

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA
CARACTERIZACIÓN
ANATOMOPATOLÓGICA EN EL CÁNCER
RENAL DE CÉLULAS CLARAS**

D^a. Davinia Nieblas Toscano

TESIS DOCTORAL

Marzo de 2020

Directores: María Fernanda Lorenzo Gómez y Juan Moreno Jiménez

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 “SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA CARACTERIZACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA EN EL CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS”, realizada por D^a. Davinia Nieblas Toscano, 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 12 de marzo de 2020

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y EL DR. D. JUAN MORENO JIMÉNEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN

CERTIFICAN:

Que D^a. Davinia Nieblas Toscano ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA CARACTERIZACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA EN EL CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS”, 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 12 de marzo de 2020.



Fdo. Prof. Dra. Dña. M. Fernanda Lorenzo Gómez Fdo. Dr. D. Juan Moreno Jiménez

A mi familia que me ha apoyado en cada reto que me he propuesto.

AGRADECIMIENTOS

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

A mis Directores, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez y el Dr. Juan Moreno Jiménez, 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 mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

A mi familia y amigos, que a pesar de la distancia me han apoyado de forma incondicional para poder llevar a cabo este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital de Jaén por haber sido partícipes de mi desarrollo profesional y personal.

Un agradecimiento especial al Dr. Juan Moreno, por haberme enseñado cirugía y ciencia, y por haber sido una de las personas de referencia durante mi formación.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	21
1. Carcinoma renal de células claras	23
1.1.Epidemiología	23
1.1.1.Incidencia	23
1.1.2.Mortalidad	23
1.1.3.Influencia epidemiológica en función del género	24
1.1.4.Influencia epidemiológica en función de la edad	24
1.1.5.Influencia epidemiológica en función de la raza	24
1.2.Factores de riesgo	25
1.2.1.Tabaquismo	25
1.2.2.Obesidad	26
1.2.3.Hipertensión	26
1.2.4.Antecedentes familiares	27
1.2.4.1.Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)	27
1.2.4.2.CCR papilar hereditario	28
1.2.4.3.Síndrome Birt-Hogg-Dubé	28
1.2.4.4.CCR asociado a leiomatosis hereditaria	28
1.2.4.5.Esclerosis tuberosa	28
1.2.4.6.Síndrome hereditario paraganglioma-feocromocitoma	28
1.2.4.7.Síndrome hamartoma asociado a alteración de PTEN	29
1.2.4.8.CCR asociado a traslocaciones del cromosoma 3	29
1.2.4.9.Manejo de CCR hereditario.	29
1.2.5.Otros factores	30
1.2.5.1.Hábitos dietéticos	30
1.2.5.2.Actividad física	30
1.2.5.3.Exposición ocupacional y agentes medioambientales	30
1.2.5.4.Fármacos	31
1.2.5.5.Otras patologías	31
1.3.Clínica y diagnóstico	31
1.3.1.Síntomas	31
1.3.2.Marcadores serológicos	32

1.3.3.Diagnóstico por imagen	32
1.3.3.1.Tomografía computerizada	33
1.3.3.2.Resonancia magnética	34
1.3.3.3.Ecografía	35
1.3.3.4.Otras pruebas complementarias	35
1.3.3.5.Estudios de imagen para los quistes renales	35
1.3.3.6.Estudio de extensión	36
1.3.4.Biopsia renal	36
1.4.Pronóstico y nomogramas	38
1.4.1.Factores anatómicos	38
1.4.1.1.Estadio tumoral	38
1.4.1.2.Afectación de la cápsula y/o sistema colector	39
1.4.1.3.Afectación de la grasa perirrenal y/o glándula suprarrenal	39
1.4.1.4.Afectación vascular	40
1.4.1.5.Afectación ganglionar	41
1.4.1.6.Afectación metastásica	
1.4.2.Factores clínicos	41
1.4.2.1.Forma de presentación	41
1.4.2.2. Estado funcional del paciente	42
1.4.2.3. Trombocitosis	42
1.4.2.4.Otros factores clínicos	43
1.4.3.Factores anatomopatológicos	43
1.4.3.1.Grado nuclear	43
1.4.3.2.Tipo histológico	44
1.4.3.3.Necrosis tumoral	44
1.4.4.Factores moleculares	44
1.4.4.1.Inductores de hipoxia	45
1.4.4.2.Factor de proliferación Ki67	45
1.4.4.3.Regulador del ciclo celular p53	45
1.4.5.Nomogramas	45
1.4.5.1.CCR localizado	45
1.4.5.1.1.MSKCC (Memoral Sloan Kettering Cancer Center) prognostic system	46

1.4.5.1.2.UISS	46
1.4.5.1.3.SSING	47
1.4.5.1.4.Karakiewicz	48
1.4.5.2.CCR metastásico	48
1.4.5.2.1.Grupo francés	48
1.4.5.2.2.MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognostic system	49
1.4.5.2.3.Heng score	49
1.4.5.2.4.IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium)	50
1.5.Tratamiento	50
1.5.1.Tratamiento del CCR localizado	50
1.5.1.1.Tratamiento quirúrgico	50
1.5.1.1.1.Nefrectomía radical y parcial	51
1.5.1.1.1.1.Diferentes técnicas de la nefrectomía radical y parcial	51
1.5.1.1.1.1.1.Diferentes técnicas de la nefrectomía radical	51
1.5.1.1.1.1.2.Diferentes técnicas de la nefrectomía parcial	51
1.5.1.1.1.2.Márgenes positivos en el estudio histopatológico de la pieza de nefrectomía	52
1.5.1.1.2.Procedimientos asociados	52
1.5.1.1.2.1.Suprarrenalectomía	52
1.5.1.1.2.2.Linfadenectomía	52
1.5.1.1.2.3.Embolización	53
1.5.1.2.Alternativas terapéuticas a la cirugía	53
1.5.1.2.1.Vigilancia activa	54
1.5.1.2.2.Técnicas ablativas	54
1.5.1.2.2.1.Crioablación	54
1.5.1.2.2.2.Ablación por radiofrecuencia	55
1.5.1.2.2.3.Otras técnicas ablativas	56
1.5.2.Tratamiento del CCR localmente avanzado	56
1.5.2.1.Manejo de ganglios linfáticos clínicamente positivos (cN+)	56
1.5.2.2.Manejo de CCR localmente avanzado irreseccable	56
1.5.2.3.Manejo de CCR con trombo en cava	56
1.5.2.4.Tratamiento adyuvante	57

1.5.3.CCR Avanzado o metastásico	60
1.5.3.1.Tratamiento local del CCR avanzado o metastásico	60
1.5.3.1.1.Nefrectomía citorreductora	60
1.5.3.1.2.Embolización del tumor primario	62
1.5.3.2.Tratamiento de las metastasis en CCR metastásico	62
1.5.3.2.1.Metastasectomía	62
1.5.3.2.1.1.Metástasis pulmonares	63
1.5.3.2.1.2.Metástasis óseas	64
1.5.3.2.1.3.Metástasis hepáticas	64
1.5.3.2.1.4.Metástasis cerebrales	65
1.5.3.2.2.Embolización de metástasis	66
1.5.4.Tratamiento sistémico del CCR metastásico	67
1.5.4.1.Quimioterapia	67
1.5.4.2.Inmunoterapia	67
1.5.4.2.1.IFN- α en monoterapia o en combinación con bevacizumab	67
1.5.4.2.2.Interleucina-2	68
1.5.4.2.3.Vacunas	68
1.5.4.2.4.Inmunoterapia dirigida	68
1.5.4.3.Terapias diana	70
1.5.4.3.1.Inhibidores de la tirosin quinasa	71
1.5.4.3.1.1.Sorafenib	71
1.5.4.3.1.2.Sunitinib	71
1.5.4.3.1.3.Pazopanib	72
1.5.4.3.1.4.Axitinib	72
1.5.4.3.1.5.Cabozantinib	73
1.5.4.3.1.6.Lenvatinib	74
1.5.4.3.1.7.Tivozanib	74
1.5.4.4.Anticuerpos monoclonales frente a VEGF circulante	75
1.5.4.5.Inhibidores de mTOR	75
1.5.4.5.1.Temsirolimus	75
1.5.4.5.2.Everolimus	76
1.5.4.6.Secuencia de tratamiento en CCR metastásico	76

1.5.4.6.1.Tratamiento en primera línea de CCR metastásico de células claras	76
1.5.4.6.2.Secuencia de tratamiento en CCR metastásico de células claras	77
1.5.4.6.3.Tratamiento sistémico de CCR metastásico de no células claras	78
1.5.5.Tratamiento del CCR recurrente	79
1.6.Seguimiento	80
1.6.1.Clasificación del riesgo de los pacientes con CCR	81
1.6.2.Pruebas analíticas	83
1.6.3.Pruebas de evaluación diagnóstica	84
1.6.4.Pruebas de imagen	84
1.6.5.Seguimiento del paciente según el grupo de riesgo	85
2.Estadaje y anatomía patológica del carcinoma de células renales	86
2.1.Clasificación y estadaje	86
2.1.1.Estadificación	86
2.1.2.Sistemas de clasificación anatómica	89
2.2.Anatomía patológica	91
2.2.1.Estudio histopatológico	91
2.2.1.1.Grado nuclear	91
2.2.1.2.Características sarcomatoides y necrosis tumoral	93
2.2.1.3.Extensión extrarrenal del tumor	93
2.2.1.3.1.Invasión de grasa perirrenal	93
2.2.1.3.2.Invasión de seno renal	93
2.2.1.3.3.Invasión vascular	93
2.2.1.3.4.Estadio ganglionar (pN)	93
2.2.1.4.Clasificación anatomopatológica del carcinoma de células renales	93
2.2.1.4.1.Principales subtipos	95
2.2.1.4.1.1.Carcinoma de células renales claras	95
2.2.1.4.1.2.Carcinoma de células renales papilares	96
2.2.1.4.1.2.1.CCRp tipo I	97
2.2.1.4.1.2.2.CCRp tipo II	97
2.2.1.4.1.3. Carcinoma de células renales cromóforas	98
2.2.1.4.2.Nuevos subtipos histológicos	99
2.2.1.4.2.1.Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno	99

2.2.1.4.2.2.Carcinomas de células renales con translocación de la familia MiT	99
2.2.1.4.2.3.Carcinoma de células renales tubuloquísticas	100
2.2.1.4.2.4.Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida	101
2.2.1.4.2.5.Carcinoma de células renales papilares con células claras	102
2.2.1.4.2.6.Carcinoma renal de con deficiencia de succinato de dehidrogenasa	103
2.2.1.4.2.7.Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (carcinoma de células renales asociado)	104
2.2.1.4.2.8.Carcinoma del conducto colector	105
2.2.1.4.2.9.Carcinoma medular renal	105
2.2.1.4.2.10.Carcinoma de células fusiformes y células tubulares mucinosas	107
2.2.1.4.2.11.Carcinoma de células renales inclasificable	107
2.2.1.4.2.12.Adenoma papilar	107
2.2.1.4.2.13.Oncocitoma	107
2.2.1.4.3.Entidades emergentes o provisionales	108
2.2.1.4.3.1.Carcinoma de células renales oncócítico que ocurre después de neuroblastoma	108
2.2.1.4.3.2.Carcinoma de células folicular similar a tiroides	109
2.2.1.4.3.3.Carcinoma asociado a nueva disposición de anaplastic lymphoma kinase (ALK)	109
2.2.1.4.3.4.Carcinoma asociado con estroma (angio)leiomiomatoso	110
2.2.1.4.4.Pronóstico según la anatomía patológica del cáncer renal	110
2.2.2.Marcadores de tejido	111
2.2.2.1.Introducción	111
2.2.2.2.Marcadores inmunohistoquímicos	113
2.2.2.2.1. Citoqueratinas	113
2.2.2.2.2.EMA	114
2.2.2.2.3.Actina	115
2.2.2.2.4.Desmina	115
2.2.2.2.5.Vimentina	116
2.2.2.2.6.CD10	116
2.2.2.2.7. E-Cadherina y cadherina específica del riñón	117

2.2.2.2.8.α-Metilacil coenzima A racemasa (AMACR)	118
2.2.2.2.9.Anhidrasa carbónica IX (CAIX)	118
2.2.2.2.10.PAX2	119
2.2.2.2.11.PAX8	119
2.2.2.2.12.Marcador específico de CCR	120
2.2.2.2.13.TFE3	121
2.2.2.2.14.TFEB	121
2.2.2.2.15.Claudin-7 y Claudin-8	121
2.2.2.2.16.Parvalbúmina	122
2.2.2.2.17.S100A1	122
2.2.2.2.18.S100P	122
2.2.2.2.19.CD82	123
2.2.2.2.20.C-Kit (CD117)	123
2.2.2.2.21.p63 (clon 4A4)	124
2.2.2.2.22.Trombomodulina	124
2.2.2.2.23.Uroplaquina III	125
2.2.2.3.Aplicaciones de la inmunohistoquímica	125
2.2.2.3.1.Establecer el diagnóstico de CCR	125
2.2.2.3.1.1.Neoplasias de células renales frente a neoplasias no células renales	125
2.2.2.3.1.2.Diagnóstico de CCR a través de biopsia renal	127
2.2.2.3.1.3.Diagnóstico de CCR metastásico en órganos a distancia	127
2.2.2.3.2.Establecer el subtipo histológico de CCR	130
2.2.2.3.2.1.Perfiles inmunológicos según el subtipo histológico	130
2.2.2.3.2.1.1.Tumores principalmente compuestos por células claras	130
2.2.2.3.2.1.1.1.Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y CCR cromóforo	131
2.2.2.3.2.1.1.2.Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y CCR papilar de células claras	132
2.2.2.3.2.1.1.3.Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y angiomiolipoma epitelióide.	133

