy." J Urol**173**(6): 1853-1862.
- Lam, J. S., O. Shvarts, J. W. Said, A. J. Pantuck, D. B. Seligson, M. E. Aldridge, M. H. Bui, X. Liu, S. Horvath, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2005). "Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma." Cancer**103**(12): 2517-2525.
- Lambert, E. H., P. M. Pierorazio, A. Shabsigh, C. A. Olsson, M. C. Benson and J. M. McKiernan (2007). "Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus." Urology**69**(6): 1054-1058.
- Lancet (1999). "Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators." Lancet**353**(9146): 14-17.
- Landriscina, M., F. Maddalena, G. Laudiero and F. Esposito (2009). "Adaptation to oxidative stress, chemoresistance, and cell survival." Antioxidants & redox signaling**11**(11): 2701-2716.
- Lane, B. R. and M. W. Kattan (2005). "Predicting outcomes in renal cell carcinoma." Curr Opin Urol**15**(5): 289-297.
- Lang, H., V. Lindner, M. de Fromont, V. Molinie, H. Letourneux, N. Meyer, M. Martin and D. Jacqmin (2005). "Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up." Cancer**103**(3): 625-629.
- Lassman, A. B. and L. M. DeAngelis (2003). "Brain metastases." Neurol Clin**21**(1): 1-23, vii.
- Lau, W. K., J. C. Cheville, M. L. Blute, A. L. Weaver and H. Zincke (2002). "Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy." Urology**59**(4): 532-537.
- Lechpammer, M., M. B. Resnick, E. Sabo, E. Yakirevich, W. O. Greaves, K. T. Sciandra, R. Tavares, L. C. Noble, R. A. DeLellis and L. J. Wang (2008). "The diagnostic and prognostic utility of claudin expression in renal cell neoplasms." Mod Pathol**21**(11): 1320-1329.
- Lee, C. T., J. Katz, P. A. Fearn and P. Russo (2002). Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Elsevier.
- Lee, D. I., D. E. McGinnis, R. Feld and S. E. Strup (2003). "Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results." Urology**61**(1): 83-88.
- Lee, J. L., M. K. Kim, I. Park, J. H. Ahn, D. H. Lee, H. M. Ryoo, C. Song, B. Hong, J. H. Hong and H. Ahn (2015). "RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial." Ann Oncol**26**(11): 2300-2305.
- Lee, S. E., S. S. Byun, J. K. Oh, S. C. Lee, I. H. Chang, G. Choe and S. K. Hong (2006). "Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma." J Urol**176**(4 Pt 1): 1332-1337; discussion 1337-1338.
- Lefevre, M., J. Couturier, M. Sibony, C. Bazille, K. Boyer, P. Callard, A. Vieillefond and Y. Allory (2005). "Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases." Am J Surg Pathol**29**(12): 1576-1581.

Leibovich, B. C., M. Blute, J. C. Cheville, C. M. Lohse, A. L. Weaver and H. Zincke (2004). "Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy." *J Urol***171**(3): 1066-1070.

Leibovich, B. C., J. C. Cheville, C. M. Lohse, H. Zincke, I. Frank, E. D. Kwon, J. R. Merchan and M. L. Blute (2005). "A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials." *J Urol***174**(5): 1759-1763; discussion 1763.

Lesinski, G. B., M. Anghelina, J. Zimmerer, T. Bakalakos, B. Badgwell, R. Parihar, Y. Hu, B. Becknell, G. Abood, A. R. Chaudhury, C. Magro, J. Durbin and W. E. Carson, 3rd (2003). "The antitumor effects of IFN-alpha are abrogated in a STAT1-deficient mouse." *J Clin Invest***112**(2): 170-180.

Letelier, R. (2007). "La angiogénesis y el cáncer." *Medwave***7**(03).

Lewin, J. S., S. G. Nour, C. F. Connell, A. Sulman, J. L. Duerk, M. I. Resnick and J. R. Haaga (2004). "Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience." *Radiology***232**(3): 835-845.

Lewington, V. J., A. J. McEwan, D. M. Ackery, R. J. Bayly, D. H. Keeling, P. M. Macleod, A. T. Porter and M. A. Zivanovic (1991). "A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone." *Eur J Cancer***27**(8): 954-958.

Lewis, A. D., J. D. Hayes and C. R. Wolf (1988). Glutathione and glutathione-dependent enzymes in ovarian adenocarcinoma cell lines derived from a patient before and after the onset of drug resistance: intrinsic differences and cell cycle effects. *Carcinogenesis*. **9**: 1283-1287.

Li, M., M. A. Vuolo, K. M. Weidenheim and L. S. Minsky (2001). "Collecting-duct carcinoma of the kidney with prominent signet ring cell features." *Mod Pathol***14**(6): 623-628.

Li, Y., M. N. Corradetti, K. Inoki and K. L. Guan (2004). "TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway." *Trends Biochem Sci***29**(1): 32-38.

Lightfoot, N., M. Conlon, N. Kreiger, R. Bissett, M. Desai, P. Warde and H. M. Prichard (2000). "Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma." *Eur Urol***37**(5): 521-527.

Lindblad, P., W. H. Chow, J. Chan, A. Bergstrom, A. Wolk, G. Gridley, J. K. McLaughlin, O. Nyren and H. O. Adami (1999). "The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer." *Diabetologia***42**(1): 107-112.

Linehan, W. M., J. Vasselli, R. Srinivasan, M. M. Walther, M. Merino, P. Choyke, C. Vocke, L. Schmidt, J. S. Isaacs and G. Glenn (2004). "Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy." *Clinical Cancer Research***10**(18): 6282S-6289S.

Linehan, W. M., M. M. Walther and B. Zbar (2003). "The genetic basis of cancer of the kidney." *J Urol***170**(6 Pt 1): 2163-2172.

Liu, R., X. H. Wang, L. Liu and Q. Zhou (2012). "No association between the GSTM1 null genotype and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis." *Asian Pac J Cancer Prev***13**(7): 3109-3112.

LIZUAIN, M., D. LINERO, C. PICON and P. ANDREO (1997). "Determination of absorbed dose to water in electron beams with plane parallel chambers. Comparison

between IAEA TRS-381, TRS-277 and AAPM TG-39 recommendations." Medical & Biological Engineering & Computing**35**(2): 889.

Ljungberg, B., F. I. Alamdari, T. Rasmuson and G. Roos (1999). "Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy." BJU Int**84**(4): 405-411.

Ljungberg, B., F. I. Alamdari, R. Stenling and G. Roos (1999). "Prognostic significance of the Heidelberg classification of renal cell carcinoma." Eur Urol**36**(6): 565-569.

Ljungberg, B., K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M. Kuczyk, T. Lam and L. Marconi (2014). Renal cell carcinoma. 29th EAU Annual Congress, Stockholm [Internet].

Ljungberg, B., K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M. Kuczyk, T. Lam and L. Marconi (2015). "Renal cell carcinoma." Eur Assoc Urol.

Ljungberg, B., K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, R. Giles, M. Hora, M. Kuczyk, T. Lam, A. Merseburger and T. Powles (2016). "Renal Cell Carcinoma."

Ljungberg, B., S. C. Campbell, H. Y. Choi, D. Jacqmin, J. E. Lee, S. Weikert and L. A. Kiemeny (2011). "The epidemiology of renal cell carcinoma." Eur Urol**60**(4): 615-621.

Ljungberg, B., N. Cowan, D. Hanbury, M. Hora, M. Kuczyk, A. Merseburger, P. Mulders, J. Patard and I. Sinescu (2010). "Guía clínica sobre el carcinoma renal." European Association of Urology**15**.

Ljungberg, B. J., J. Jacobsen, S. H. Rudolfsson, G. Lindh, K. Grankvist and T. Rasmuson (2006). "Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma." BJU Int**98**(3): 661-667.

Lohse, C. M. and J. C. Cheville (2005). "A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma." Clin Lab Med**25**(2): 433-464.

López, J. I., A. Gaafar and L. Andrés (2009). "La médula renal normal y patológica." Revista Española de Patología**42**(4): 263-275.

López, J. I., A. Ugalde and M. Zhou (2008). "Carcinomas renales con células claras." Revista Española de Patología**41**(3): 169-182.

López Luque, A., J. Gómez Bermudo, J. Márquez López, M. Leva Vallejo, J. Regueiro López and M. J. Requena Tapia (2006). "Determinación del punto de corte del porcentaje de PSA libre para la selección de pacientes sometidos a primera biopsia de próstata." Actas Urológicas Españolas**30**(1): 13-17.

Lorenzo-Gómez, M. (2015). Sujetos participantes en la investigación. Garantías. Guía de buenas prácticas en investigación. C. d. I. d. C. A. U. d. Salamanca©. Salamanca, Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©. **1**: 41-53.