2.2.2.3.2.1.1.4.Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y CCR asociados a traslocación de la familia MiT	133
2.2.2.3.2.1.1.5.Diagnóstico diferencial entre angiomiolipoma epitelioides y CCR asociados a traslocación de la familia MiT	133
2.2.2.3.2.1.2.Tumores con componente papilar	134
2.2.2.3.2.1.2.1.CCRp tipo I	134
2.2.2.3.2.1.2.2.CCRp tipo II	134
2.2.2.3.2.1.2.3.Diagnóstico diferencial entre CCRcc con áreas papilares y CCRp	134
2.2.2.3.2.1.2.4.Diagnóstico diferencial CCR asociados a traslocación de la familia MiT	135
2.2.2.3.2.1.3.CCR cromóforo	135
2.2.2.3.2.1.4.Tumores con extenso citoplasma eosinófilo	135
2.2.2.3.2.1.4.1.Oncocitoma	135
2.2.2.3.2.1.4.2.Diagnóstico diferencial entre oncocitoma y CCR cromóforo de variante eosinofílica	136
2.2.2.3.2.1.5.Tumores con morfología sugerente de origen en la porción distal de la nefrona	138
2.2.2.3.2.1.6.Tumores con patrón de crecimiento sarcomatoide predominantemente	139
2.2.2.3.2.1.7.Subtipos histológicos de CCR raros	140
2.2.2.3.2.1.8.CCR inclasificable	140
2.2.2.3.2.2.Técnicas moleculares en el manejo de pacientes con CCR	141
2.2.2.3.3.Utilidad como marcadores predictivos y pronósticos en CCR	143
2.2.2.3.3.1.Marcadores predictivos en CCR	143
2.2.2.3.3.2.Marcadores pronósticos en CCR	144
II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	147
III.MATERIAL Y MÉTODO	151
1.Generalidades	153
2.Instalaciones	153
3.Método	154
3.1.Selección muestral	154
3.2.Diseño del estudio	154

3.3. Grupos de estudio	154
3.4. Variables estudiadas	155
3.5. Tamaño muestral	159
4. Consentimientos informados	160
5. Análisis estadístico	160
6. Conflicto de intereses	160
7.-Financiación	161
IV.RESULTADOS	163
1. Edad en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD	165
2. IMC en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD	167
3. Sexo en los diferentes grupos de la muestra general	169
4. ASA en los diferentes grupos de la muestra general	170
5. Días de ingreso en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD	173
6. Débito del drenaje (cc) en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD	175
7. Diámetro del tumor (cm) en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD	177
8. Estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general	179
9. Síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general	181
10. Marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general	185
11. Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general	189
12. Evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general	191
13. Diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general	195
14. Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general	199
15. Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general	201
16. Relación de los hallazgos anatomopatológicos y los grupos de la muestra general	206
17. Tiempo de supervivencia en la muestra general y grupos GA, GB, GC y GD	210
18. Curvas de supervivencia en la muestra general	212
19. Relación de los hallazgos anatomopatológicos y las características inmunohistoquímicas con la supervivencia	215
20. Relación de las variables y la supervivencia	217

V.DISCUSIÓN	219
VI.CONCLUSIONES	235
VII.ANEXOS	239
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	241
Anexo 2. Leyenda de figuras	247
Anexo 3. Leyenda de tablas	247
VIII.BIBLIOGRAFÍA	253

I.INTRODUCCIÓN

1.-CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

1.1. Epidemiología

1.1.1.Incidencia

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2,4 % de todas las neoplasias que afectan al ser humano, presentando una incidencia mundial estimada en 2012 de 338.000 nuevos casos (1).

La incidencia de cáncer de riñón difiere de forma considerable según el área geográfica, así encontramos tasas más altas de incidencia de cáncer de riñón en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Europa (excepto en el sur de Europa) y tasas de incidencia más bajas en África y en el Islas del Pacífico (2).

Existe un incremento del 2% en la incidencia de CCR en las dos últimas décadas tanto a nivel mundial como europeo debido mayoritariamente al gran uso de pruebas de imagen como la ecografía, la tomografía computerizada y la resonancia magnética realizados para el estudio de otras patologías (3).

No obstante, tenemos que tener en cuenta que se observa un gradiente regional en las tasas de incidencia de CCR dentro de Europa, con una incidencia superior en países del centro y del este de Europa en comparación con países del norte y del sur de Europa (1). Según las estimaciones realizadas en España en 2015, el CCR ocupaba el décimo lugar en los tumores más frecuentes en nuestro país teniendo en cuenta ambos sexos, con una incidencia de 3590 casos nuevos (4).

1.1.2.Mortalidad

En Europa, la tasa de mortalidad para CCR fue en aumento hasta la década de los años 90, a partir de lo cual tendieron a estabilizarse, e incluso en determinados países a descender.

Estas variaciones en la tasa de mortalidad difieren de forma notable entre los países de Europa, hallando una disminución de la tasa de mortalidad desde los años 1980 en el caso de los países escandinavos, mientras que en otros países como Francia, Alemania, Austria, Holanda e Italia este descenso comienza a partir de los años 1990. En cambio, en otros países europeos como Croacia, Estonia, Grecia, Irlanda y Eslovaquia la tasa de mortalidad aún tiende a elevarse. En la citada disminución de la mortalidad en Europa podría tener un papel relevante los cambios en el hábito tabáquico en las últimas décadas (5).

1.1.3. Influencia epidemiológica en función del género

Los CCR son más frecuentes en hombres que en mujeres, en una proporción 1,5:1.

(3). Varios estudios sugieren que los hombres poseen tumores de mayor tamaño, con mayor grado histológico y estadio más avanzado que las mujeres. Así mismo, existe evidencia de que la supervivencia global es mejor en las mujeres; sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuenta a supervivencia cáncer-específica entre ambos sexos (6).

1.1.4. Influencia epidemiológica en función de la edad

Los CCR presenta un pico de incidencia en los grupos etarios de la sexta y séptima décadas de la vida (3).

Aunque la mayoría de los CCR en adultos jóvenes (hasta los 40 años) son esporádicos y relativamente poco comunes, la incidencia de CCR en este grupo de edad ha aumentado de forma constante durante las últimas décadas.

Los CCR en adultos jóvenes se presentan con mayor frecuencia como lesiones de menor tamaño y estadio encontrando en este grupo menor incidencia de enfermedad ganglionar y metastásica en comparación con el grupo de mayor edad.

No obstante, encontramos en el grupo de adultos jóvenes mayor incidencia de variante cromófoba y de carcinoma de ductus colectores, variantes menos comunes, que en el grupo de pacientes mayores de 40 años (7).

1.1.5. Influencia epidemiológica en función de la raza

Los estudios poblacionales han revelado que los estadounidenses de raza negra con CCR tienen una supervivencia más corta que los estadounidenses blancos, entre las razones de dicha disparidad podríamos encontrar las diferencias de nivel socioeconómico y el acceso a tratamiento. Un análisis retrospectivo de pacientes con CCR metastásico describe que la supervivencia global es significativamente menor en estadounidenses de raza negra y concluye que la raza es un factor predictor de supervivencia global en pacientes con CCRm (8).

Estudios basados en datos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) ponen de manifiesto que los pacientes de raza negra tienen un 50% menos de probabilidad de someterse a una nefrectomía. Sin embargo, la raza no tuvo ningún efecto en la supervivencia cuando toda la cohorte fue evaluada, así como en los subgrupos de pacientes con o sin nefrectomía (9).

1.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo establecidos para CCR incluyen tabaquismo, exceso de peso corporal, hipertensión y antecedentes familiares de cáncer de riñón (10).

La incidencia y las tasas de mortalidad del cáncer de riñón son más elevadas entre los indios americanos y nativos de Alaska, lo que puede estar en relación con la alta prevalencia de obesidad y tabaquismo de esta población (2).

Por todo ello, la prevención primaria de CCR se fundamenta en evitar el tabaquismo y la obesidad (11).

1.2.1. Tabaquismo

La prevalencia del tabaquismo en las diferentes áreas geográficas puede tener impacto en la incidencia futura de CCR tendiendo a aumentar en los países en desarrollo, donde el tabaquismo ha ido en aumento, y a disminuir en los países más industrializados, donde éste ha disminuido (12).

El riesgo de CCR aumenta en los pacientes fumadores con un patrón dosis-respuesta en relación a la cantidad de cigarrillos fumados (13).

La asociación entre el tabaco y el CCR es relativamente débil, sin embargo, tiende a afectar de forma más fuerte a hombres que a mujeres, aumentando el riesgo alrededor del 50% en hombres y en el 20% en mujeres comparando fumadores con respecto a no fumadores (14).

El beneficio que aporta el abandono del tabaco se establece a partir de los 10 años de dejar de fumar y la disminución del riesgo ocurre tanto en hombres como en mujeres (15). Además, existe evidencia que sugiere que el fumar de forma ocasional y la exposición pasiva al humo del tabaco en no fumadores puede incrementar el riesgo de CCR.

Existen pruebas suficientes para demostrar que el consumo de cigarrillos incrementa el riesgo de CCR mediante mecanismos de hipoxia tisular crónica debido a la exposición al monóxido de carbono y a patologías relacionadas con el tabaquismo como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14).

También se ha demostrado mayor nivel de daño del ADN en los pacientes con CCR y fumadores, destacando las deleciones en el cromosoma 3p, siendo ésta una alteración genética habitual en el CCR y más frecuente en los pacientes fumadores (16).

1.2.2.Obesidad

En diversos estudios realizados se pone de manifiesto la relación entre el exceso de peso y el CCR. La prevalencia de la obesidad se ha incrementado en los últimos años en todas las áreas geográficas, se estima que más de la mitad de los adultos en EEUU tienen exceso de peso ($IMC > 25$) y una cuarta parte son obesos ($IMC > 30$), lo que podría estar en relación en cierta medida con el incremento en la incidencia de CCR (17).

No obstante, el IMC no solo influye en el desarrollo de ciertas neoplasias (colon, endometrio, riñón, esófago, mama) sino que también incrementa el riesgo de muerte por patologías que padecen estos pacientes de forma concomitante (18).

Los mecanismos de acción por los que el IMC se asocia con el CCR incluyen: hipoxia renal, alteración del metabolismo (aumentando la resistencia a insulina y la hiperinsulinemia compensadora), alteración del entorno endocrino (con la disregulación de la producción de adipocinas), respuesta inflamatoria sistémica inducida por la obesidad, hipertensión asociada al obesidad, peroxidación lipídica y estrés oxidativo.

(19). Además, el incremento del riesgo de desarrollo de CCR en los pacientes con sobrepeso y obesidad sigue un patrón dosis-respuesta (20).

Aparte del IMC, podemos tener en cuenta otras medidas antropométricas, como la relación cintura-cadera o circunferencia de la cintura relacionadas con el aumento de riesgo cardiovascular, cuya asociación con el CCR es difícil de desligar de los efectos del IMC por sí mismo (21).

1.2.3.Hipertensión

La hipertensión es un importante problema de salud pública, cuya prevalencia va en aumento, y que está asociada de forma concomitante a factores de riesgo cardiovascular (22).

La hipertensión y el tratamiento de ésta a largo plazo se asocia al riesgo de CCR con un patrón dosis-respuesta, aumentando el riesgo de padecer CCR al aumentar los niveles de tensión arterial. En el caso del tratamiento antihipertensivo, es difícil distinguir la asociación que guarda con el CCR al efecto de la hipertensión por sí misma (23).

Por otro lado, el riesgo de CCR disminuye con la reducción de la presión arterial con el tiempo, por lo que el adecuado control efectivo de la hipertensión guarda una gran relevancia en salud pública para reducir la incidencia de una serie de enfermedades incluyendo el CCR (24).

1.2.4. Antecedentes familiares

Aunque la gran mayoría de los CCR ocurre de forma esporádica, existen varios síndromes raros que se han relacionado con el CCR hereditario (25).

Aproximadamente del 5-8% del CCR es hereditario, debemos pensar que se trata de un síndrome de CCR hereditario cuando existe una edad de inicio temprana, puesto que la mayoría de los CCR hereditario se da en pacientes menores de 46 años; cuando existen otras lesiones típicas de los respectivos síndromes; y cuando existen antecedentes familiares (26).

Los síndromes de CCR hereditario se caracterizan por su histología y sus comorbilidades añadidas, además se encuentran asociados a mutaciones germinales específicas. Entre ellos encontramos las siguientes entidades: Síndrome Von Hippel-Lindau, CCR papilar hereditario, síndrome Birt-Hogg-Dubé, CCR asociado a leiomatosis hereditaria, esclerosis tuberosa, síndrome hereditario paraganglioma-feocromocitoma, síndrome de Lynch, síndrome hiperparatiroidismo con lesiones de mandíbula y maxilar, síndrome hamartoma asociado a alteración de PTEN, CCR asociado a traslocaciones del cromosoma 3, carcinoma de células claras familiar no sindrómico y carcinoma medular renal asociado a hemoglobinopatías hereditarias (26).

1.2.4.1. Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Es el síndrome de CCR hereditario más común y se caracteriza por presentar tumores altamente vascularizados de los ojos, cerebro y médula espinal (hemangioblastomas retinianos y del SNC), así como tumores benignos y malignos en los riñones (CCR), glándulas suprarrenales y ganglios simpáticos (feocromocitoma y paraganglioma), páncreas (quistes y tumores pancreáticos neuroendocrinos), saco endolinfático (tumores del saco endolinfático) y epidídimo (quistes y cistoadenomas de epidídimo) y ligamento ancho (cistoadenomas del ligamento ancho) (27).

El VHL es causado por mutaciones en la línea germinal localizado en 3p25 del gen supresor tumoral VHL (28).

Es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia de alrededor de 1 por cada 36000 personas, y cuyas manifestaciones clínicas aparecen entre los 18 y los 30 años.

(29). Ocurre en una media de edad de 39 años y puede afectar del 25% al 75% de los pacientes (27).

1.2.4.2.CCR papilar hereditario

El CCR papilar hereditario es una enfermedad autosómica dominante que posee mutaciones en la línea germinal del protooncogén MET que se encuentra en 7q31 y se caracteriza por el desarrollo de CCR papilar tipo 1 sólidos, múltiples y bilaterales (28).

1.2.4.3.Síndrome Birt-Hogg-Dubé

Se trata de una enfermedad autosómica dominante que predispone a la aparición de lesiones cutáneas benignas en cara y cuello, neumotórax recurrente espontáneo y/o quistes pulmonares y tumores renales que son bilaterales y multifocales con diferentes variantes histológicas que incluye tumor híbrido oncocítico que contiene características de CCR cromóforo y oncocitoma (50%), CCR cromóforo (34%), CCR células claras (9%) y oncocitomas benignos (5%). La enfermedad es causada por mutaciones en la línea germinal en el gen BHD en el cromosoma 17p11.2 (30).

1.2.4.4.CCR asociado a leiomiomatosis hereditaria

Ha sido descrito como una forma de CCR hereditario en el que los individuos afectados tienen predisposición a la aparición de múltiples leiomiomas cutáneos y uterinos, en el caso de las mujeres, y CCR papilares tipo 2 unilateral y solitarios con una agresividad mayor a los otros síndromes asociados con CCR. En este caso, la enfermedad es causada por mutaciones en la línea germinal en el gen supresor tumoral FH localizado en 1q42-43 que codifica una enzima del ciclo de Krebs que posee una herencia autosómica dominante (31).

1.2.4.5.Esclerosis tuberosa

Es un trastorno hereditario autosómico dominante que se ha caracterizado por la aparición de angiofibromas faciales, discapacidad intelectual y epilepsia; y a nivel renal con la aparición de múltiples angiomiolipomas bilaterales y, aunque menos común, CCR. Los genes responsables de esta patología son los genes supresores tumorales TSC1 y TSC2 (32).

1.2.4.6.Síndrome hereditario paraganglioma-feocromocitoma

Las mutaciones en la línea germinal responsables de este síndrome pertenecen a mutaciones de la succinato deshidrogenasa en los genes SDHB, SDHC y SDHD (32).

1.2.4.7.Síndrome hamartoma asociado a alteración de PTEN

Se caracteriza por la aparición de tumores de mama y de tiroides, pero estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer CCR. Está producido por mutaciones en el gen supresor de tumores PTEN en 10q23. Dentro de este grupo destaca el síndrome de Cowden (32).

1.2.4.8.CCR asociado a traslocaciones del cromosoma 3

Se trata de un cáncer renal hereditario con traslocación cromosómica 3p, en el que podrían intervenir la pérdida de varios genes asociados al CCR entre los que destaca el VHL. Se manifiesta de forma habitual con CCR de células renales múltiples y bilaterales (28).

1.2.4.9.Manejo de CCR hereditario

El manejo del CCR hereditario es complejo dada la naturaliza recurrente y persistente de dicha patología. El objetivo se fundamenta en buscar un balance entre el riesgo de progresión de la enfermedad frente al riesgo de insuficiencia renal, además de tener en cuenta la calidad de vida de dichos pacientes. La cirugía preservadora de nefronas es a menudo recomendada en los casos de CCR hereditario en los que encontramos tumores bilaterales (33).

Esta cirugía preservadora de nefronas apropiadamente sincronizada se recomienda a excepción de los síndromes de leiomiomatosis y CCR y síndrome hereditario paraganglioma-feocromocitoma en los que se recomienda la vigilancia hasta que el tumor sólido más grande alcance los 3 cm de diámetro, para reducir el número de intervenciones. Así mismo, es posible realizar una vigilancia activa en el síndrome VHL, síndrome Birt-Hogg-Dubé y CCR papilar hereditario, en pacientes altamente seleccionados, llevando un seguimiento en el tamaño y la cinética de crecimiento de las lesiones y la ubicación de éstas (34).

Existen guías de práctica clínica para los síndromes de CCR hereditario que nos detallan el seguimiento periódico sobre las lesiones renales y las extrarrenales (27).

Es necesario un equipo multidisciplinar que actúe para coordinar el manejo de los pacientes que poseen estos síndromes y la realización de los tests genéticos cuando éstos sean necesarios (34).

1.2.5.Otros factores

Una gran serie de factores se han relacionado con el aumento o la disminución del CCR, no obstante, en la mayoría de las ocasiones no se ha demostrado un nivel de evidencia sólido en estas asociaciones.

1.2.5.1.Hábitos dietéticos

Una dieta rica en frutas y verduras está relacionada inversamente con el riesgo de CCR (35).

Los carotenoides presentes en dicho tipo de dieta pueden contribuir en cierta manera a ese efecto (36).

Aunque el consumo elevado de grasas y proteínas, así como la ingesta de carne procesada, se ha estudiado como un posible factor de riesgo de CCR, no se ha podido confirmar dicha asociación, que podría ser explicada por la asociación con el aumento del IMC en este tipo de dieta con elevado consumo de grasas y proteínas (37).

El consumo moderado de alcohol parece tener un efecto protector frente al CCR por razones desconocidas, entre las que se postula la variación interindividual de los genes que metabolizan el alcohol (38).

Por otra parte, no existe asociación significativa con la ingesta de bebidas como café, té, zumos, refrescos y agua (39).

1.2.5.2.Actividad física

Los motivos por los que se relaciona la realización de actividad física rutinaria y la reducción de riesgo de CCR se fundamenta en la reducción del IMC, el control de la tensión arterial y los beneficios en el entorno metabólico que tienen que ver con la reducción de la inflamación crónica y el estrés oxidativo y la mejora de la sensibilidad a la insulina (40).

1.2.5.3.Exposición ocupacional y agentes medioambientales

El CCR ha sido frecuentemente relacionado con un agente industrial llamado tricloroetileno, utilizado como desengrasante de metales y agente químico para limpieza en seco, incrementándose el riesgo de CCR con niveles crecientes de exposición a dicho agente (41).

En la mayoría de las ocasiones existe una exposición concomitante con otros contaminantes químicos, que podría desempeñar un papel en la inducción de estos

efectos, además de que el consumo de alcohol puede modificar potencialmente la toxicidad del tricloroetileno (42).

1.2.5.4.Fármacos

Se ha demostrado que el uso de determinados analgésicos, en concreto el paracetamol y los AINES, puede incrementar el riesgo de padecer CCR (Choueri, Je et al. 2014).

1.2.5.5.Otras patologías

Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal que permanecen durante largos períodos de tiempo en hemodiálisis tienen mayor riesgo de padecer un CCR. Además, en dichos pacientes que se someten a hemodiálisis a largo plazo se suele desarrollar una enfermedad renal quística adquirida que constituye un factor de riesgo para carcinoma renal de tipo papilar (43).

Además, después del trasplante renal hay más riesgo de CCR en los riñones nativos que en el injerto renal (44).

Además, existen algunas publicaciones que relacionan el CCR también se ha relacionado con la litiasis renal y la hepatitis vírica, no obstante, son necesarios más estudios para probar la evidencia de dichas publicaciones (45), (46).

1.3.Clínica y diagnóstico

1.3.1.Síntomas

La mayoría de los CCR son diagnosticados de forma incidental debido al uso cada vez más extendido de la tomografía computerizada y el ultrasonido realizados para el estudio de otras patologías (47).

Los tumores diagnosticados de forma incidental se caracterizan por presentar un menor grado y estadio y un menor porcentaje de metástasis (48).

La presentación clínica del CCR puede ser muy variada: micro o macrohematuria, dolor abdominal, masa abdominal, varicocele, dolor o edema en alguna de las extremidades inferiores o síndromes paraneoplásicos. En algunas ocasiones los síntomas se presentan en estos pacientes cuando ya existe enfermedad metastásica, en forma de dolor óseo o tos persistente (49).

La tríada clínica clásica formada por hematuria, dolor en flanco y masa abdominal palpable estaba presente tradicionalmente en el 80% de los CCR y estaba relacionada en el 20-40% de los pacientes con una fase de la enfermedad avanzada y con presencia de

metástasis al diagnóstico. Actualmente es muy infrecuente la aparición de esta tríada clínica.

Además, la aparición de síntomas en relación a CCR puede ser un factor pronóstico independiente. La presencia de síntomas y el estado funcional, valorado mediante la escala ECOG, presentan un valor pronóstico independiente no sólo en el CCR avanzado y metastásico, sino también en el CCR localizado, como viene reflejado en diferentes nomogramas predictores de supervivencia que integran estos factores además de otros (50).

Los síndromes paraneoplásicos aparecen aproximadamente en el 20-30% de los CCR sintomáticos. Del 10% al 40% pueden presentar estos síntomas durante el transcurso de la enfermedad. Los síndromes paraneoplásicos constituyen un conjunto de signos y síntomas provocados por las propias células tumorales o bien por la respuesta del sistema inmune al tumor. La hipoalbuminemia, la pérdida de peso, la anorexia y el malestar general son 4 signos o síntomas paraneoplásicos relacionados con la caquexia y ésta a su vez está relacionada con una peor supervivencia (51)

1.3.2.Marcadores serológicos

Conocer los siguientes parámetros de laboratorio puede ser interesantes en el estudio básico de un paciente con CCR: serie roja, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, lactatodeshidrogenasa y calcio sérico, Algunos de ellos están integrados en los diferentes nomogramas pronósticos (52).

En concreto, la anemia, hipercalcemia y el aumento de la velocidad de sedimentación globular pueden estar en relación con un aumento del riesgo de muerte cáncer-específica en tumores organoconfinados (53).

Es importante tener en cuenta los valores preoperatorios de creatinina y filtrado glomerular en especial en los siguientes perfiles de pacientes: pacientes con función renal comprometida que presentan creatinina sérica elevada o filtrado glomerular disminuido, pacientes monorrenos o con tumores múltiples o bilaterales y también en los que tienen un riesgo potencial de insuficiencia renal debido a sus comorbilidades asociadas (54)

1.3.3.Diagnóstico por imagen

La mayor parte de las masas renales son halladas de forma incidental como resultado de la realización de tomografía computerizada (TC), ecografía y resonancia magnética (RMN) para el estudio de otras patologías. En la caracterización de las masas renales uno de los criterios más importantes a tener en cuenta es la determinación del realce (55).

La tomografía computerizada con contraste y la resonancia magnética constituyen las pruebas de imagen más importantes en el diagnóstico de CCR con una alta precisión de diagnóstico y estadificación (56).

Aunque la TC o la RMN nos aportan mucha resolución de imagen que permite una precisa caracterización de las masas renales pudiendo discriminar una hipodensidad central causada por necrosis o hemorragia, la cual nos haría pensar en carcinoma de células renales, o una cicatriz estrellada bien definida, que sugeriría oncocitoma; en la actualidad no son pruebas de imagen precisas para distinguir oncocitomas de carcinoma de células claras (57).

1.3.3.1. Tomografía computerizada

La técnica de obtención de imagen consiste en la realización de una fase previa a la administración de contraste intravenoso que constituirá la base para comparar posteriormente el grado de realce medido mediante la medición de unidades Hounsfield (previa y posterior a la administración de contraste) considerando la presencia de realce con un cambio igual o superior a 15-20 unidades Hounsfield (58).

La tomografía computerizada con realización de múltiples fases (basal, corticomedular, nefrográfica y excretora) permite no sólo la obtención de imágenes con alta resolución del parénquima renal, siendo muy útil en la detección, caracterización, localización y estadificación de las masas renales; sino también la relación de éstas con la vascularización renal y el sistema excretor (59).

Además, nos ofrece información acerca de la afectación de la vena renal o la vena cava inferior, la extensión hacia la fascia de Gerota o las glándulas suprarrenales, la afectación de nódulos linfáticos renales y la presencia de lesiones en otros órganos (60).



Figura 1.TC toracoabdominopélvico en paciente con gran masa renal derecha con extensión a vena renal derecha y vena cava inferior. Archivo del Doctor Juan Moreno.

La fase corticomedular nos proporciona una reconstrucción tridimensional y un gran detalle de la vasculatura muy importante de cara a planificar la cirugía. Además, nos ofrece información acerca de la morfología y la función del riñón contralateral (58), (61). La realización de una angiografía puede ser especialmente útil para conocer la disposición anatómica de las ramas de los vasos renales (número y localización de ramas) y de los vasos aberrantes del tumor (62).

1.3.3.2. Resonancia magnética

La resonancia magnética es una prueba de imagen precisa en la estadificación del carcinoma de células renales, particularmente cuando existe la afectación de la vena cava inferior (trombo en cava) (63).

La RMN nos ofrece información sobre la extensión perirrenal del tumor y la infiltración de la fascia de Gerota. Por lo tanto, constituye una alternativa en la estadificación de tumores renales grandes cuando los resultados de la TC son dudosos o en pacientes con alergia a contrastes yodados (64).

La resonancia magnética es el método más apropiado para el estudio de masas renales en pacientes embarazadas sin insuficiencia renal (65).

La RMN de perfusión y difusión puede servir para caracterizar las masas renales y predecir el subtipo de tumor (66).

La baja intensidad de señal de imagen en T2 y un tamaño pequeño podrían orientarnos más al diagnóstico de angiomiolipoma con mínima grasa que de carcinoma de células claras, así como la presencia de necrosis prácticamente podría excluir el diagnóstico de angiomiolipoma. No obstante, la RMN no puede distinguir con precisión los angiomiolipomas con grasa mínima de carcinomas de células renales (67).