Lowry, P. S. and S. Y. Nakada (2003). "Renal cryotherapy: 2003 clinical status." Curr Opin Urol**13**(3): 193-197.

Lu, S. C. (1999). "Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies." The FASEB Journal**13**(10): 1169-1183.

LU, S. C. (1999). Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. The FASEB Journal, **10**: 1169–1183.

Lu, S. C. (2009). "Regulation of glutathione synthesis." Molecular aspects of medicine**30**(1-2): 42-59.

Lushchak, V. I. (2012). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. Journal of Amino Acids. **12**: 26.

Llanes, L., M. Luján and P. DE (1998). "L y cols.: Análisis epidemiológico del cáncer renal en una población española (1992-1998)." Actas Esp Urol Suplemento**22**(5): 103.

MacLennan, S., M. Imamura, M. C. Lapitan, M. I. Omar, T. B. Lam, A. M. Hilvano-Cabungcal, P. Royle, F. Stewart, G. MacLennan, S. J. MacLennan, S. E. Canfield, S. McClinton, T. R. Griffiths, B. Ljungberg and J. N'Dow (2012). "Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer." Eur Urol**61**(5): 972-993.

Madbouly, K., S. M. Al-Qahtani, Y. Ghazwani, S. Al-Shaibani and M. K. Mansi (2007). "Microvascular tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma." Urology**69**(4): 670-674.

Maganto Pavón, E. and C. Ramos (2000). "Introducción de la cirugía experimental en Urología." Hitos en la Historia de la Urología III. Pulso edic.

Maitland, M. L., K. E. Kasza, T. Karrison, K. Moshier, L. Sit, H. R. Black, S. D. Undevia, W. M. Stadler, W. J. Elliott and M. J. Ratain (2009). "Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment." Clin Cancer Res**15**(19): 6250-6257.

Maldonado, M. M., J. L. Rodicio and J. H. Acosta (1993). Tratado de nefrología, CAPITEL EDITORES.

Marescaux, J., B. Dallemagne, S. Perretta, A. Wattiez, D. Mutter and D. Coumaros (2007). "Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being." Arch Surg**142**(9): 823-826; discussion 826-827.

Margulis, V., M. McDonald, P. Tamboli, D. A. Swanson and C. G. Wood (2009). "Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma." J Urol**181**(5): 2044-2051.

Markesbery, W. R., W. H. Brooks, G. D. Gupta and A. B. Young (1978). "Treatment for patients with cerebral metastases." Arch Neurol**35**(11): 754-756.

Martignoni, G., M. Brunelli, S. Gobbo, A. Remo, V. Ficarra, P. Cossu-Rocca, M. Pea, M. Chilosi, F. Menestrina and L. Cheng (2007). "Role of molecular markers in diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma." Anal Quant Cytol Histol**29**(1): 41-49.

Martínez-Ezquerro, J. D. and L. A. Herrera (2006). "Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer." Cancerología**1**(1): 83-96.19.

Más y Soler, M. (1889). La nefrectomía en Valencia. Contribución al estudio de esta operación en España, . Congreso de las Ciencias Médicas de Barcelona. Barcelona.

Massard, C., J. Zonierek, M. Gross-Goupil, K. Fizazi, C. Szczylik and B. Escudier (2010). "Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib." Ann Oncol**21**(5): 1027-1031.

Master, V. A., A. R. Gottschalk, C. Kane and P. R. Carroll (2005). "Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy." J Urol**174**(2): 473-477; discussion 477.

Masters, J. R. (1990). "Biochemical basis of resistance to chemotherapy." Radiotherapy and Oncology**19**(4): 297-305.

Matin, S. F., K. Ahrar, J. A. Cadeddu, D. A. Gervais, F. J. McGovern, R. J. Zagoria, R. G. Uzzo, J. Haaga, M. I. Resnick, J. Kaouk and I. S. Gill (2006). "Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study." J Urol**176**(5): 1973-1977.

Matsumoto, E. D., D. B. Johnson, K. Ogan, C. Trimmer, A. Sagalowsky, V. Margulis and J. A. Cadeddu (2005). "Short-term efficacy of temperature-based radiofrequency ablation of small renal tumors." Urology**65**(5): 877-881.

Matsumoto, E. D., L. Watumull, D. B. Johnson, K. Ogan, G. D. Taylor, S. Josephs and J. A. Cadeddu (2004). "The radiographic evolution of radio frequency ablated renal tumors." J Urol**172**(1): 45-48.

Maxon, H. R., 3rd, L. E. Schroder, V. S. Hertzberg, S. R. Thomas, E. E. Englaro, R. Samaratinga, H. Smith, J. S. Moulton, C. C. Williams, G. J. Ehrhardt and et al. (1991). "Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo." J Nucl Med**32**(10): 1877-1881.

Maybody, M. and S. B. Solomon (2007). "Image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors." Tech Vasc Interv Radiol**10**(2): 140-148.

McAchrans, S. E., O. A. Lesani and M. I. Resnick (2005). "Radiofrequency ablation of renal tumors: past, present, and future." Urology**66**(5 Suppl): 15-22.

McDermott, D. F., C. G. Drake, M. Sznol, T. K. Choueiri, J. D. Powderly, D. C. Smith, J. R. Brahmer, R. D. Carvajal, H. J. Hammers, I. Puzanov, F. S. Hodi, H. M. Kluger, S. L. Topalian, D. M. Pardoll, J. M. Wigginton, G. D. Kollia, A. Gupta, D. McDonald, V. Sankar, J. A. Sosman and M. B. Atkins (2015). "Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab." J Clin Oncol**33**(18): 2013-2020.

McDermott, D. F., M. M. Regan, J. I. Clark, L. E. Flaherty, G. R. Weiss, T. F. Logan, J. M. Kirkwood, M. S. Gordon, J. A. Sosman, M. S. Ernstoff, C. P. Treter, W. J. Urba, J. W. Smith, K. A. Margolin, J. W. Mier, J. A. Gollob, J. P. Dutcher and M. B. Atkins (2005). "Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**23**(1): 133-141.

McDougal, W. S. (2007). "Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma." BJU Int**99**(5 Pt B): 1271-1272.

McEwan, A. J. (2000). "Use of radionuclides for the palliation of bone metastases." Semin Radiat Oncol**10**(2): 103-114.

McGovern, F. J., B. J. Wood, S. N. Goldberg and P. R. Mueller (1999). "Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes." J Urol**161**(2): 599-600.

McGregor, D. K., K. K. Khurana, C. Cao, C. C. Tsao, G. Ayala, B. Krishnan, J. Y. Ro, J. Lechago and L. D. Truong (2001). "Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'Renal Cell Carcinoma Marker'." Am J Surg Pathol**25**(12): 1485-1492.

McLellan, L. I. and C. R. Wolf (1999). "Glutathione and glutathione-dependent enzymes in cancer drug resistance." Drug Resistance Updates**2**(3): 153-164.

Medeiros, L. J., A. B. Gelb and L. M. Weiss (1988). "Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases." Cancer**61**(8): 1639-1651.

Medina López, R., C. Congregado Ruiz, P. Campoy Martínez, A. Morales López, E. Sánchez Gómez and J. Del Pobil Moreno (2001). "Cáncer renal: análisis descriptivo de una serie de 267 casos intervenidos." Arch Esp Urol**54**(423): 8.

Mehta, M. P., M. N. Tsao, T. J. Whelan, D. E. Morris, J. A. Hayman, J. C. Flickinger, M. Mills, C. L. Rogers and L. Souhami (2005). "The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys**63**(1): 37-46.

Meister, A. (1988). "On the discovery of glutathione," . Trends in Biochemical Sciences**13**: 185-188.

Meister, A. (1995). "[1] Glutathione metabolism." Methods in enzymology**251**: 3-7.

Mejean, A., S. Oudard and N. Thiounn (2003). "Prognostic factors of renal cell carcinoma." The Journal of urology**169**(3): 821-827.

Mekhail, T. M., R. M. Abou-Jawde, G. Boumerhi, S. Malhi, L. Wood, P. Elson and R. Bukowski (2005). "Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**23**(4): 832-841.

Messina, J. and D. Lawrence (1989). "Cell cycle progression of glutathione-depleted human peripheral blood mononuclear cells is inhibited at S phase." The Journal of Immunology**143**(6): 1974-1981.

Mian Naushad, A. (1997). Renal Cell Carcinom.

Mickisch, G., A. Garin, H. Van Poppel, L. de Prijck and R. Sylvester (2001). "Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial." The Lancet**358**(9286): 966-970.