1.3.3.3.Ecografía

La ecografía renal convencional está limitada por la baja sensibilidad del Doppler color en el estudio de la vascularización y al poco contraste de las imágenes en las alteraciones del parénquima (68).

La ecografía con contraste intenta superar estas limitaciones debido a que nos proporciona más información del sistema vascular, incluso en lesiones benignas, y una alta especificidad en el diagnóstico de masas renales sólidas de pequeño tamaño (69).

Existen trabajos que hablan de la importancia cada vez mayor de la ecografía con contraste en el diagnóstico diferencial de las masas renales quísticas complejas y los tumores renales sólidos (56).

1.3.3.4.Otras pruebas complementarias

La estimación de la función renal bilateral diferenciada mediante la realización de renograma isotópico debe formar parte del algoritmo de toma de decisiones relativas al tratamiento, considerando la cirugía preservadora de unidades de nefronas en aquellos casos en los que sea posible para evitar la enfermedad renal crónica y las comorbilidades derivadas de ésta (70).

La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) no parece ser mejor en la detección y estadificación del CCR que las técnicas de imagen convencionales por lo que en la actualidad no es técnica habitual. Por otra parte, no está muy definido su papel en el seguimiento del CCR después de la cirugía (71).

1.3.3.5.Estudios de imagen para los quistes renales

La clasificación Bosniak clasifica los quistes renales en cinco categorías en función de la apariencia de los quistes en la TC diferenciando entre lesiones benignas y malignas así como el manejo o seguimiento de éstas (manejo quirúrgico, seguimiento o no necesidad de seguimiento).

Bosniak category	Features
I	A simple benign cyst with a hairline thin wall that does not contain septa, calcification or solid components. It measures as water density and does not enhance with contrast material.
II	A benign cyst that might contain a few hairline thin septa. Fine calcification might be present in the wall or septa. Uniformly high-attenuation lesions of <3 cm that are sharply margined and do not enhance.
IIIF	These cysts might contain more hairline thin septa. Minimal enhancement of a hairline thin septum or wall can be seen and there might be minimal thickening of the septa or wall. The cyst might contain calcification that might be nodular and thick but there is no contrast enhancement. There are no enhancing soft-tissue elements. Totally intrarenal non-enhancing high-attenuation renal lesions of ≥ 3 cm are also included in this category. These lesions are generally well margined.
III	These lesions are indeterminate cystic masses that have thickened irregular walls or septa in which enhancement can be seen.
IV	These lesions are clearly malignant cystic lesions that contain enhancing soft-tissue components.

Figura 2. Clasificación Bosniak (72).

En cuanto al estudio de los quistes renales complejos las guías de práctica clínica recomiendan el uso de todas las técnicas de imagen disponibles (RMN, TC o ecografía con contraste). Algunos estudios sugieren que la ecografía con contraste puede mejorar la caracterización de los quistes renales complejos en algunos casos que pueden estar limitados si solo utilizamos TC o RMN (73).

1.3.3.6. Estudio de extensión

La tomografía computerizada de tórax es la técnica de imagen convencional utilizada para el estudio de extensión a nivel torácico (74).

No está indicada la realización de TC cerebral o gammagrafía ósea de forma sistemática, puesto que la mayoría de las metástasis cerebrales y óseas son sintomáticas en el momento del diagnóstico éstas están únicamente indicadas ante la presencia de síntomas (75), (76). No obstante, pueden estar indicada la realización de otras técnicas de imagen, como TC o RMN cerebrales o gammagrafía ósea ante la presencia de síntomas o signos clínicos o analíticos (77).

1.3.4. Biopsia renal

Debido a la alta precisión diagnóstica de las pruebas de imagen que permite la caracterización de las lesiones (lesiones sólidas y lesiones quísticas) y una adecuada

diferenciación entre lesiones benignas y malignas, la biopsia de tumor renal no es necesaria en pacientes con masas renales sospechosa de malignidad y en los que se plantea un tratamiento quirúrgico. La biopsia percutánea renal podría considerarse como paso inicial en el estudio de masas renales indeterminadas desde el punto de vista radiológico para planear el abordaje terapéutico ya que el diagnóstico histológico puede ser útil para dirigir la terapia y para evitar nefrectomías innecesarias en el caso de lesiones benignas (78), (79).

Las principales indicaciones de la biopsia renal en el carcinoma renal son pequeñas masas subsidiarias de terapias ablativas (previa a la realización de éstas), así como pequeñas masas renales en pacientes añosos y con comorbilidades candidatos a vigilancia activa (80).

Otra de las indicaciones principales de la biopsia renal se establece en el contexto de tumores renales metastásicos en los que se desestime la cirugía citorreductora donde es necesaria la caracterización histológica previa al inicio de tratamiento sistémico. Sin embargo, la biopsia tiene poca sensibilidad y especificidad al asignar el grado de Fuhrman y poca precisión al identificar rasgos sarcomatoides (81).

La biopsia renal no estaría indicada para pacientes frágiles con muchas comorbilidades en los que se va a considerar únicamente un tratamiento conservador (observación) independientemente de los resultados de la biopsia.

Las biopsias se pueden realizar mediante varias modalidades de imagen (ecografía o TC) y bajo anestesia local. Se debe utilizar una técnica coaxial para evitar la posible siembra de tumores (82).

La biopsia con TRUCUT ha demostrado una capacidad diagnóstica superior en comparación con la punción aspiración con aguja fina para la caracterización de tumores renales sólidos. No está recomendada la realización de biopsia renal sobre lesiones quísticas debido a que posee menor sensibilidad y especificidad que sobre lesiones sólidas y, además, existe riesgo de diseminación de células tumorales a causa de la rotura quística. Únicamente se podría considerar la realización de biopsia renal en lesiones quísticas en el caso de lesiones Bosniak tipo IV donde se puedan biopsiar los nódulos sólidos en el interior de la lesión (83).

1.4.Pronóstico y nomogramas

Un 30% de los pacientes son diagnosticados en estadios metastásicos. En el escenario del estadio localizado después del tratamiento quirúrgico, un 30% de los pacientes desarrollaran metástasis durante la evolución de la enfermedad (84).

Además, existe una gran variedad de entidades que se agrupan bajo el concepto de carcinoma renal, teniendo ellas una etiopatogenia y un comportamiento clínico muy heterogéneo (85).

1.4.1.Factores anatómicos

Se incluyen en este grupo aquellos factores relacionados con el tamaño tumoral, así como la extensión a nivel local, ganglionar, vascular y la existencia de enfermedad a distancia.

1.4.1.1.Estadio tumoral

Los tumores limitados al riñón presentan un mejor pronóstico que aquellos con extensión local o a distancia. El sistema de estadificación TNM clasifica a los pacientes en diferentes grupos con diferentes pronósticos aproximados siendo en el estadio I la supervivencia cáncer-específica a los 5 años del 94%, 74% en el estadio II, 67% en el estadio III y 32% en el estadio IV (86).

La influencia del tamaño tumoral sobre el pronóstico es clara pero existe una controversia en la clasificación TNM con respecto a los estadios T1 y T2, cuya distinción depende únicamente del tamaño, ya que parecen no existir diferencias importantes en supervivencia entre ambos grupos, siendo ésta entre 95-100% a los 5 años (87).

No obstante, otros estudios establecen estas diferencias de supervivencia a los 5 años en 95-100% para estadios T1a, 87% para T1b y 66-79% para T2.

Con respecto al estadio pT3, el estadio pT3a parece que no implica peor pronóstico y podría tener un comportamiento similar a los tumores organoconfinados (estadios T1 y T2) con resultados en recurrencia y supervivencia (88).

Hasta hace poco, el límite de 4 cm para clasificar al tumor como T1a o T1b tenía sus correspondientes implicaciones en la toma de decisiones quirúrgicas y de seguimiento, dado a que según los estudios multicéntricos, la eficacia y la seguridad en la cirugía parcial únicamente estaba demostrada en los tumores menores de 4cm. (89).

Por otro lado, en la actualidad se ha demostrado que no existen diferencias significativas en los pacientes sometidos a cirugía parcial y los sometidos a cirugía radical con tumores

entre 4 y 7 cm, por lo que la cirugía conservadora en pacientes con este tamaño tumoral no empeora el pronóstico (90).

Existen otros estudios que trabajos sugieren que el punto del corte para el tamaño tumoral más apropiado podría ser 5,5cm con sus correspondientes implicaciones pronósticas. Las diferencias encontradas manifestarían una supervivencia a los 5 y 10 años de 93,2% y 87,9%, respectivamente en los tumores menores a 5,5cm; y de 79,95% y 73,5% para los mayores de 5,5cm. (91).

Existen datos sobre la incidencia de enfermedad metastásica según el tamaño tumoral, en pacientes con tumores T1 es del 0-7%, 5.3-26% para los tumores T2 y 26-52.8% para los T3 (92).

El resto de estadios incluyen la valoración de otros factores pronósticos como la afectación de la glándula suprarrenal, afectación vascular, ganglionar o metastásica, y presentan un pronóstico desfavorable en comparación con los estadios anteriores (93)

1.4.1.2. Afectación de la cápsula y/o sistema colector

La afectación de la cápsula (invasión sin penetración) y del sistema colector constituyen importantes factores pronósticos en el estadio I y II del CCR. Es así que cuando aparecen algunos de estos factores en estadios T1N0M0 o T2N0M0 la supervivencia puede ser similar a los T3aN0M0.

En lo referente a la invasión cápsular, el 75,6% de los pacientes que la presentan se encuentra libre de enfermedad a los 5 años frente al 86,7% en los pacientes que no la presentan. En cuanto a la afectación del sistema excretor, el 56,9% de los pacientes que la presentan se encuentran libre de enfermedad frente al 86,3% que no la presentan.

Por lo tanto, estos pacientes deben ser estratificados en el grupo de alto riesgo con un seguimiento apropiado (94)

1.4.1.3. Afectación de la grasa perirrenal y/o 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 (95), (96).

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 (97).

1.4.1.4. Afectación vascular

La invasión vascular puede ser micro o macroscópica. La existencia de invasión microscópica se muestra como un factor pronóstico independiente desfavorable (98), (99), (100), (101), (102).

Posee un pronunciado efecto negativo sobre el periodo 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 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 (102).

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, 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 (51, 103).

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 (51).

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 (104).

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 (105).

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 (106).

1.4.1.5. Afectación ganglionar

La afectación ganglionar produce indudablemente impacto en la supervivencia de los pacientes afectados de CCR. La incidencia de ganglios positivos (N1) aumenta con el estadio pT, y se asocia con metástasis a distancia y afectación venosa (107).

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 (108).

Otras publicaciones no conceden una supervivencia mayor al 10% a los cinco años a estos pacientes (109).

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 plantean francamente inferior a los pacientes sin afectación ganglionar (110).

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

1.4.1.6. Afectación metastásica

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 (111).

1.4.2. 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.

1.4.2.1. 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 (96), (112).

Los tumores diagnosticados de forma incidental presentan una mayor supervivencia: 81%-97% vivos a los cinco años frente al 65-75% de los sintomáticos, diferencia estadísticamente muy significativa. Tsui et al, no sólo confirman esta mayor supervivencia sino también un menor porcentaje de recurrencias (96, 112-116).

1.4.2.2. Estado funcional del paciente

El performance status (PS) es reconocido como factor pronóstico independiente en análisis multivariantes (71, 95, 116).

Este indicador pronóstico no quedaría limitado a los tumores localmente avanzados y/o metastásicos, sino también para los tumores localizados (117).

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%.

Grado	ECOG
0	Totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades anteriores a la enfermedad sin restricciones.
1	Restricciones en las actividades físicamente intensas, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de tipo sedentario.
2	Ambulatorio y capaz de atender todas sus necesidades personales, pero incapaz de realizar cualquier actividad de trabajo. Levantado hasta y aproximadamente más del 50% del tiempo de vigilia.
3	Capaz de atender sus necesidades personales con algunas limitaciones, encamado o sentado más del 50% del tiempo de vigilia
4	Completamente discapacitado. No puede atender ninguna de sus necesidades personales. Totalmente encamado o sentado.
5	Muerto.

Figura 3. Evaluación del performance status (118).

1.4.2.3. Trombocitosis

La existencia de trombocitosis es considerada como factor pronóstico independiente, de tal forma que los pacientes con un nivel plaquetario normal presentan mayor supervivencia que aquellos que poseen una cuantificación superior a 400.000/cc. (119).

Benzalah et al. encuentran 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) (120).

1.4.2.4.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%, o la neutrofilia, considerada factor independiente por algunos autores, si situamos el corte en 6.500 neutrófilos por microlitro (116), (120).

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

1.4.3.Factores anatomopatológicos

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.

1.4.3.1.Grado nuclear

El sistema de gradación nuclear más extendido en la actualidad es el de Fuhrman. Este sistema clasifica a los CCR 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: Grado 1 (50-100%), grado 2 (30-94%), grado 3 (10-80%) y grado 4 (9-66%) (121, 122).

Estas diferencias podrían estar justificadas por varias razones, como son la variabilidad interobservadores, 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 (123).

1.4.3.2. Tipo histológico

El carcinoma cromóforo clásicamente ha sido considerado de mejor pronóstico que el carcinoma de células claras, al igual que los tumores papilares (124).

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 (125), (126).

En este sentido el trabajo publicado el pasado año por Dall'Oglio et al, 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 (125).

1.4.3.3. 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. La supervivencia cáncer-específica a los cinco años desciende del 75% en aquellos tumores sin necrosis hasta el 36% en los que la poseen (127).

1.4.4. 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 CCR. 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 (128).

1.4.4.1.Inductores de hipoxia

-CAIX (carbonic anhydrase IX).