Mickisch, G. H., K. Roehrich, J. Koessig, S. Forster, R. K. Tschada and P. M. Alken (1990). "Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma." The Journal of urology**144**(3): 755-759.

Mier, J. W., G. Vachino, M. S. Klempner, F. R. Aronson, R. Noring, S. Smith, E. P. Brandon, W. Laird and M. B. Atkins (1990). "Inhibition of interleukin-2-induced tumor necrosis factor release by dexamethasone: prevention of an acquired neutrophil chemotaxis defect and differential suppression of interleukin-2-associated side effects." Blood**76**(10): 1933-1940.

Miguel, R. (2000). "Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?" Cancer Control**7**(2): 149-156.

Minasian, L. M., R. J. Motzer, L. Gluck, M. Mazumdar, V. Vlamis and S. E. Krown (1993). "Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up." J Clin Oncol**11**(7): 1368-1375.

Mittal, B. V. and A. K. Singh (2010). "Hypertension in the developing world: challenges and opportunities." Am J Kidney Dis**55**(3): 590-598.

Mitterberger, M., A. Pelzer, D. Colleselli, G. Bartsch, H. Strasser, L. Pallwein, F. Aigner, J. Gradl and F. Frauscher (2007). "Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions." Eur J Radiol**64**(2): 231-238.

Moch, H., W. Artibani, B. Delahunt, V. Ficarra, R. Knuechel, F. Montorsi, J. J. Patard, C. G. Stief, T. Sulser and P. J. Wild (2009). "Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma." Eur Urol**56**(4): 636-643.

Moch, H., T. Gasser, M. B. Amin, J. Torhorst, G. Sauter and M. J. Mihatsch (2000). "Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors." Cancer**89**(3): 604-614.

Moinzadeh, A. and J. A. Libertino (2004). "Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?" J Urol**171**(2 Pt 1): 598-601.

Montero Luis, A. and M. A. Rubio Rodríguez (2013). Manual práctico de oncología radioterápico.

Morrison, P. R., S. G. Silverman, K. Tuncali and S. Tatli (2008). "MRI-guided cryotherapy." J Magn Reson Imaging**27**(2): 410-420.

Morrow, C. S. and K. H. Cowan (1990). Multidrug resistance associated with altered topoisomerase II activity—topoisomerases II as targets for rational drug design, Oxford University Press.

Motzer, R. J., J. Bacik, B. A. Murphy, P. Russo and M. Mazumdar (2002). "Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma." J Clin Oncol**20**(1): 289-296.

Motzer, R. J., J. Bacik, L. H. Schwartz, V. Reuter, P. Russo, S. Marion and M. Mazumdar (2004). "Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**22**(3): 454-463.

Motzer, R. J., C. H. Barrios, T. M. Kim, S. Falcon, T. Cosgriff, W. G. Harker, V. Srimuninnimit, K. Pittman, R. Sabbatini, S. Y. Rha, T. W. Flaig, R. Page, S. Bavbek, J. T. Beck, P. Patel, F. Y. Cheung, S. Yadav, E. M. Schiff, X. Wang, J. Niolat, D. Sellami, O. Anak and J. J. Knox (2014). "Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**32**(25): 2765-2772.

Motzer, R. J., R. M. Bukowski, R. A. Figlin, T. E. Hutson, M. D. Michaelson, S. T. Kim, C. M. Baum and M. W. Kattan (2008). "Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma." Cancer**113**(7): 1552-1558.

Motzer, R. J., B. Escudier, D. F. McDermott, S. George, H. J. Hammers, S. Srinivas, S. S. Tykodi, J. A. Sosman, G. Procopio and E. R. Plimack (2015). "Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma." New England Journal of Medicine**373**(19): 1803-1813.

Motzer, R. J., B. Escudier, S. Oudard, T. E. Hutson, C. Porta, S. Bracarda, V. Grunwald, J. A. Thompson, R. A. Figlin, N. Hollaender, A. Kay and A. Ravaud (2010). "Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors." Cancer**116**(18): 4256-4265.

Motzer, R. J., B. Escudier, S. Oudard, T. E. Hutson, C. Porta, S. Bracarda, V. Grunwald, J. A. Thompson, R. A. Figlin, N. Hollaender, G. Urbanowitz, W. J. Berg, A. Kay, D. Lebwohl and A. Ravaud (2008). "Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial." Lancet**372**(9637): 449-456.

Motzer, R. J., B. Escudier, P. Tomczak, T. E. Hutson, M. D. Michaelson, S. Negrier, S. Oudard, M. E. Gore, J. Tarazi, S. Hariharan, C. Chen, B. Rosbrook, S. Kim and B. I. Rini (2013). "Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial." Lancet Oncol**14**(6): 552-562.

Motzer, R. J., T. E. Hutson, D. Cella, J. Reeves, R. Hawkins, J. Guo, P. Nathan, M. Staehler, P. de Souza, J. R. Merchan, E. Boleti, K. Fife, J. Jin, R. Jones, H. Uemura, U. De Giorgi, U. Harmenberg, J. Wang, C. N. Sternberg, K. Deen, L. McCann, M. D. Hackshaw, R. Crescenzo, L. N. Pandite and T. K. Choueiri (2013). "Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma." N Engl J Med**369**(8): 722-731.

Motzer, R. J., T. E. Hutson, H. Glen, M. D. Michaelson, A. Molina, T. Eisen, J. Jassem, J. Zolnieriek, J. P. Maroto, B. Mellado, B. Melichar, J. Tomasek, A. Kremer, H. J. Kim, K. Wood, C. Dutcus and J. Larkin (2015). "Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial." Lancet Oncol**16**(15): 1473-1482.

Motzer, R. J., T. E. Hutson, L. McCann, K. Deen and T. K. Choueiri (2014). "Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib." N Engl J Med**370**(18): 1769-1770.

Motzer, R. J., T. E. Hutson, P. Tomczak, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, S. Oudard, S. Negrier, C. Szczylik, R. Pili, G. A. Bjarnason, X. Garcia-del-Muro, J. A.

Sosman, E. Solska, G. Wilding, J. A. Thompson, S. T. Kim, I. Chen, X. Huang and R. A. Figlin (2009). "Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**27**(22): 3584-3590.

Motzer, R. J., T. E. Hutson, P. Tomczak, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, O. Rixe, S. Oudard, S. Negrier, C. Szczylik, S. T. Kim, I. Chen, P. W. Bycott, C. M. Baum and R. A. Figlin (2007). "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." N Engl J Med**356**(2): 115-124.

Motzer, R. J., M. Mazumdar, J. Bacik, W. Berg, A. Amsterdam and J. Ferrara (1999). "Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma." J Clin Oncol**17**(8): 2530-2540.

Motzer, R. J., A. Rakhit, L. H. Schwartz, T. Olencki, T. M. Malone, K. Sandstrom, R. Nadeau, H. Parmar and R. Bukowski (1998). "Phase I trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 in patients with advanced renal cell carcinoma." Clin Cancer Res**4**(5): 1183-1191.

Moyad, M. A. (2001). "Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer." Semin Urol Oncol**19**(4): 280-293.

National-Radiotherapy-Implementation-Group-Report (2010). Stereotactic body radiotherapy: . Clinical Review of the Evidence for SBRT. London.

Nayak, L., E. Q. Lee and P. Y. Wen (2012). "Epidemiology of brain metastases." Current oncology reports**14**(1): 48-54.

Negrier, S., B. Escudier, C. Lasset, J. Y. Douillard, J. Savary, C. Chevreau, A. Ravaud, A. Mercatello, J. Peny, M. Mousseau, T. Philip and T. Tursz (1998). "Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie." N Engl J Med**338**(18): 1272-1278.

Negrier, S., F. Gomez, J.-Y. Douillard, A. Ravaud, C. Chevreau, M. Buclon, D. Perol, C. Lasset and B. Escudier (2005). "Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie." World journal of urology**23**(3): 161-165.

Nelson, W. J. (2008). "Regulation of cell-cell adhesion by the cadherin-catenin complex." Biochem Soc Trans**36**(Pt 2): 149-155.

Neuhouser, M. L., S. Wassertheil-Smoller, C. Thomson, A. Aragaki, G. L. Anderson, J. E. Manson, R. E. Patterson, T. E. Rohan, L. van Horn, J. M. Shikany, A. Thomas, A. LaCroix and R. L. Prentice (2009). "Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts." Arch Intern Med**169**(3): 294-304.

Novara, G., G. Martignoni, W. Artibani and V. Ficarra (2007). "Grading systems in renal cell carcinoma." J Urol**177**(2): 430-436.

Novick, A. C. (2002). "Renal tumors." Campbell's urology**75**: 2685-2705.