La enzima CAIX juega un importante papel en la regulación del pH celular, y se ha comprobado que más del 80 % de los CR primarios y metastásicos la expresan, a diferencia del riñón normal. Por tanto, se considera un factor de mal pronóstico (129).

- VEGF (vascular endothelial growth factor).

Parece que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se expresa de distinta forma según el tipo celular de CCR (130).

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 (131), (132).

1.4.4.2.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 estadios 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 poco (132).

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 (133).

1.4.4.3.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 (105, 128).

1.4.5.Nomogramas

1.4.5.1.CCR localizado

El estadio tumoral, el grado de Fuhrman y el subtipo de CCR son los factores pronósticos más importantes en el CCR localizado. Sin embargo, dada la complejidad biológica del CCR, estos factores por sí solos no permiten obtener una precisión suficiente en la

predicción del pronóstico de cada paciente. Existen determinadas características específicas de cada paciente después de la nefrectomía que utilizadas de forma combinada establecen algoritmos con el fin de mejorar la valoración del riesgo individual (51).

1.4.5.1.1. Nomograma de MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) propone un nomograma para los pacientes con CCR de células claras localizado, que incluye el tamaño tumoral, estadio tumoral T, grado, existencia de necrosis, invasión vascular y forma de presentación, con el que predice la probabilidad de encontrarse libre de enfermedad a los 5 años (134).

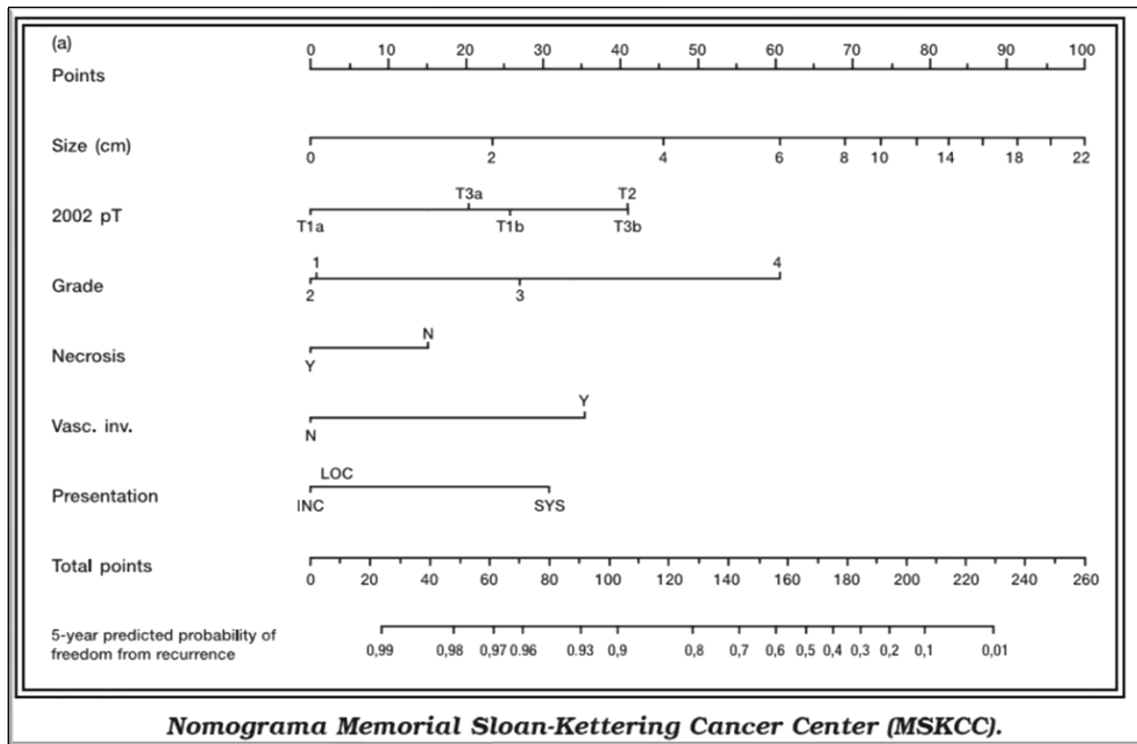


Figura 4. Nomograma MSKCC para CCR localizado (84).

1.4.5.1.2. UISS

En la Universidad de California, los Ángeles (UCLA) han elaborado un modelo (Integrate Staging System-UISS) que clasifica a los pacientes en grupos de riesgo con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia cáncer-específica. Este modelo integra el estadio T, el grado y el performance status (ECOG), diferenciando metastáticos de no metastáticos, con lo que consigue agrupar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto.

Para los no metastásicos ofrece una supervivencia a los 5 años del 83,8%, 71,9% ó 44% según sean de bajo, intermedio o alto riesgo respectivamente; mientras que para los metastásicos sería del 30%, 19,3% o 0% según se clasifiquen como bajo, intermedio o alto riesgo respectivamente (117), (118).

Nonmetastatic patients (NM)									
T stage	1		2	3				4	
Grade	1-2		3-4	↓	1		>1		↓
ECOGPS	0	≥1	0 ≥1	↓	0	≥1	0	≥1	↓
Risk	Low		Intermediate				High		

Metastatic patients (M)										
Stage	N1M0		N2M0/M1							
Grade	↓		1		2		3		4	
ECOG PS	↓		0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1
Risk	Low		Intermediate	Low	Intermediate				High	

UISS (Integrate Staging System), Universidad de California (UCLA).

Figura 5. Nomograma UISS (84).

1.4.5.1.3.SSING

En el grupo de la Clínica Mayo han desarrollado un nomograma que predice la supervivencia, tras calcular un score del 1 al 10 (SSING), desde el primero hasta el décimo año. Este modelo integra el estadio, tamaño, grado y la existencia de necrosis. En función de estas variables obtiene una puntuación que lleva a clasificar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de desarrollo de metástasis a lo largo de su evolución y siempre tras el tratamiento quirúrgico (95).

TABLE 5. SSIGN score algorithm	
The scores in this table are added together and the total is used to determine survival using table 6.	
Feature	Score
T stage	
pT1	0
pT2	1
pT3a	2
pT3b	2
pT3c	2
pT4	0
N stage	
pN0	0
pN1	2
pN2	2
M stage	
pM0	0
pM1	4
Tumor size (cm)	
Less than 5	0
5 or greater	2
Nuclear grade	
1	0
2	0
3	1
4	3
Necrosis	
Absent	0
Present	2

TABLE 6. Estimated cancer-specific survival following radical nephrectomy for clear cell renal carcinoma by SSIGN score						
SSIGN score	No. (%)	% Estimated cancer specific survival (SE, No. at risk)				
		Year 1	Year 3	Year 5	Year 7	Year 10
0-1	402 (22.3)	100.0 (0.0, 378)	97.7 (0.3, 340)	96.4 (0.4, 303)	96.7 (0.6, 235)	97.1 (1.1, 185)
2	236 (13.0)	99.1 (0.6, 221)	95.9 (1.4, 101)	94.8 (1.5, 162)	90.3 (2.2, 131)	85.3 (2.9, 89)
3	199 (11.0)	97.4 (1.1, 185)	90.3 (2.2, 153)	87.8 (2.5, 127)	81.8 (3.1, 95)	77.0 (3.5, 82)
4	206 (11.4)	95.4 (1.5, 182)	87.1 (2.5, 147)	79.1 (3.1, 116)	70.5 (3.6, 86)	66.2 (3.9, 53)
5	153 (8.6)	91.1 (2.4, 131)	71.3 (3.8, 92)	65.4 (4.1, 70)	57.1 (4.5, 48)	50.0 (5.0, 33)
6	88 (4.9)	87.0 (3.7, 73)	69.8 (5.1, 95)	54.0 (5.8, 37)	46.4 (5.8, 30)	38.8 (6.0, 18)
7	200 (11.1)	80.3 (2.9, 152)	52.4 (3.7, 80)	41.0 (3.8, 61)	34.0 (3.7, 45)	28.1 (3.7, 27)
8	61 (3.4)	65.1 (6.1, 39)	38.9 (6.4, 21)	23.6 (5.8, 10)	12.7 (5.1, 4)	12.7 (5.1, 4)
9	100 (5.6)	60.5 (5.0, 57)	26.8 (4.7, 23)	19.6 (4.3, 14)	18.1 (4.2, 12)	14.8 (4.0, 8)
10 or greater	157 (8.7)	36.2 (4.0, 53)	11.9 (2.8, 14)	7.4 (2.4, 8)	4.6 (1.9, 5)	4.6 (1.9, 4)

Score SSING - Mayo Clinic.

Figura 6. Nomograma SSING (93).

1.4.5.1.4. Karakiewicz

Se trata de un nomograma para la predicción de SCE con el desarrollo de una cohorte de 2530 pacientes y una cohorte de validación externa de 1422 pacientes. Es similar al UISS, pero el tamaño del tumor se utiliza como variable continua y el estado ECOG se sustituye por una clasificación de síntomas que distingue la ausencia de los mismos, síntomas locales o sistémicos (110).

1.4.5.2. CCR metastásico

1.4.5.2.1. Grupo francés

Este modelo fue diseñado para predecir la progresión y supervivencia según de la inmunoterapia basada en citoquinas. Se trata de un modelo 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. Estratifica a los pacientes según el número de factores pronósticos adversos en tres grupos pronósticos: bueno, intermedio y malo, con índices de supervivencia media de 42, 15 y 6 meses, respectivamente. Esta herramienta debe reevaluarse con el nuevo escenario de tratamientos antiangiogénicos e inmunoterápicos (135).

1.4.5.2.2.MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognostic system

En relación a los CCR metastásicos, Motzer et al publica el primer nomograma para predecir SLP después de tratamiento con Sunitinib. Establecen un nomograma, basado en: el performance status según la escala de Karnofsky, siendo diferenciador si éste se sitúa por debajo del 80%; tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento, siendo significativo si se trata de un período inferior a 12 meses; y las determinaciones de hemoglobina, calcio y LDH (52).

1.4.5.2.3.Heng score

Este nomograma está basado en las mismas características que el nomograma de MSKCC teniendo en cuenta además el recuento de plaquetas y neutrófilos, sin prestar atención a la determinación de LDH. Este modelo define tres poblaciones distintas con una mediana de supervivencia global de 37,28,5 y 9,4 meses, respectivamente (136).

1.4.5.2.4.IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium)

Dicho nomograma tiene en cuenta el performance status y la determinación de hemoglobina, calcio, neutrófilos y plaquetas (137).

Anatomical, histological, and clinical variables in the commonly used prognostic models for localised and metastatic RCC

Prognostic Models	Variables	TNM	ECOG	Karnofsky	RCC	Fuhrman	Tumour	Tumour	Delay	LDH	Corrected	Haemoglobin	Neutrophil	Platelet
		Stage	PS	PS	related symptoms	grade	necrosis	size	between diagnosis and treatment		calcium		count	count
Localised RCC	UISS	x	x			x								
	SSIGN	x				x	x	x						
	Post-operative Karakiewicz's nomogram	x			x	x		x						
Metastatic RCC	MSKCC prognostic system			x					x	x	x	x		
	IMDC			x	x						x	x	x	x
	Heng's model			x					x		x	x	x	x

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; LDH = lactate dehydrogenase; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PS = performance status; SSIGN = Stage Size Grade Necrosis; UISS = University of California Los Angeles integrated staging system.

Figura 7. Nomogramas en CCR localizado y CCR metastásico (138).

De forma general, la exactitud en la predicción de los nomogramas actuales de CCR metastásico es inferior a los desarrollados para el CCR localizado, dado a que estos modelos les faltan variables patológicas relacionadas con el tumor renal primario, que podrían conducir a una mejoría en la capacidad pronóstica. El interés principal se centra

actualmente en el estudio de marcadores biológicos y moleculares que puedan mejorar la exactitud de los modelos actuales.

1.5.Tratamiento

1.5.1.Tratamiento del CCR localizado

1.5.1.1.Tratamiento quirúrgico

1.5.1.1.1.Nefrectomía radical y parcial

La nefrectomía radical consiste en la extirpación del riñón con fascia de Gerota, ligadura de arteria y vena renales, con o sin extirpación de la glándula suprarrenal homolateral y extirpación de ganglios linfáticos regionales en función de la sospecha de afectación de éstos (139).

La cirugía renal, parcial y radical, constituye el gold standard de tratamiento de los tumores renales, y es el tratamiento con el que se comparan todas las terapias alternativas que han ido surgiendo posteriormente (140).

Numerosos estudios han demostrado que la seguridad oncológica (supervivencia cáncer específica y libre de progresión) de la nefrectomía parcial (cirugía preservadora de nefronas) es similar a la de la nefrectomía radical (141).

Por este motivo, la nefrectomía parcial debe constituir el tratamiento de elección en pacientes con tumores renales T1 debido a que se realiza una preservación de la función renal y limita a largo plazo el desarrollo de trastornos metabólicos y cardiovasculares (39).

En pacientes con enfermedad renal crónica o factores de riesgo para desarrollarla en un futuro, la nefrectomía parcial es la opción quirúrgica de elección ya que evita un mayor deterioro de la función renal, asociado a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal y la necesidad de hemodiálisis (142).

La nefrectomía parcial no es adecuada en algunos pacientes con CCR localizado en las siguientes situaciones:

- volumen insuficiente del parénquima restante para mantener la función adecuada del órgano
- trombosis de la vena renal
- localización tumoral desfavorable
- uso de anticoagulantes.

En estas situaciones, el tratamiento quirúrgico de elección es la nefrectomía radical (143-145).

La mayoría de los estudios que comparan la cirugía parcial con la radical en los tumores T2 presentan un predominio del abordaje radical (90% frente a 10% parcial), siendo reflejo del panorama quirúrgico de los tumores en este estadio. Los estudios que se basan en la práctica de la cirugía parcial en este tipo de tumores muestran datos de supervivencia cáncer específica y recurrencia favorables en comparación con la cirugía radical. No obstante, la cirugía parcial presenta mayor tasa de complicaciones, pérdidas sanguíneas y estancia hospitalaria (146).