NOVICK, A. C., S. C. CAMPBELL, R. A. Walsh PC, V. DE and W. AJ (2003). Renal Tumors. Campbell's Urology. Pennsylvania, Saunders Company Philadelphia 2672-2731.

Nowis, D., M. Legat, T. Grzela, J. Niderla, E. Wilczek, G. Wilczynski, E. Głodkowska, P. Mrowka, T. Issat and J. Dulak (2006). "Heme oxygenase-1 protects tumor cells against photodynamic therapy-mediated cytotoxicity." Oncogene**25**(24): 3365.

O'brien, M. and K. Tew (1996). "Glutathione and related enzymes in multidrug resistance." European journal of cancer**32**(6): 967-978.

O'Dwyer, P. J., T. C. Hamilton, F. P. LaCreta, J. M. Gallo, D. Kilpatrick, T. Halbherr, J. Brennan, M. A. Bookman, J. Hoffman and R. C. Young (1996). "Phase I trial of buthionine sulfoximine in combination with melphalan in patients with cancer." Journal of clinical oncology**14**(1): 249-256.

O'Keefe, S. C., F. F. Marshall, M. M. Issa, M. P. Harmon and J. A. Petros (2002). "Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy." J Urol**168**(4 Pt 1): 1378-1380.

O'Malley, R. L., G. Godoy, J. A. Kanofsky and S. S. Taneja (2009). "The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review." J Urol**181**(5): 2009-2017.

Olweny, E. O., S. L. Best, C. R. Tracy and J. A. Cadeddu (2012). "New technology and applied research: what the future holds for LESS and NOTES." Arch Esp Urol**65**(3): 434-443.

OMS (2002). " Palliation of bone pain in cancer." Facts and controversies report**15**: 4-6.

Ono, K. and J. Han (2000). "The p38 signal transduction pathway activation and function." Cellular signalling**12**(1): 1-13.

Ortiz Gorraiz, M., F. Vicente Prados, J. Rosales Leal, B. Honrubia Vílchez, A. Martínez Morcillo, J. Cózar Olmo, E. Espejo Maldonado and M. Tallada Buñuel (2005). "Valoración de factores pronósticos de la supervivencia en una serie de 202 pacientes intervenidos por carcinoma de células renales." Actas Urológicas Españolas**29**(2): 179-189.

Ott, O. J., C. Rödel, M. Gramatzki, G. Niedobitek, R. Sauer and G. G. Grabenbauer (2003). "Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma." Strahlentherapie und Onkologie**179**(10): 694-701.

Paek, S. H., P. B. Audu, M. R. Sperling, J. Cho and D. W. Andrews (2005). "Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques." Neurosurgery**56**(5): 1021-1034; discussion 1021-1034.

Pallardy, G., M. Pallardy and A. Wackenheim (1989). Historia Ilustrada de la Radiología. Paris.

Pantuck, A. J., A. Zisman and A. S. Belldgrun (2001). "The changing natural history of renal cell carcinoma." The Journal of urology**166**(5): 1611-1623.

Pantuck, A. J., A. Zisman, F. Dorey, D. H. Chao, K. R. Han, J. Said, B. Gitlitz, A. S. Belldgrun and R. A. Figlin (2003). "Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy." Cancer**97**(12): 2995-3002.

Papagelopoulos, P. (2003). "Tratamiento no quirúrgico de metástasis óseas por carcinoma. Tumores osteomusculares." Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Barcelona, España: Medicina, STM Editores: 363-368.

Park, J. W., M. K. Jo and H. M. Lee (2009). "Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma." BJU Int**103**(5): 615-619.

Park, S., J. A. Cadeddu and W. B. Shingleton (2007). "Oncologic outcomes for ablative therapy of kidney cancer." Curr Urol Rep**8**(1): 31-37.

Park, W. H. and T. Eisen (2007). "Prognostic factors in renal cell cancer." BJU Int**99**(5 Pt B): 1277-1281.

Parkin, D. M., J. Ferlay, M. P. Curado, F. Bray, B. Edwards, H. R. Shin and D. Forman (2010). "Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX." Int J Cancer**127**(12): 2918-2927.

Pascual Piedrola, J. I., V. Grasa Lanau, J. Aldave Villanueva, J. L. Arrondo Arrondo, J. A. Cuesta Alcala, M. Ponz Gonzalez, S. Napal Lecumberri, A. Solchaga Martinez and A. Ipiens Aznar (2004). "[Initial experience with radiofrequency percutaneous ablation of renal tumors]." Arch Esp Urol**57**(10): 1113-1119.

Patard, J.-J., H. L. Kim, J. S. Lam, F. J. Dorey, A. J. Pantuck, A. Zisman, V. Ficarra, K.-R. Han, L. Cindolo and A. De La Taille (2004). "Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study." Journal of clinical oncology**22**(16): 3316-3322.

Patard, J.-J., E. Leray, A. Rodriguez, N. Rioux-Leclercq, F. Guillé and B. Lobel (2003). "Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma." European urology**44**(2): 226-232.

Patard, J. J., E. Leray, N. Rioux-Leclercq, L. Cindolo, V. Ficarra, A. Zisman, A. De La Taille, J. Tostain, W. Artibani, C. C. Abbou, B. Lobel, F. Guille, D. K. Chopin, P. F. Mulders, C. G. Wood, D. A. Swanson, R. A. Figlin, A. S. Belldegrun and A. J. Pantuck (2005). "Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience." J Clin Oncol**23**(12): 2763-2771.

Patard, J. J., O. Shvarts, J. S. Lam, A. J. Pantuck, H. L. Kim, V. Ficarra, L. Cindolo, K. R. Han, A. De La Taille, J. Tostain, W. Artibani, C. C. Abbou, B. Lobel, D. K. Chopin, R. A. Figlin, P. F. Mulders and A. S. Belldegrun (2004). "Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience." J Urol**171**(6 Pt 1): 2181-2185, quiz 2435.

Patel, A., J. N. McKnight, P. Genzor and G. D. Bowman (2011). "Identification of residues in chromodomain helicase DNA-binding protein 1 (Chd1) required for coupling ATP hydrolysis to nucleosome sliding." J Biol Chem**286**(51): 43984-43993.

Patil, S., R. Figlin, T. Hutson, M. Michaelson, S. Negrier, S. Kim, X. Huang and R. Motzer (2009). "Prognostic factors for overall survival with sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)." Journal of Clinical Oncology**27**(15_suppl): 5042-5042.

Patil, S., R. A. Figlin, T. E. Hutson, M. D. Michaelson, S. Negrier, S. T. Kim, X. Huang and R. J. Motzer (2011). "Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma." Ann Oncol**22**(2): 295-300.

Payne, R. (1997). "Mechanisms and management of bone pain." Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**80**(S8): 1608-1613.

Pereira, P. L., J. Trubenbach, M. Schenk, J. Subke, S. Kroeber, I. Schaefer, C. T. Remy, D. Schmidt, J. Brieger and C. D. Claussen (2004). "Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers." Radiology**232**(2): 482-490.

Pérez Albacete, M., J. Tornero Ruiz and P. López Cubillana (2008). "Desarrollo de la nefrectomía durante el siglo XIX y su introducción en España." Actas Urológicas Españolas**32**(2): 172-178.

Permpongkosol, S., D. Y. Chan, R. E. Link, M. Sroka, M. Allaf, I. Varkarakis, G. Lima, T. W. Jarrett and L. R. Kavoussi (2005). "Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy." J Urol**174**(4 Pt 1): 1222-1225.

Pettersson, A., A. Sabirsh, J. Bristulf, K. Kidd-Ljunggren, B. Ljungberg, C. Owman and U. Karlsson (2005). "Pro- and anti-inflammatory substances modulate expression of the leukotriene B4 receptor, BLT1, in human monocytes." J Leukoc Biol**77**(6): 1018-1025.

Pettus, J. A., T. L. Jang, R. H. Thompson, O. Yossepowitch, M. Kagiwada and P. Russo (2008). Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier.

Phillips, E. and E. M. Messing (1993). "Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma." Urology**41**(1): 9-15.

Pischon, T., P. H. Lahmann, H. Boeing, A. Tjonneland, J. Halkjaer, K. Overvad, K. Klipstein-Grobusch, J. Linseisen, N. Becker, A. Trichopoulou, V. Benetou, D. Trichopoulos, S. Sieri, D. Palli, R. Tumino, P. Vineis, S. Panico, E. Monninkhof, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, F. L. Buchner, B. Ljungberg, G. Hallmans, G. Berglund, C. A. Gonzalez, M. Dorronsoro, A. B. Gurrea, C. Navarro, C. Martinez, J. R. Quiros, A. Roddam, N. Allen, S. Bingham, K. T. Khaw, R. Kaaks, T. Norat, N. Slimani and E. Riboli (2006). "Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)." Int J Cancer**118**(3): 728-738.

Polascik, T. J., D. G. Bostwick and P. Cairns (2002). "Molecular genetics and histopathologic features of adult distal nephron tumors." Urology**60**(6): 941-946.

Ponce, C. G. and M. J. M. Garrido "Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia."

Poon, S. A., J. R. Gonzalez, M. C. Benson and J. M. McKiernan (2009). "Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma." BJU Int**103**(12): 1622-1625.

Porter, L., H. Burris, S. Jones, S. Calvert, V. Papadimitrakopoulou, K. Hazell, N. Shand, D. Lebwohl, J. Baselga and I. Judson (2006). "Summary of results in patients with metastatic renal cell cancer (RCC) from phase I studies of RAD001 (everolimus)." Journal of Clinical Oncology**24**(18_suppl): 14599-14599.

Portis, A. J., Y. Yan, J. Landman, C. Chen, P. H. Barrett, D. D. Fentie, Y. Ono, E. M. McDougall and R. V. Clayman (2002). "Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy." J Urol**167**(3): 1257-1262.

Posner, J. B. and N. L. Chernik (1978). "Intracranial metastases from systemic cancer." Adv Neurol**19**: 579-592.

Powles, T., I. Kayani, C. Blank, S. Chowdhury, S. Horenblas, J. Peters, J. Shamash, N. Sarwar, K. Boletti, A. Sadev, T. O'Brien, D. Berney, L. Beltran, J. Haanen and A. Bex (2011). "The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer." Ann Oncol**22**(5): 1041-1047.

Proost, P., S. Struyf, J. Van Damme, P. Fiten, E. Ugarte-Berzal and G. Opdenakker (2017). "Chemokine isoforms and processing in inflammation and immunity." J Autoimmun**85**: 45-57.

Putra, L. G. J., T. X. Minor, D. M. Bolton, S. Appu, C. R. Dowling and G. J. Neerhut (2009). "Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging." Urology**74**(3): 535-539.

Quesada, J. R., A. Rios, D. Swanson, P. Trown and J. U. Gutterman (1985). "Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma." J Clin Oncol**3**(11): 1522-1528.

Ramani, A. P., M. M. Desai, A. P. Steinberg, C. S. Ng, S. C. Abreu, J. H. Kaouk, A. Finelli, A. C. Novick and I. S. Gill (2005). "Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases." J Urol**173**(1): 42-47.

Rassweiler, J. and T. Frede (2002). "Robotics, telesurgery and telementoring--their position in modern urological laparoscopy." Arch Esp Urol**55**(6): 610-628.

Rassweiler, J., T. Frede, O. Seemann, C. Stock and L. Sentker (2001). "Telesurgical laparoscopic radical prostatectomy. Initial experience." *Eur Urol***40**(1): 75-83.

Reeves, G. K., K. Pirie, V. Beral, J. Green, E. Spencer and D. Bull (2007). "Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study." *Bmj***335**(7630): 1134.

Rehman, J., J. Landman, D. Lee, R. Venkatesh, D. G. Bostwick, C. Sundaram and R. V. Clayman (2004). "Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature." *J Endourol***18**(1): 83-104.

Reichardt, L. F. and K. J. Tomaselli (1991). "Extracellular matrix molecules and their receptors: functions in neural development." *Annu Rev Neurosci***14**: 531-570.

Remer, E. M., E. J. Weinberg, A. Oto, C. M. O'Malley and I. S. Gill (2000). "MR imaging of the kidneys after laparoscopic cryoablation." *AJR Am J Roentgenol***174**(3): 635-640.

Remzi, M., M. Ozsoy, H. C. Klingler, M. Susani, M. Waldert, C. Seitz, J. Schmidbauer and M. Marberger (2006). "Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter." *J Urol***176**(3): 896-899.

Rewcastle, J. C., G. A. Sandison, J. C. Saliken, B. J. Donnelly and J. G. McKinnon (1999). "Considerations during clinical operation of two commercially available cryomachines." *J Surg Oncol***71**(2): 106-111.

Ries, L., M. Eisner, C. Kosary, B. Hankey, B. Miller, L. Clegg and B. Edwards (2000). "SEER cancer statistics review, 1973-1999, National Cancer Institute." *Bethesda, Md.*

Rini, B. I., S. C. Campbell and B. Escudier (2009). "Renal cell carcinoma." *Lancet***373**(9669): 1119-1132.

Rini, B. I., B. Escudier, P. Tomczak, A. Kaprin, C. Szczylik, T. E. Hutson, M. D. Michaelson, V. A. Gorbunova, M. E. Gore, I. G. Rusakov, S. Negrier, Y. C. Ou, D. Castellano, H. Y. Lim, H. Uemura, J. Tarazi, D. Cella, C. Chen, B. Rosbrook, S. Kim and R. J. Motzer (2011). "Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial." *Lancet***378**(9807): 1931-1939.

Rini, B. I., S. Halabi, J. E. Rosenberg, W. M. Stadler, D. A. Vaena, L. Archer, J. N. Atkins, J. Picus, P. Czaykowski, J. Dutcher and E. J. Small (2010). "Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206." *J Clin Oncol***28**(13): 2137-2143.

Rini, B. I., G. Wilding, G. Hudes, W. M. Stadler, S. Kim, J. Tarazi, B. Rosbrook, P. C. Trask, L. Wood and J. P. Dutcher (2009). "Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma." *J Clin Oncol***27**(27): 4462-4468.

Rioja, J., V. Tzortzis, C. Mamoulakis and M. P. Laguna (2010). "[Cryotherapy for renal tumors: current status and contemporary developments]." *Actas Urol Esp***34**(4): 309-317.

Rioux-Leclercq, N., P. I. Karakiewicz, Q. D. Trinh, V. Ficarra, L. Cindolo, A. de la Taille, J. Tostain, R. Zigeuner, A. Mejean and J. J. Patard (2007). "Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma." *Cancer***109**(5): 868-874.

Ritacca, F. V. and T. E. Stewart (2003). "Clinical review: high-frequency oscillatory ventilation in adults--a review of the literature and practical applications." *Crit Care***7**(5): 385-390.

Robson, C. J. (1963). "Radical nephrectomy for renal cell carcinoma." The Journal of urology**89**(1): 37-42.

Robson, C. J. (1963). "Radical nephrectomy for renal cell carcinoma." J Urol**89**: 37-42.

Romero Otero, J., P. Paparel, D. Atreya, K. Touijer and B. Guillonneau (2007). "[History, evolution and application of robotic surgery in urology]." Arch Esp Urol**60**(4): 335-341.

Rooney, M. S., S. A. Shukla, C. J. Wu, G. Getz and N. Hacohen (2015). "Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity." Cell**160**(1-2): 48-61.

Rosenberg, S. A., M. T. Lotze, L. M. Muul, S. Leitman, A. E. Chang, S. E. Ettinghausen, Y. L. Matory, J. M. Skibber, E. Shiloni, J. T. Vetto and et al. (1985). "Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer." N Engl J Med**313**(23): 1485-1492.

Rosenberg, S. A., J. C. Yang, S. L. Topalian, D. J. Schwartzentruber, J. S. Weber, D. R. Parkinson, C. A. Seipp, J. H. Einhorn and D. E. White (1994). "Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2." Jama**271**(12): 907-913.

Ruiz, B. C., R. M. López, E. S. Gómez, A. M. López and J. P. Del Pobil (2001). "Diagnóstico incidental del carcinoma renal.¿ Implica un mejor pronóstico?" Actas Urológicas Españolas**25**(4): 278-282.

Ruiz Gómez, M., A. Souviron Rodríguez and M. Martínez Morillo (2002). La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. Anales de Medicina Interna, SciELO Espana.

Rukstalis, D. B., M. Khorsandi, F. U. Garcia, D. M. Hoenig and J. K. Cohen (2001). "Clinical experience with open renal cryoablation." Urology**57**(1): 34-39.

Russo, P. and M. O'Brien (2008). "Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ." Clin Urol North**35**(4): 679-686.

Saarto, T., R. Janes, M. Tenhunen and M. Kouri (2002). "Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases." Eur J Pain**6**(5): 323-330.

Sablin, M. P., S. Negrier, A. Ravaud, S. Oudard, C. Balleyguier, J. Gautier, C. Celier, J. Medioni and B. Escudier (2009). "Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma." J Urol**182**(1): 29-34; discussion 34.

Saidi, J. A., J. H. Newhouse and I. S. Sawczuk (1998). "Radiologic follow-up of patients with T1-3a,b,c or T4N+M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy." Urology**52**(6): 1000-1003.