Por tanto, la tendencia actual es la realización de cirugía radical en los tumores renales T2 debido a la falta de robusta evidencia científica referente a datos de supervivencia y la gran complejidad técnica de la realización de cirugías parciales en este contexto. Aún así, se debe valorar la cirugía parcial en circunstancias muy particulares (147), (51).

1.5.1.1.1.1.Diferentes técnicas de la nefrectomía radical y parcial

Existen tres grandes abordajes de la nefrectomía radical y parcial: abierto, laparoscópico y robótico. Además, existen otros abordajes menos convencionales, como el puerto único, la cirugía a través de orificios naturales (NOTES) y el abordaje mano-asistido; que podrían considerarse variantes del abordaje laparoscópico.

1.5.1.1.1.1.1.Diferentes técnicas de la nefrectomía radical

No existen diferencias significativas entre los tres grandes abordajes en cuanto a resultados de supervivencia cáncer específica, libre de progresión y global a corto plazo, considerándose todos ellos similares desde el punto de vista oncológico (148), (149).

Sin embargo, sí que existen diferencias en cuanto a morbilidad, el abordaje laparoscópico frente al abierto presenta una menor estancia hospitalaria, menor requerimiento analgésico, más temprana recuperación funcional y menores pérdidas sanguíneas (150).

1.5.1.1.1.1.2.Diferentes técnicas de la nefrectomía parcial

La nefrectomía parcial se debe llevar a cabo mediante abordaje abierto, laparoscópico puro o asistido por robot, en base a la experiencia del cirujano (151).

Se debe realizar la cirugía preservadora de nefronas (nefrectomía parcial) en pacientes con tumores T1 candidatos a este tipo de cirugía sea cual sea el abordaje, incluyendo el abierto. Por lo tanto, no se recomienda la realización de una técnica mínimamente invasiva si dicho abordaje compromete los resultados oncológicos, funcionales y los objetivos perioperatorios (148).

1.5.1.1.1.2.Márgenes positivos en el estudio histopatológico de la pieza de nefrectomía

La realización de la nefrectomía parcial está asociada con un mayor porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos (8%) en comparación con la nefrectomía abierta (152).

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos es más frecuente en los casos en que la cirugía parcial es imperativa (riñón único o patología bilateral) y cuando existen características patológicas tales como pT2a, pT3a, grado III-IV (153).

El resultado pronóstico de la presencia de márgenes quirúrgicos positivos queda aún por determinar, puesto que no se traduce necesariamente en peor supervivencia (154), (120).

Además, en la mayoría de pacientes que posteriormente son sometidos a nefrectomía radical o re-resección del margen quirúrgico existe un sobretratamiento, pero en un pequeño porcentaje de pacientes existe muestras de malignidad residual (155).

La recidiva local sobre el lecho quirúrgico se da en el 16% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos frente al 3% en aquellos con márgenes negativos (153).

Los pacientes que presentan márgenes quirúrgicos positivos deben ser informados de que se debe realizar un seguimiento mediante pruebas de imagen más intensivo y de que existe el riesgo de precisar otras intervenciones locales secundarias (51).

Sin embargo, la protección frente a la recurrencia local no está asegurada con la presencia de márgenes negativos (156).

1.5.1.1.2.Procedimientos asociados

1.5.1.1.2.1.Suprarrenalectomía

Varios estudios reflejan que la ubicación del tumor en el polo superior renal no es predictiva de afectación de la glándula suprarrenal, siendo el tamaño tumoral el factor que más puede influir sobre esta afectación.

La suprarrenalectomía debe estar justificada en base a hallazgos radiológicos o intraoperatorios debido a que la suprarrenalectomía ipsilateral en cirugía radical o parcial no ha demostrado beneficios en supervivencia en ausencia de evidencia clínica de afectación de la glándula suprarrenal (157), (158).

1.5.1.1.2.2.Linfadenectomía

La linfadenectomía regional permite una estadificación patológica más precisa, sin embargo, su valor terapéutico es controvertido. Existe un pequeño grupo de pacientes con afectación microscópica ganglionar que teóricamente se podrían beneficiar de este procedimiento (157).

La evaluación clínica del estadio N se basa en la detección de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos a través de las pruebas de imagen o a los hallazgos intraoperatorios. Sin embargo, las pruebas de imagen actuales, tanto RMN como TAC, son incapaces de diagnosticar ganglios que no están aumentados de tamaño. Además, menos del 20% de los ganglios sospechosos en pruebas de imagen o intraoperatoriamente, son positivos en el análisis histológico (159).

No es claramente conocida la expansión linfática de los tumores renales, que en hasta un 35% pueden presentar afectación de ganglios en la región interaortocava sin afectar la región inguinal. La realización de la linfadenectomía extendida debe incluir aquellos ganglios linfáticos que rodean los grandes vasos ipsilaterales y la región interaortoiliaca hasta el cruce con la arteria ilíaca común ipsilateral (160).

En pacientes con enfermedad localizada sin evidencia clínica de metástasis ganglionar (Pn0), no se ha demostrado el beneficio en supervivencia de la realización de linfadenectomía. El estudio europeo de Capitanio y cols, con 1983 pacientes, demuestra un aumento de la supervivencia cáncer específica de una linfadenectomía extendida en pacientes con tumores con factores pronósticos desfavorables como la invasión linfovascular, la diferenciación sarcomatoide o rabdoide, o el gran tamaño tumoral (161).

1.5.1.1.2.3.Embolización

La embolización tumoral previa a la nefrectomía, no aporta ningún beneficio (162), (163). En pacientes no aptos para cirugía, o con enfermedad no reseccable, la embolización puede ser una opción alternativa para controlar los síntomas, incluida la hematuria macroscópica o el dolor en flanco (164), (165), (166).

1.5.1.2.Alternativas terapéuticas a la cirugía

Los estudios publicados en referencia a la comparación de los resultados oncológicos de la cirugía (radical o parcial) frente al manejo no quirúrgico de los tumores menores a 4 cm muestran una mortalidad cáncer-específica significativamente menor en aquellos pacientes tratados con manejo quirúrgico (167), (168), (169).

Aunque una de las limitaciones de estas conclusiones radica en que el brazo de pacientes de manejo no quirúrgico lo constituían pacientes añosos, frágiles y no candidatos a cirugía; en el análisis del subgrupo de edad avanzada (>75años) dentro del manejo quirúrgico éstos presentaban el mismo beneficio en mortalidad cáncer-específica (167), (170).

Se debe ofrecer la vigilancia activa, la ablación por radiofrecuencia y crioablación a pacientes ancianos y/o con comorbilidades con pequeñas masas renales (171).

1.5.1.2.1. Vigilancia activa

Los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades que presentan pequeñas masas renales incidentales tienen una baja mortalidad específica por CCR y una mortalidad significativa por otras causas no cáncer-específicas (149), (172).

La vigilancia activa se define como la monitorización inicial del tamaño del tumor mediante pruebas de imagen abdominales (TC, RMN, ecografía) con la intención de una intervención tardía reservada para tumores que muestran progresión clínica durante el seguimiento.

El concepto de vigilancia difiere del concepto de observación, ésta está reservada para pacientes cuyas comorbilidades contraindican cualquier tratamiento activo y no requieren seguimiento mediante pruebas de imagen, a menos que exista una progresión clínica (173).

En la serie más amplia de vigilancia activa publicada, el crecimiento de tumores renales fue bajo y la progresión a enfermedad metastásica fue informada en un limitado porcentaje de pacientes (1-2%) (174), (175).

En general, los resultados oncológicos a corto y mediano plazo indican que en pacientes seleccionados con edad avanzada y /o comorbilidades, la vigilancia activa es apropiada para monitorizar inicialmente pequeñas masas renales, seguido, si es necesario, de un tratamiento para la progresión (176), (177-179).

1.5.1.2.2. Técnicas ablativas

Las técnicas ablativas son procedimientos mínimamente invasivos para tratar masas renales de pequeño tamaño, en general menores de 4cm. Aunque no hay estudios que proporcionen datos oncológicos ni estudios comparativos con el tratamiento estándar (la nefrectomía parcial) de calidad, sí que parecen técnicas que no ofrecen malos resultados oncológicos y las complicaciones quirúrgicas reportadas son algo menores (180, 181), (182, 183).

En las primeras series de estas técnicas se incluían pacientes de edades avanzadas, tumores en riñones únicos o tumores bilaterales, así como pacientes que no eran candidatos a cirugía o rechazaban la misma.

1.5.1.2.2.1.Crioablación

La crioablación se realiza mediante un abordaje percutáneo o laparoscópico asistido. En estudios comparativos, no hubo diferencias significativas en las tasas de complicaciones generales entre la crioablación laparoscópica y percutánea (51, 184), (185).

Los estudios que compararon la nefrectomía parcial abierta, laparoscópica o robótica con la crioablación percutánea o laparoscópica presentaron resultados oncológicos mixtos: algunos estudios no mostraron diferencias en supervivencia global, supervivencia cáncer-específica, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia local o progresión a enfermedad metastásica; y otros mostraron un beneficio significativo para las técnicas de nefrectomía parcial para algunos o todos estos resultados. Ningún estudio demostró beneficio oncológico de la crioablación superior a la nefrectomía parcial (186) .

Los resultados perioperatorios, las tasas de complicaciones y otras medidas de calidad de vida fueron mixtas (187), (188), (189).

1.5.1.2.2.2.Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia se realiza por vía laparoscópica o percutánea.

Los estudios comparativos con nefrectomía parcial concluyen que no hay diferencias en supervivencia global ni en supervivencia cáncer-específica. En un metaanálisis reciente, Pan et al. concluyen que la recidiva fue algo superior en los pacientes tratados con radiofrecuencia sin aumento en el número de pacientes con metástasis. Las complicaciones y la función renal fueron similares en los dos grupos (190).

Jones et al. presentan un metaanálisis que incluyó 2.340 pacientes tratados con radiofrecuencia o crioablación, dividiendo a los pacientes en 2 grupos ≤ 3 y > 3 cm. La supervivencia cáncer-específica fue de 98.4 %, a los 5 años, y 98.2 %, a los 9 años, para los tumores ≤ 3 y 95.0 % y 93.9 %, respectivamente, para los mayores de 3 cm. Las diferencias fueron significativas ($p=0.001$) en el análisis univariado, aunque concluyen que en los tumores mayores de 3 cm la supervivencia cáncer-específica es razonablemente buena.

Existen estudios de baja calidad que sugieren una tasa de recurrencia local más alta para las terapias de ablación térmica en comparación con la nefrectomía parcial (191).

La conclusión de la guía EAU radica en que la calidad de los datos disponibles no permite actualmente extraer conclusiones definitivas con respecto a la morbilidad y los resultados oncológicos de la crioablación y la ablación por radiofrecuencia.

1.5.1.2.2.3.Otras técnicas ablativas

Algunos estudios han demostrado la viabilidad de otras técnicas de ablación, como la ablación por microondas, la ablación con láser y la ablación focalizada de alta intensidad. Sin embargo, estas técnicas se consideran experimentales.

1.5.2.Tratamiento del CCR localmente avanzado

1.5.2.1.Manejo de ganglios linfáticos clínicamente positivos (cN+).

En presencia de LN clínicamente positivos (cN +), la linfadenectomía siempre está justificada (116).

Sin embargo, el alcance de la linfadenectomía sigue siendo controvertido (161).

Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis intentaron evaluar el papel de la linfadenectomía retroperitoneal en pacientes no metastásicos y CCRm.

La revisión incluyó varios estudios que reclutaron pacientes con alto riesgo de metástasis de ganglios linfáticos, incluidos pacientes con cN1. La disección de ganglios linfáticos no se asoció con ningún beneficio de supervivencia, sin embargo, puede proporcionar información para estadificación local (192).

Un análisis reciente también indica que la linfadenectomía regional no está asociada con mejores resultados oncológicos en pacientes con evidencia clínica radiográfica de afectación ganglionar (cN1) (193).

1.5.2.2.Manejo de CCR localmente avanzado irresecable

En pacientes con enfermedad no resecable, la embolización puede controlar los síntomas, incluida la hematuria macroscópica o dolor en flanco.

El uso de terapia dirigida neoadyuvante para reducir el tamaño de los tumores es experimental y no puede recomendarse fuera de los ensayos clínicos (166, 194, 195).

1.5.2.3.Manejo de CCR con trombo en cava

La formación de trombos tumorales en la vena cava inferior en pacientes con CCR es un factor pronóstico adverso significativo. Tradicionalmente, los pacientes con trombo

tumoral venoso se someten a cirugía para extirpar el riñón y el trombo tumoral. La resección quirúrgica agresiva es la opción de tratamiento comúnmente aceptada en este escenario. Sin embargo, existen incertidumbres sobre el mejor enfoque para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes (196-204).

La evidencia de los estudios que valoran si los pacientes con trombo tumoral venoso deben someterse a cirugía se basa solo en series de casos. En uno de los estudios más grandes publicados, un mayor nivel de trombo no se asoció con un aumento de la diseminación tumoral a ganglios linfáticos, grasa perirrenal o metástasis a distancia. Por lo tanto, en todos los pacientes con enfermedad no metastásica y trombo tumoral venoso, y un performance status aceptable, debe considerarse la intervención quirúrgica, independientemente de la extensión del trombo tumoral. La técnica quirúrgica y el enfoque para cada caso deben seleccionarse en función de la extensión del trombo tumoral (103).

En cuanto a la estrategia quirúrgica utilizada, las técnicas con mínimo acceso obtuvieron un tiempo operatorio significativamente más corto en comparación con la esternotomía mediana tradicional (205), (206).