Saitoh, H. (1981). "Distant metastasis of renal adenocarcinoma." Cancer**48**(6): 1487-1491.

Salama, M. E., K. Guru, H. Stricker, E. Peterson, J. Peabody, M. Menon, M. B. Amin and M. De Peralta-Venturina (2005). "pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors." J Urol**173**(5): 1492-1495.

Sandhu, S. S., A. Symes, R. A'Hern, S. A. Sohaib, T. Eisen, M. Gore and T. J. Christmas (2005). "Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma." BJU Int**95**(4): 522-525.

Santos, M., A. Ucar, H. Ramos, L. Escude, J. M. Berian, J. Zudaire and F. A. Calvo (1989). "[Intraoperative radiotherapy in locally advanced carcinoma of the kidney: initial experience]." Actas Urol Esp**13**(1): 36-40.

Scoll, B. J., Y. N. Wong, B. L. Egleston, D. A. Kunkle, I. R. Saad and R. G. Uzzo (2009). "Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis." J Urol**181**(2): 506-511.

Schafer, F. Q. and G. R. Buettner (2001). "Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple." Free radical biology and medicine**30**(11): 1191-1212.

Schouten, L. J., B. A. van Dijk, E. Oosterwijk, C. A. Hulsbergen-van de Kaa, L. A. Kiemeny, R. A. Goldbohm, J. A. Schalken and P. A. van den Brandt (2005). "Hypertension, antihypertensives and mutations in the Von Hippel-Lindau gene in renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study." J Hypertens**23**(11): 1997-2004.

Schreiber, R. D., L. J. Old and M. J. Smyth (2011). "Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion." Science**331**(6024): 1565-1570.

Schrödter, S., O. W. Hakenberg, A. Manseck, S. Leike and M. P. Wirth (2002). "Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma." The Journal of urology**167**(4): 1630-1633.

Sen, C. K. and L. Packer (1996). "Antioxidant and redox regulation of gene transcription." The FASEB journal**10**(7): 709-720.

Setiawan, V. W., D. O. Stram, A. M. Nomura, L. N. Kolonel and B. E. Henderson (2007). "Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort." Am J Epidemiol**166**(8): 932-940.

Shariat, S. F., J. A. Karam and P. I. Karakiewicz (2009). "Words of wisdom. Re: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. N Engl J Med 2007;356:2271-81." Eur Urol**55**(1): 250-252.

Sharifi, N. and W. L. Farrar (2006). "Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation?" Med Hypotheses**66**(4): 732-735.

Sharma, V., A. Beatty, S. P. Wey, J. Dahlheimer, C. M. Pica, C. L. Crankshaw, L. Bass, M. A. Green, M. J. Welch and D. Piwnica-Worms (2000). "Novel gallium(III) complexes transported by MDR1 P-glycoprotein: potential PET imaging agents for probing P-glycoprotein-mediated transport activity in vivo." Chem Biol**7**(5): 335-343.

Shen, S. S., J. Y. Ro, P. Tamboli, L. D. Truong, Q. Zhai, S.-J. Jung, R. G. Tibbs, N. G. Ordonez and A. G. Ayala (2007). "Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features." Annals of diagnostic pathology**11**(1): 13-21.

Sheth, S., J. C. Scatarige, K. M. Horton, F. M. Corl and E. K. Fishman (2001). "Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT." Radiographics**21**(suppl_1): S237-S254.

Shi, M., E. Gozal, H. A. Choy and H. J. Forman (1993). Extracellular glutathione and γ -glutamyl transpeptidase prevent H₂O₂-induced injury by 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone. Free Radical Biology and Medicine. **15**: 57-67.

Siegel, J. P. and R. K. Puri (1991). "Interleukin-2 toxicity." J Clin Oncol**9**(4): 694-704.

Siemer, S., M. Uder, U. Humke, T. Lindenmeier, V. Moll, E. Rudenauer, J. Maurer and M. Ziegler (2000). "[Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma]." Urologe A**39**(2): 149-153.

Siemiatycki, J., L. Richardson, K. Straif, B. Latreille, R. Lakhani, S. Campbell, M. C. Rousseau and P. Boffetta (2004). "Listing occupational carcinogens." Environ Health Perspect**112**(15): 1447-1459.

Sies, H. (1999). "Glutathione and its role in cellular functions." Free Radical Biology and Medicine**27**(9-10): 916-921.

Sika-Paotonu, D., P. B. Bethwaite, M. R. McCredie, T. W. Jordan and B. Delahunt (2006). "Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma." The American journal of surgical pathology**30**(9): 1091-1096.

Silverman, S. G., K. Tuncali and P. R. Morrison (2005). "MR Imaging-guided percutaneous tumor ablation." Acad Radiol**12**(9): 1100-1109.

Simon, R. and D. G. Altman (1994). "Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology." Br J Cancer**69**(6): 979-985.

Siva, S., D. Pham, M. Bressel, S. Gill, A. Herschtal, K. Dang, T. Kron and F. Foroudi (2012). "Analysis of potential surrogates for kidney motion verification imaging and its implications for stereotactic radiation therapy of the kidney." International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics**84**(3): S423.

Skubitz, K. M. (1990). "P-glycoprotein and multidrug resistance." American journal of clinical pathology**93**(1): 156-157.

Slabaugh, T. K., Z. Machaidze, R. Hennigar and K. Ogan (2005). "Monitoring radiofrequency renal lesions in real time using contrast-enhanced ultrasonography: a porcine model." J Endourol**19**(5): 579-583.

Smith, J., Y.-J. Ko, J. Dutcher, G. Hudes, B. Escudier, R. Motzer, S. Négrier, B. Duclos, L. Galand and L. Strauss (2004). "Update of a phase 1 study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- α to patients with advanced renal cell carcinoma." Journal of Clinical Oncology**22**(14_suppl): 4513-4513.

Snow, D. C. and S. B. Bhayani (2008). "Rapid communication: chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic t1a lesions." Journal of endourology**22**(2): 337-342.

Sobin, L. and M. Gospodarowicz (2009). Wittekind Ch. Eds. TNM Classification of Malignant Tumors, wiley-blackwell, oxford.

Sobin, L., M. Gospodarowicz and C. Wittekind (2010). International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

Sociedad-Española-de-Oncología-Médica (2016).

Sokoloff, M., R. Figlin and A. Belldegrun (1996). "Tratamiento del carcinoma metastásico de células renales." AUA update series**15**: 156-162.

Solberg, T. D. and P. M. Medin (2011). "Quality and safety in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: can more be done?" J Radiosurg SBRT**1**(1): 13-19.

Solomon, T. P., J. M. Haus, K. R. Kelly, M. D. Cook, M. Riccardi, M. Rocco, S. R. Kashyap, H. Barkoukis and J. P. Kirwan (2009). "Randomized trial on the effects of a 7-d low-glycemic diet and exercise intervention on insulin resistance in older obese humans." Am J Clin Nutr**90**(5): 1222-1229.

Song, C., J. K. Bang, H. K. Park and H. Ahn (2009). "Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy." J Urol**181**(1): 48-53; discussion 53-44.

Sorbellini, M., M. W. Kattan, M. E. Snyder, V. Reuter, R. Motzer, M. Goetzl, J. McKIERNAN and P. Russo (2005). "A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma." The Journal of urology**173**(1): 48-51.

Sota y Lastra, J. (1892). Consideraciones sobre la nefrectomía. Rev Med Cirug Prácticas. **337**: 225-238.

Sounni, N. E., A. Paye, L. Host and A. Noel (2011). "MT-MMPS as Regulators of Vessel Stability Associated with Angiogenesis." Front Pharmacol**2**: 111.

Stadler, W., D. Huo, C. George, X. Yang, C. Ryan, T. Karrison, T. Zimmerman and N. Vogelzang (2003). "Factores pronósticos para la supervivencia en el cáncer renal metastásico tratado con gemcitabina y 5-fluoracilo." J Urol**170**(4 Pt 1): 1141-1145.

Stavrovskaya, A. (2000). "Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells." BIOCHEMISTRY C/C OF BIOKHMIIA**65**(1): 95-106.

Steffens, J., R. Bock, H. U. Braedel, E. Isenberg, C. P. Buhle and M. Ziegler (1992). "Renin-producing renal cell carcinomas--clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension." Urol Res**20**(2): 111-115.

Stern, J. M., R. Svatek, S. Park, M. Hermann, Y. Lotan, A. I. Sagalowsky and J. A. Cadeddu (2007). "Intermediate comparison of partial nephrectomy and radiofrequency ablation for clinical T1a renal tumours." BJU Int**100**(2): 287-290.

Sternberg, C. N., I. D. Davis, J. Mardiak, C. Szczylik, E. Lee, J. Wagstaff, C. H. Barrios, P. Salman, O. A. Gladkov, A. Kavina, J. J. Zarba, M. Chen, L. McCann, L. Pandite, D. F. Roychowdhury and R. E. Hawkins (2010). "Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial." J Clin Oncol**28**(6): 1061-1068.

Strlic, B., L. Yang, J. Albarran-Juarez, L. Wachsmuth, K. Han, U. C. Muller, M. Pasparakis and S. Offermanns (2016). "Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis." Nature**536**(7615): 215-218.

Sufan, R. I., M. A. Jewett and M. Ohh (2004). "The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma." Am J Physiol Renal Physiol**287**(1): F1-6.

Sugawara, I. (1990). "Expression and Functions of glycoprotein (mdr 1 gene product) in Normal and Malignant Tissues." Pathology International**40**(8): 545-553.

Sukov, W., A. Carlson, D. Lager, R. Ketterling and J. Cheville (2008). Cyclin D1 overexpression and CCND1 rearrangement in renal oncocytoma: Frequency, clinicopathologic features and utility in differentiation from chromophobe renal cell carcinoma. LABORATORY INVESTIGATION, NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK STREET, 9TH FLOOR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA.

Sun, M., G. Lughezzani, C. Jeldres, H. Isbarn, S. F. Shariat, P. Arjane, H. Widmer, D. Pharand, M. Latour and P. Perrotte (2009). "A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma." European urology**56**(5): 775-781.

Sung, G. T., I. S. Gill, T. H. Hsu, A. M. Meraney, M. Skacel, J. A. Brainard and E. M. Remer (2003). "Effect of intentional cryo-injury to the renal collecting system." J Urol**170**(2 Pt 1): 619-622.

Sze, W., M. Shelley, I. Held, T. Wilt and M. Mason (2003). "Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomised trials." Clinical Oncology**15**(6): 345-352.

Tan, H. J., J. S. Wolf, Jr., Z. Ye, J. T. Wei and D. C. Miller (2011). "Complications and failure to rescue after laparoscopic versus open radical nephrectomy." J Urol**186**(4): 1254-1260.

Targonski, P. V., W. Frank, D. Stuhldreher and P. D. Guinan (1994). "Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients." J Urol**152**(5 Pt 1): 1389-1392.

Teichert, J., R. Sohr, L. Hennig, F. Baumann, K. Schoppmeyer, U. Patzak and R. Preiss (2009). "Identification and quantitation of the N-acetyl-L-cysteine S-conjugates of bendamustine and its sulfoxides in human bile after administration of bendamustine hydrochloride." *Drug Metab Dispos***37**(2): 292-301.

Terrone, C., C. Cracco, F. Porpiglia, E. Bollito, C. Scoffone, M. Poggio, A. Berruti, F. Ragni, M. Cossu, R. M. Scarpa and S. R. Rossetti (2006). "Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma." *Eur Urol***49**(2): 324-331.

Thompson, R. H., S. A. Boorjian, C. M. Lohse, B. C. Leibovich, E. D. Kwon, J. C. Cheville and M. L. Blute (2008). "Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy." *J Urol***179**(2): 468-471; discussion 472-463.

Tivol, E. A., F. Borriello, A. N. Schweitzer, W. P. Lynch, J. A. Bluestone and A. H. Sharpe (1995). "Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4." *Immunity***3**(5): 541-547.

Tokuda, N., S. Naito, O. Matsuzaki, Y. Nagashima, S. Ozono and T. Igarashi (2006). "Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan." *J Urol***176**(1): 40-43; discussion 43.

Tong, D., L. Gillick and F. R. Hendrickson (1982). "The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group." *Cancer***50**(5): 893-899.

Torres, J. S. S., L. F. Z. Cerón, S. I. F. Bernal, G. W. M. Ordoñez and C. Salguero (2017). "El rol de VEGF en la Angiogenesis fisiológica y tumoral." *Medicina***39**(3): 190-209.

Tosco, L., H. Van Poppel, B. Frea, G. Gregoraci and S. Joniau (2013). "Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma." *Eur Urol***63**(4): 646-652.

Townsend, D. M., K. D. Tew and H. Tapiero (2003). "The importance of glutathione in human disease." *Biomedicine & Pharmacotherapy***57**(3-4): 145-155.

Tran, E., S. Turcotte, A. Gros, P. F. Robbins, Y. C. Lu, M. E. Dudley, J. R. Wunderlich, R. P. Somerville, K. Hogan, C. S. Hinrichs, M. R. Parkhurst, J. C. Yang and S. A. Rosenberg (2014). "Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer." *Science***344**(6184): 641-645.

Traverso, N., R. Ricciarelli, M. Nitti, B. Marengo, A. L. Furfaro, M. A. Pronzato, U. M. Marinari and C. Domenicotti (2013). "Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance." *Oxidative medicine and cellular longevity***2013**.

Tsivian, M., D. M. Moreira, J. R. Caso, V. Mouraviev and T. J. Polascik (2011). "Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma." *J Clin Oncol***29**(15): 2027-2031.

Tsui, K.-h., O. Shvarts, R. B. Smith, R. Figlin, J. B. de KERNION and A. Belldgrun (2000). "Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors." *The Journal of urology***163**(2): 426-430.

Tsui, K. H., O. Shvarts, R. B. Smith, R. A. Figlin, J. B. deKernion and A. Belldgrun (2000). "Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria." *J Urol***163**(4): 1090-1095; quiz 1295.

Tumeh, P. C., C. L. Harview, J. H. Yearley, I. P. Shintaku, E. J. Taylor, L. Robert, B. Chmielowski, M. Spasic, G. Henry, V. Ciobanu, A. N. West, M. Carmona, C. Kivork, E. Seja, G. Cherry, A. J. Gutierrez, T. R. Grogan, C. Mateus, G. Tomasic, J. A. Glaspy,

R. O. Emerson, H. Robins, R. H. Pierce, D. A. Elashoff, C. Robert and A. Ribas (2014). "PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance." Nature**515**(7528): 568-571.

Uzzo, R. G. and A. C. Novick (2001). "Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes." J Urol**166**(1): 6-18.

Valiente, M., A. C. Obenauf, X. Jin, Q. Chen, X. H. Zhang, D. J. Lee, J. E. Chaft, M. G. Kris, J. T. Huse, E. Brogi and J. Massague (2014). "Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis." Cell**156**(5): 1002-1016.

Valko, M., D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. Cronin, M. Mazur and J. Telser (2007). "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease." The international journal of biochemistry & cell biology**39**(1): 44-84.

van der Linden, Y. M., J. J. Lok, E. Steenland, H. Martijn, H. van Houwelingen, C. A. Marijnen and J. W. Leer (2004). "Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment." Int J Radiat Oncol Biol Phys**59**(2): 528-537.

Van Dyk, J. (1999). The modern technology of radiation oncology: a compendium for medical physicists and radiation oncologists, Medical Physics Publishing Madison, WI.

Van Poppel, H., L. Da Pozzo, W. Albrecht, V. Matveev, A. Bono, A. Borkowski, M. Colombel, L. Klotz, E. Skinner, T. Keane, S. Marreaud, S. Collette and R. Sylvester (2011). "A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma." Eur Urol**59**(4): 543-552.

Van Poppel, H., H. Vandendriessche, K. Boel, V. Mertens, H. Goethuys, K. Haustermans, B. Van Damme and L. Baert (1997). "Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma." J Urol**158**(1): 45-49.

Vatten, L. J., D. Trichopoulos, J. Holmen and T. I. Nilsen (2007). "Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway." Br J Cancer**97**(1): 112-114.

Verger-Kuhnke, A., M. Reuter and M. Beccaria (2007). "La biografía de Philipp Bozzini (1773-1809) un idealista de la endoscopia." Actas urológicas españolas**31**(5): 437-444.

Vinay, D. S., E. P. Ryan, G. Pawelec, W. H. Talib, J. Stagg, E. Elkord, T. Lichter, W. K. Decker, R. L. Whelan, H. Kumara, E. Signori, K. Honoki, A. G. Georgakilas, A. Amin, W. G. Helferich, C. S. Boosani, G. Guha, M. R. Ciriolo, S. Chen, S. I. Mohammed, A. S. Azmi, W. N. Keith, A. Bilsland, D. Bhakta, D. Halicka, H. Fujii, K. Aquilano, S. S. Ashraf, S. Nowsheen, X. Yang, B. K. Choi and B. S. Kwon (2015). "Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies." Semin Cancer Biol**35 Suppl**: S185-s198.

Vivanco, I. and C. L. Sawyers (2002). "The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer." Nat Rev Cancer**2**(7): 489-501.