La embolización preoperatoria se asoció con un mayor tiempo de operación, pérdida de sangre, estancia hospitalaria y mortalidad perioperatoria en pacientes con CCR T3 (207).

Ninguna estrategia quirúrgica demostró ser superior para la escisión del trombo tumoral venoso. La técnica quirúrgica y el enfoque para cada caso deben seleccionarse en función de la extensión del trombo tumoral (208), (205), (206).

1.5.2.4. Tratamiento adyuvante

Actualmente no hay evidencia en ensayos aleatorizados en fase III que establezcan que la terapia adyuvante ofrece un beneficio de supervivencia.

El impacto sobre la supervivencia global de la vacunación tumoral adyuvante en pacientes seleccionados sometidos a nefrectomía por carcinomas renales T3 permanece por determinar (NE: 1b) (209), (210), (211), (212), (213)

Los resultados de ensayos previos que estudiaron interferón alfa (IFN- α) e interleucina-2 (IL-2) no mostraron un beneficio de supervivencia (214).

El complejo de proteína-péptido de choque térmico 96 (vitespen) puede tener un beneficio en un subgrupo de pacientes, pero los datos generales de los ensayos de fase III fueron negativos (153).

En el estudio ARISER, que utilizaba un anticuerpo monoclonal contra la carboanhidrasa IX (CAIX) llamado Girentuximab, no se observaron diferencias en supervivencia libre de enfermedad en el análisis general del ensayo, pero una evaluación por subgrupos de los pacientes con alta expresión de CAIX sugirió potencial beneficio de Girentuximab en esta población (215).

Varios ensayos que investigan la utilización de sunitinib, sorafenib, pazopanib en uso adyuvante han sido publicados mientras que algunos con sorafenib, axitinib y everolimus están pendientes de reclutamiento y de resultados en los próximos años.

En la actualidad, no hay evidencia del uso adyuvante de inhibidores de TKIs (VEGFR-TKIs) o inhibidores de mTOR. Hasta el momento, se han publicado tres ensayos clínicos aleatorizados que comparan inhibidores deTKI versus placebo.

Uno de los ensayos de terapia adyuvante más importante es ASSURE en 2015 que compara sunitinib versus sorafenib versus placebo después de un análisis intermedio realizado con el 62% de los datos disponibles. Los resultados no demostraron diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global entre los brazos aleatorizados y el placebo y se concluyó que no se debe administrar terapia adyuvante con sunitinib o sorafenib (216), (217).

Otro de los estudios fue S-TRACT, en el que se incluyeron 615 pacientes aleatorizados a sunitinib o placebo. Los resultados mostraron un beneficio de sunitinib sobre el placebo en supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,76; IC del 95%: 0,59-0,98, $p = 0,03$) pero los datos en supervivencia global eran inmaduros.

La toxicidad grado 3-4 en el estudio fue del 60,5% para los pacientes que recibieron sunitinib, lo que se tradujo en diferencias significativas en la calidad de vida por pérdida de apetito y diarrea.

El estudio publicó sus resultados actualizados en 2018; los resultados en supervivencia libre de enfermedad no se modificaron significativamente (HR: 0,74; IC del 95%: 0,55-0,99, $p = 0,04$), y la mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los brazos (HR: 0,92, IC del 95%: 0,66-1,28, $p = 0,6$) (218).

El estudio PROTECT aleatorizó a 1.135 pacientes entre pazopanib (n = 571) y placebo (n = 564) en una asignación al azar 1: 1. El objetivo primario fue modificado después de 400 pacientes incluidos en pazopanib 800 mg frente a placebo, a supervivencia libre de enfermedad con pazopanib 600 mg. Los resultados del análisis primario de supervivencia libre de enfermedad en el brazo de pazopanib 600 mg con intención de tratar (ITT) no fueron significativos (HR: 0,86; IC del 95%: 0,7, 1,06; p = 0,16). Los resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad en la población de 800 mg de pazopanib fueron mejores (HR: 0,69; IC del 95%: 0,61 0,94 a 1,06; p = 0,02). No se observó ningún beneficio en supervivencia global en la población de 600 mg de pazopanib (HR: 0,79, IC del 95%: 0,57-1,09, p = 0,16). Los datos sugieren que la terapia a dosis completa se asocia con una mejor supervivencia libre de enfermedad en el análisis por subconjuntos en estos estudios. Además, no se ha establecido una asociación fuerte de supervivencia libre de enfermedad con la supervivencia global en CCR (52), (219), (220).

En resumen, hay datos contradictorios en los tres estudios disponibles de terapia adyuvante. Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis combinaron los resultados de los tres ensayos clínicos aleatorizados. El análisis agrupado de VEGFR-TKIs versus placebo demostró que la terapia dirigida a VEGFR no se asoció estadísticamente de manera significativa con una mejor supervivencia libre de enfermedad (HR: 0.92, IC 95%: 0.82-1.03, p = 0.16) ni OS (HR: 0.98, 95% IC: 0,84-1,15, p = 0,84) en comparación con placebo.

El grupo con terapia adyuvante experimentó tasas significativamente más altas de eventos adversos de grado 3-4 (OR: 5.89, IC 95%: 4.85-7.15, p <0.001).

En resumen, actualmente hay una falta de beneficios comprobados de la terapia adyuvante con VEGFR-TKI para pacientes con CCR de alto riesgo después de la nefrectomía.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha aprobado sunitinib para el tratamiento adyuvante de CCR de alto riesgo en pacientes adultos después de la nefrectomía (221).

1.5.3.CCR Avanzado o metastásico

1.5.3.1.Tratamiento local del CCR Avanzado o metastásico.

1.5.3.1.1.Nefrectomía citorreductora

La resección tumoral se considera curativa si se extirpan todos los depósitos tumorales. En el escenario del CCR Avanzado o metastásico la resección tumoral curativa incluye pacientes en los que sea posible resecar el tumor primario y metastasis simple u oligometastasis. En la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica esta situación no será posible y la nefrectomía citorreductora será paliativa, precisandose tratamientos sistémicos adicionales (222).

El principio de la nefrectomía citorreductora se basa en que la exéresis del tumor primario potencia el sistema inmune frente a las masas residuales y elimina la fuente primaria de potenciales nuevas metástasis. Previo al nacimiento de las terapias diana para el tratamiento del CCR metastásico, el papel de la nefrectomía citorreductora y posterior inmunoterapia con citoquinas basaba su evidencia en dos principales estudios (223), (224), (225).

Estos estudios evidenciaron un impacto en supervivencia de pacientes que eran sometidos a nefrectomía citorreductora seguida de tratamiento sistémico con interferón (IFN) frente aquellos que solo recibían el tratamiento con IFN. En un análisis combinado de estos dos estudios la mediana de supervivencia global fue mayor (13.6 frente a 7.8 meses) y el riesgo de muerte se redujo en un 31 % en el grupo de nefrectomía citorreductora ($p=0.002$)⁴. Por lo que el beneficio de la nefrectomía citorreductora seguida de citoquinas quedaba demostrado (226).

Ante la introducción de las terapias dianas y los nuevos inmunoterápicos frente al PD-1 o CTLA en el tratamiento del CCR metastásico, existen dudas acerca del impacto de la citorreducción en el CCR metastásico. No obstante, la nefrectomía citorreductora sigue siendo una parte integral del abordaje multimodal para pacientes seleccionados adecuadamente, según el conocimiento transferido de los ensayos realizados en la era de inmunoterapia (227).

El papel y la secuencia de la nefrectomía citorreductora en la era de la terapia dirigida ha sido investigado por dos ensayos clínicos aleatorizados: CARMENA y EORTC 30073 SURTIME.

CARMENA fue un ensayo clínico aleatorizado fase III de no inferioridad que estudió el papel de la nefrectomía citorreductora inmediata seguida de sunitinib versus sunitinib solo. El ensayo incluyó a 450 pacientes con CCR de células claras metastásico de pronóstico según MSKCC intermedio y desfavorable, con 226 pacientes asignados al brazo de nefrectomía citorreductora seguida de sunitinib y 224 al brazo de sunitinib solo. En ambos brazos los pacientes tenían una mediana de dos localizaciones de metastasis y una carga tumoral de 140 ml medida según criterios e enfermedad medible según criterios RECIST 1.1, de los cuales 80 ml correspondían al tumor primario.

El estudio no alcanzó el reclutamiento necesario de 576 pacientes y la Comisión Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) aconsejó al comité directivo del ensayo que cerrara el estudio.

En un análisis por intención de tratar después de una mediana de seguimiento de 50.9 meses, la mediana de SG con nefrectomía citorreductora fue de 13.9 meses versus 18.4 meses con sunitinib solo (HR: 0.89; IC 95%: 0.71-1.10). Este hallazgo se encontró en ambos grupos de riesgo. Para los pacientes con riesgo intermedio de MSKCC (n = 256) la mediana de SG fue de 19.0 meses con nefrectomía citorreductora y 23.4 meses con sunitinib solo (HR: 0.92; IC 95%: 0.60-1.24) y para MSKCC de pronóstico pobre (n = 193) 10.2 meses y 13,3 meses, respectivamente (HR: 0,86; IC del 95%: 0,62-1,17).

La mediana de SLP en el análisis por intención de tratar fue de 7,2 meses con nefrectomía citorreductora y 8,3 meses con sunitinib solo (HR: 0,82; IC del 95%: 0,67 a 1,00). La tasa de beneficio clínico, definida como el control de la enfermedad más allá de las 12 semanas, fue del 36,6% con nefrectomía citorreductora y del 47,9% con sunitinib solo (p = 0,022).

Es de destacar que 38 pacientes en el brazo de sunitinib solo requirieron nefrectomía citorreductora secundaria debido a síntomas agudos o después de una respuesta completa o casi completa. La mediana del tiempo desde la aleatorización a la nefrectomía citorreductora secundaria fue de 11,1 meses.

El ensayo mostró que sunitinib solo no era inferior a la nefrectomía citorreductora seguida de sunitinib con respecto a SG (228).

El estudio aleatorizado EORTC SURTIME reveló que la secuencia de nefrectomía citorreductora (diferida o inmediata) y sunitinib no influía en SLP (FC: [IC 95%]: 0,88 [0,59-1,37], $p = 0,569$). El reclutamiento del ensayo fue bajo y, por lo tanto, los resultados son exploratorios.

Sin embargo, en el análisis del objetivo secundario SG se observó un fuerte beneficio de la SG a favor del brazo de la nefrectomía diferida en el análisis por intención de tratar con una mediana de SG de 32.4 meses (14.5-65.3) en el brazo de nefrectomía citorreductora diferida versus 15.0 meses (9.3-29.5) en el brazo de nefrectomía citorreductora inmediata (HR: [IC 95%] 0.57 [0.34-0.95] $p = 0.032$).

La nefrectomía citorreductora diferida parece seleccionar pacientes con resistencia inherente a la terapia sistémica, confirmando los hallazgos encontrados previamente en los estudios de fase II de un solo brazo (229).

La nefrectomía citorreductora no está recomendada en pacientes con un performance status bajo o de pronóstico desfavorable según IMDC, pequeños tumores primarios con alta carga metastásica y/o rasgos sarcomatoides (136).

1.5.3.1.2.Embolización del tumor primario

En pacientes no candidatos para cirugía, o con enfermedad no resecable, la embolización puede controlar los síntomas, incluida la hematuria macroscópica o el dolor en flanco (166, 194, 230).

1.5.3.2.Tratamiento de las metastasis en CCR metastásico

1.5.3.2.1.Metastasectomía

Las metástasis del CCR son comunes en los pulmones, los huesos, el hígado y el cerebro, pero pueden afectar a cualquier lugar de la anatomía. La resección quirúrgica es un posible tratamiento para estas metástasis, aunque la accesibilidad y resecabilidad de las metástasis, pueden condicionar la decisión terapéutica.

El CCR con frecuencia ocasiona metástasis sincrónicas o metacrónicas y tiene una mortalidad ajustada por edad en Europa de 2,6 % (1).

Para el CCR metastásico sincrónico, la nefrectomía citorreductora en combinación con el tratamiento con IFN-alfa demostró una mejoría significativa en la mediana de SG en comparación con el tratamiento con IFN-alfa solo (222).

Sin embargo, en la era de los agentes diana, el papel de la nefrectomía citorreductora no está aún bien definido. Con los fármacos antiangiogénicos actuales, la proporción de pacientes que logran una respuesta objetiva se sitúa en torno al 20-40 %, pero las respuestas completas tan solo se producen en un 1-3 % de los pacientes (231), (232), (136).

Datos de un análisis poblacional sugieren que la mediana de SG se sitúa entre los 9-40 meses, dependiendo de los factores de riesgo clínicos de los pacientes (233).

Por lo tanto, con la excepción de las respuestas raras pero duraderas tras dosis altas de interleuquina-2, la exéresis de todas las lesiones sincrónicas o metacrónicas, mientras sea técnicamente factible, proporciona la única alternativa de tratamiento potencialmente curativa.

A pesar de los datos retrospectivos que sugieren consistentemente que la resección completa del CCR metastásico solitario u oligometastásico proporciona un pronóstico favorable, existen

dudas sobre si esto obedece a una biología tumoral favorable, al papel de la metastasectomía o a ambos. Diversos estudios retrospectivos comparando la ausencia de metastasectomía o metastasectomía incompleta frente a la metastasectomía completa, han demostrado una mejor SG y SCE a favor de la metastasectomía completa (234).

1.5.3.2.1.1. Metástasis pulmonares

El pulmón es el lugar más frecuente de afectación metastásica en el CCR con una incidencia entre el 45 y el 75 % (235).