Wagner, A. A., S. B. Solomon and L. M. Su (2005). "Treatment of renal tumors with radiofrequency ablation." J Endourol**19**(6): 643-652; discussion 652-643.

Wagner, B., J. J. Patard, A. Mejean, K. Bensalah, G. Verhoest, R. Zigeuner, V. Ficarra, J. Tostain, P. Mulders, D. Chautard, J. L. Descotes, A. de la Taille, L. Salomon, T. Prayer-Galetti, L. Cindolo, A. Valeri, N. Meyer, D. Jacqmin and H. Lang (2009). "Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma." Eur Urol**55**(2): 452-459.

Wahlgren, T., U. Harmenberg, P. Sandström, S. Lundstam, J. Kowalski, M. Jakobsson, R. Sandin and B. Ljungberg (2013). "Treatment and overall survival in renal cell

carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008)." British journal of cancer**108**(7): 1541.

Walters, M. D., F. E. Astudillo Dávalos, M. M. Karram and R. Luna Méndez (2008). Uroginecología y cirugía reconstructiva de la pelvis, Elsevier:.

Wang, N. P., S. Zee, R. J. Zarbo, C. E. Bacchi and A. M. Gown (1995). "Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas." Applied immunohistochemistry**3**(2): 99-107.

Wang, X. S., L. D. Rhines, A. S. Shiu, J. N. Yang, U. Selek, I. Gning, P. Liu, P. K. Allen, S. S. Azeem, P. D. Brown, H. J. Sharp, D. C. Weksberg, C. S. Cleeland and E. L. Chang (2012). "Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial." Lancet Oncol**13**(4): 395-402.

Warren, K. S. and J. McFarlane (2005). "The Bosniak classification of renal cystic masses." BJU Int**95**(7): 939-942.

Waters, J. S., C. Moss, L. Pyle, M. James, S. Hackett, R. A'Hern, M. Gore and T. Eisen (2004). "Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma." Br J Cancer**91**(10): 1763-1768.

Weight, C. J., J. H. Kaouk, N. J. Hegarty, E. M. Remer, C. M. O'Malley, B. R. Lane, I. S. Gill and A. C. Novick (2008). "Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors." J Urol**179**(4): 1277-1281; discussion 1281-1273.

Weikert, S., H. Boeing, T. Pischon, C. Weikert, A. Olsen, A. Tjonneland, K. Overvad, N. Becker, J. Linseisen, A. Trichopoulou, T. Mountokalakis, D. Trichopoulos, S. Sieri, D. Palli, P. Vineis, S. Panico, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, W. M. Verschuren, B. Ljungberg, G. Hallmans, G. Berglund, C. A. Gonzalez, M. Dorronsoro, A. Barricarte, M. J. Tormo, N. Allen, A. Roddam, S. Bingham, K. T. Khaw, S. Rinaldi, P. Ferrari, T. Norat and E. Riboli (2008). "Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition." Am J Epidemiol**167**(4): 438-446.

Weinstein, R. S. and J. S. Coon (1990). Laboratory assessment of P-glycoprotein in cancer chemosensitivity testing.

Weis, S. M. (2011). "Evaluation of VEGF-induced vascular permeability in mice." Methods Mol Biol**763**: 403-415.

Wigginton, J. M., K. L. Komschlies, T. C. Back, J. L. Franco, M. J. Brunda and R. H. Wiltout (1996). "Administration of interleukin 12 with pulse interleukin 2 and the rapid and complete eradication of murine renal carcinoma." J Natl Cancer Inst**88**(1): 38-43.

Willy, M. E. and Z. Li (2004). "What is prescription labeling communicating to doctors about hepatotoxic drugs? A study of FDA approved product labeling." Pharmacoepidemiol Drug Saf**13**(4): 201-206.

Wink, M. H., B. W. Lagerveld, M. P. Laguna, J. J. de la Rosette and H. Wijkstra (2006). "Cryotherapy for renal-cell cancer: diagnosis, treatment, and contrast-enhanced ultrasonography for follow-up." J Endourol**20**(7): 456-458; discussion 458-459.

Wondrak, G. T. (2009). "Redox-directed cancer therapeutics: molecular mechanisms and opportunities." Antioxidants & redox signaling**11**(12): 3013-3069.

Woolley, M. L., D. A. Schulsinger, D. B. Durand, I. S. Zeltser and W. C. Waltzer (2002). "Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation." J Endourol**16**(7): 519-522.

Wu, H.-H. and J. Momand (1998). "Pyrrolidine dithiocarbamate prevents p53 activation and promotes p53 cysteine residue oxidation." Journal of Biological Chemistry**273**(30): 18898-18905.

Wu, J. H., W. Miao, L. G. Hu and G. Batist (2010). "Identification and characterization of novel Nrf2 inducers designed to target the intervening region of Keap1." Chemical biology & drug design**75**(5): 475-480.

Wurzer, J., B. Kimmel, G. Braga and A. Pagnani (2012). "OC-0044 EFFICACY OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR PRIMARY RENAL CELL CARCINOMA." Radiotherapy and Oncology**103**: S17.

Yagoda, A., B. Abi-Rached and D. Petrylak (1995). "Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993." Semin Oncol**22**(1): 42-60.

Yagoda, A., D. Petrylak and S. Thompson (1993). "Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma." Urol Clin North Am**20**(2): 303-321.

Yancopoulos, G. D., S. Davis, N. W. Gale, J. S. Rudge, S. J. Wiegand and J. Holash (2000). "Vascular-specific growth factors and blood vessel formation." Nature**407**(6801): 242-248.

Yang, J. C., R. M. Sherry, S. M. Steinberg, S. L. Topalian, D. J. Schwartzentruber, P. Hwu, C. A. Seipp, L. Rogers-Freezer, K. E. Morton, D. E. White, D. J. Liewehr, M. J. Merino and S. A. Rosenberg (2003). "Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer." J Clin Oncol**21**(16): 3127-3132.

Yang, X. J., J. Sugimura, M. S. Tretiakova, K. Furge, G. Zagaja, M. Sokoloff, M. Pins, R. Bergan, D. J. Grignon, W. M. Stadler, N. J. Vogelzang and B. T. Teh (2004). "Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance." Cancer**100**(5): 976-985.

Yildiz, E., G. Gokce, H. Kilicarslan, S. Ayan, O. F. Goze and E. Y. Gultekin (2004). "Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma." BJU Int**93**(7): 1087-1093.

Yossepowitch, O., R. H. Thompson, B. C. Leibovich, S. E. Eggener, J. A. Pettus, E. D. Kwon, H. W. Herr, M. L. Blute and P. Russo (2008). "Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes." J Urol**179**(6): 2158-2163.

Zagoria, R. J., M. A. Traver, D. M. Werle, M. Perini, S. Hayasaka and P. E. Clark (2007). "Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas." AJR Am J Roentgenol**189**(2): 429-436.

Zhou, M., A. Roma and C. Magi-Galluzzi (2005). "The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms." Clin Lab Med**25**(2): 247-257.

Zigeuner, R., G. Hutterer, T. Chromecki, A. Imamovic, K. Kappel-Kettner, P. Rehak, C. Langner and K. Pummer (2010). "External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology." European urology**57**(1): 102-111.

Zini, L., P. Perrotte, U. Capitanio, C. Jeldres, S. F. Shariat, E. Antebi, F. Saad, J. J. Patard, F. Montorsi and P. I. Karakiewicz (2009). "Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality." Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**115**(7): 1465-1471.

Zisman, A., A. J. Pantuck, F. Dorey, D. H. Chao, B. J. Gitlitz, N. Moldawer, D. Lazarovici, J. B. deKernion, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2002). "Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma." J Clin Oncol**20**(5): 1368-1374.

Zisman, A., A. J. Pantuck, F. Dorey, J. W. Said, O. Shvarts, D. Quintana, B. J. Gitlitz, J. B. deKernion, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2001). "Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system." Journal of clinical oncology**19**(6): 1649-1657.

Zisman, A., A. J. Pantuck, J. Wieder, D. H. Chao, F. Dorey, J. W. Said, J. B. deKernion, R. A. Figlin and A. S. Belldegrun (2002). "Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma." J Clin Oncol**20**(23): 4559-4566.

Zlotta, A. R., T. Wildschutz, G. Raviv, M. O. Peny, D. van Gansbeke, J. C. Noel and C. C. Schulman (1997). "Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience." J Endourol**11**(4): 251-258.

Zucchetto, A., L. Dal Maso, A. Tavani, M. Montella, V. Ramazzotti, R. Talamini, V. Canzonieri, A. Garbeglio, E. Negri, S. Franceschi and C. La Vecchia (2007). "History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer." Ann Oncol**18**(3): 596-600.