El único tratamiento efectivo hoy en día para pacientes con afectación pulmonar metastásica aislada está constituido por la segmentectomía, lobectomía o neumonectomía, consiguiendo unas tasas de supervivencia a los 5 años que oscilan entre el 36 y el 50 % (236).

En un estudio realizado por Pfannschmidt et al. identificaron 149 pacientes de 191 a los que se les practicó una resección metastásica pulmonar completa. La supervivencia a los 5 años tras metastasectomía completa fue del 41.5 % mientras que para la resección incompleta fue tan solo del 22.1 %. El estudio multivariante demostró que el número de metástasis pulmonares inferior a 7, la afectación metastásica ganglionar y el intervalo libre de enfermedad desde la nefrectomía, fueron predictores de supervivencia tras la metastasectomía completa (237).

Winter et al. Realizó un análisis de 110 pacientes que demostró que la afectación ganglionar mediastínica constituye un factor pronóstico independiente para la supervivencia y, de hecho, la resección ganglionar mostró una tendencia a mejorar la supervivencia en estos pacientes (238).

1.5.3.2.1.2. Metástasis óseas

El hueso es el segundo lugar en frecuencia de afectación metastásica en el CCR, con una incidencia entorno al 15-34 % (239).

En comparación con metástasis de otras localizaciones, las metástasis óseas presentan un peor pronóstico. La supervivencia a los 5 años tras la resección de metástasis ósea única oscila entre el 15 y el 35 % (240).

Además del alivio paliativo del dolor y la prevención de fracturas patológicas o compresión de la medula espinal, también se debe considerar la cirugía de metástasis óseas en CCR en aquellos pacientes con metástasis óseas únicas en los que tasas de supervivencia superiores a 12 meses son potencialmente alcanzables (241).

La afectación ósea metastásica puede ocasionar dolor óseo, compresión medular con afectación neurológica, fracturas patológicas y/o hipercalcemia.

La presencia de metástasis óseas sigue teniendo un impacto negativo en la supervivencia, aún en la era de los agentes diana. En la serie más larga publicada hasta la fecha con 2000 pacientes tratados con agentes diana, la presencia de metástasis óseas constituye un factor independiente predictor de supervivencia tanto en el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto (239).

1.5.3.2.1.3. Metástasis hepáticas

Las metástasis hepáticas ocurren en el 20 % de los pacientes con CCR metastásico con una SG de unos 14 meses (239).

La existencia de metástasis hepáticas suele ser un signo ominoso de inminente diseminación y progresión de la enfermedad y por ello la literatura al respecto de resección quirúrgica hepática en el CCR es escasa. Aún en el caso de lesiones susceptibles de resección hepática, la supervivencia a los 5 años es muy pobre, oscilando entre el 18 y el 43 % (242, 243).

Un estudio realizado Ruys et al. de población holandesa evaluó los resultados del tratamiento quirúrgico en 33 pacientes con metástasis hepáticas de 14 centros diferentes. Durante un periodo de 18 años estos pacientes tan solo supusieron el 1 % de todos los pacientes diagnosticados con CCR metastásico hepático. La SG a 1, 3 y 5 años fue de 79, 47 y 43 %, respectivamente. La presencia de metástasis metacrónicas y resección radical fueron factores pronósticos de SG. El tamaño inferior a 0,5 cm, la metástasis única o la presencia de metástasis extrahepáticas no tuvieron un impacto significativo sobre la supervivencia (244)

Otros estudios recientes, sin embargo, sugieren mejores supervivencias en pacientes seleccionados. Steahler et al. estudian 88 pacientes con CCR y metástasis hepáticas susceptibles de cirugía. Los autores encontraron diferencias de supervivencia significativas entre los que se sometieron a la resección quirúrgica de las metástasis en comparación con los que rechazaron la cirugía (62 frente a 29 %, respectivamente). Aquellos que se beneficiaron más de la metastasectomía fueron aquellos pacientes con un mejor estado funcional (ECOG 0), ausencia de enfermedad ganglionar en la nefrectomía, menor grado histológico tumoral y metástasis metacrónicas en el momento del diagnóstico. Los pacientes con metástasis sincrónicas no se beneficiaron de la cirugía (245).

1.5.3.2.1.4. Metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales en el CCR se producen con una incidencia de hasta el 17 % y tienden a presentarse en fases avanzadas de la enfermedad y con metástasis no craneales sincrónicas (246, 247).

El pronóstico de los pacientes con CCR que desarrollan metástasis cerebrales es generalmente pobre, con una mediana de supervivencia de solo 4-11 meses tras el diagnóstico y una supervivencia a los 5 años del 12 % (248).

Las opciones de tratamiento para la metástasis cerebral incluyen radioterapia de cerebro completo/ radioterapia convencional, radiocirugía estereotáctica (STRS) o resección quirúrgica de las lesiones metastásicas. Los estudios sugieren que la resección y/o la

radiocirugía contribuyen a prolongar supervivencia en pacientes seleccionados, aunque en general el resultado es pobre. En la revisión sistemática realizada por Dabestani et al., solo se identificaron dos estudios que compararon diferentes modalidades de radioterapia y/o cirugía, por lo tanto, no es posible llevar a cabo ninguna recomendación de tratamiento específica (234).

En estudio llevado a cabo por Ikushima et al. compararon la metastasectomía seguida de RT convencional, la STRS y la RT convencional sola. La supervivencia media fue de 25 meses para el grupo tratado con STRS, 18 meses para la metastasectomía seguida de RT convencional y 4 meses para el grupo de RT convencional sola. Los factores que se asociaron con mejor pronóstico fueron la edad inferior a 60 años y un buen ECOG PS. La STRS parece ofrecer un mejor control de la enfermedad cerebral y una mejor SG sobre las demás modalidades terapéuticas, sugiriendo que la STRS debería ser el tratamiento de elección para las metástasis cerebrales del CCR (249).

Shuch et al. Realizó un estudio en el que identificó 138 pacientes con metástasis cerebrales de una cohorte de 1 855 pacientes con CCR metastásico. Solo un 5 % tenía metástasis cerebrales aisladas en el momento del diagnóstico. Un 67 % de los pacientes tenía síntomas del sistema nervioso central siendo sus lesiones de mayor tamaño y más frecuentemente tratadas mediante craneotomía. La mediana de SG tras el diagnóstico de metástasis cerebral fue de 10.7 meses, con una supervivencia al 1.o, 2.o y 5.o año del 48, 30 y 12 %, respectivamente. El número de lesiones metastásicas cerebrales fue un predictor independiente de recurrencia en el SNC, en los que pacientes con una o más de una lesión tenían una mediana de supervivencia libre de recurrencia de 13 y 4 meses, respectivamente (250)

1.5.3.2.2. Embolización de metástasis

La embolización previa a la resección de lesiones óseas hipervasculares o metástasis espinales puede reducir la pérdida sanguínea intraoperatoria (251).

La embolización puede aliviar los síntomas en pacientes seleccionados con metástasis óseas o paravertebrales dolorosas (252).

1.5.4.Tratamiento sistémico del CCR metastásico

1.5.4.1.Quimioterapia

La quimioterapia es moderadamente efectiva solo si se utiliza el 5-fluorouracilo en combinación con agentes inmunoterapéuticos (253)

Sin embargo, un estudio de IFN- α mostró similares resultados entre el brazo IFN- α y el brazo de IFN- α más INL-2 más 5-FU (254).

El tratamiento quimioterápico no forma parte del esquema de tratamiento sistémico en CCR metastásico, no obstante, podría constituir una opción en tumores con rasgos sarcomatoides y CCR con progresión rápida la combinación de gemcitabina y doxorubicina (255).

1.5.4.2.Inmunoterapia

1.5.4.2.1.IFN- α en monoterapia o en combinación con bevacizumab

Existen resultados contradictorios en los estudios que estudian el papel del IFN- α en CCR metastásico de células claras (256).

La eficacia moderada de la inmunoterapia se confirmó en un metaanálisis de Cochrane (225).

El interferón- α obtuvo una tasa de respuesta del 6-15%, una disminución del 25% en el riesgo de progresión tumoral y un beneficio de supervivencia modesto en comparación con el brazo de placebo (52, 225).

Sin embargo, no se pudieron confirmar estos resultados en el subgrupo de pacientes de enfermedad de riesgo intermedio (135).

El interferón- α demostró ser efectivo en algunos subgrupos de pacientes: CCR de células claras, con criterios de bajo riesgo según MSKCC y con presencia de metástasis pulmonares únicamente (256).

Todos los estudios que compararon terapias diana frente a IFN- α en monoterapia mostraron superioridad para sunitinib, bevacizumab más IFN- α y temsirolimus; motive por el cual el interferón- α ha sido reemplazado por la terapias dianas en CCR metastásico (52, 135, 257, 258).

1.5.4.2.2. Interleucina-2

Desde 1985, la interleucina-2 ha sido utilizada para tratar el CCR metastásico con tasas de respuesta que varían del 7% al 27% (258, 259).

Dosis altas de IL-2 han logrado respuestas completas y duraderas, constituyendo hasta la fecha el único tratamiento que ha podido curar un pequeño porcentaje de pacientes con CCR (260).

Sin embargo, hay que destacar la importante toxicidad de la IL-2, sustancialmente mayor que la de IFN- α (225).

1.5.4.2.3. Vacunas

Un ensayo de vacuna con antígeno tumoral 5T4 comparó el papel de éste frente a terapias estándar de primera línea (sunitinib, IL-2 o IFN- α) sin conseguir mostrar beneficios en supervivencia en comparación con placebo y terapias estándar de primera línea.

Varios estudios de vacunación están en curso (261).

1.5.4.2.4. Inmunoterapia dirigida

Los anticuerpos monoclonales contra la muerte programada-1 (PD-1) o su ligando (PD-1L), que tienen eficacia y toxicidad aceptable en pacientes con CCR, están siendo evaluados actualmente en ensayos de fase III (262).

El bloqueo de los puntos de control inmunitario con anticuerpos monoclonales se dirige hacia el receptor PD-1 de las células T o el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) para restablecer la inmunidad de las células T específicas del tumor (263).

CheckMate 025 es un estudio fase III que evalúa nivolumab versus everolimus después de una o dos líneas de terapia dirigida a VEGF. Demostró una SG más prolongada, mejor calidad de vida y menos eventos adversos de grado 3 o 4 con nivolumab que con everolimus.

Nivolumab tuvo una SG superior a everolimus (HR: 0,73; IC del 95%: 0,57-0,93, $p < 0,002$) en CCR refractario a VEGF con una mediana de SG de 25 meses para nivolumab versus 19,6 meses para everolimus; sin encontrar superioridad en SLP.

El ensayo incluyó 15% de pacientes con pronóstico pobre según MSKCC.

Los biomarcadores PD-L1 no fueron utilizados para seleccionar pacientes para esta terapia.

En este ensayo se incluyeron pacientes que habían progresado a varias líneas de terapia dirigida, lo que hace que los resultados sean ampliamente aplicables (264), (218), (265). El ensayo de fase III CheckMate 214 evaluó la combinación de nivolumab e ipilimumab versus sunitinib en primera línea de tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con CCR de células claras avanzado o metastásico. No se incluyeron pacientes no candidatos a terapia con inhibidores de los puntos de control inmunitario o terapia dirigida a VEGF. El ensayo tuvo tres objetivos principales: tasa de respuesta, SLP y SG en pacientes con tumores con pronóstico intermedio o pobre según IMDC. El análisis por intención de tratar incluyó 1096 pacientes: 23% pronóstico favorable, 61% pronóstico intermedio y 17% pronóstico desfavorable. Estos resultados constituían los objetivos secundarios del estudio. El 2% de la población por intención de tratar y el 28% de la población de pronóstico intermedio / pobre con expresión cuantificable de PD-L1 tenían biomarcadores positivos ($> 1\%$ de tinción de células tumorales con anticuerpo 288). El estudio logró con éxito los objetivos primarios de tasa de respuesta y SG, sin lograr SLP. Los objetivos secundarios evaluaban tasa de respuesta y SG en la población por intención de tratar. Los resultados mostraron que la combinación de ipilimumab y nivolumab se asoció con un beneficio significativo tanto en tasa de respuesta como en SG. Además, una mayor proporción de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab lograron remisiones duraderas, lo que justifica su uso en pacientes no seleccionados (incluida la enfermedad de riesgo favorable). La evaluación de calidad de vida favoreció la combinación de inmunoterapia frente a Sunitinib.

Los objetivos exploratorios incluyeron los resultados en pacientes con riesgo favorable y según el nivel de expresión tumoral PD-L1. Los resultados en la población de riesgo favorable mostraron tasas de respuesta del 29% (IC del 95%: 21-38%) frente al 52% (IC del 95%: 43% -61%) y una mediana de SLP de 15,3 meses (IC del 95%: 9.7-20.3) vs. 25 (IC 95%: 20.9-NE) para nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib respectivamente (PFS HR: 2.18 (IC 95%: 1.29-3.68)). Debido a la naturaleza exploratoria de estos análisis, el pequeño tamaño de la muestra, la falta de datos de SG y los resultados prematuros en esta subpoblación, no se pueden sacar conclusiones definitivas.

Los tumores que sobreexpresaron el biomarcador PD-L1 al inicio del estudio se asociaron con una mejor tasa de respuesta y SLP con nivolumab más ipilimumab que sunitinib (SLP HR: 0,48 95%, IC: 0,28-0,82). Este no fue el caso en la cohorte PD-L1-negativa, donde la SLP fue casi idéntica (HR: 1.0 95%, IC: 0.74-1.36). Por lo tanto, el biomarcador PD-

L1 parece predictivo de SLP. Debido a la naturaleza exploratoria de este trabajo, no se puede extraer significación. Ningún grupo que recibe la combinación de inmunoterapia parece tener un peor resultado en comparación con sunitinib y los objetivos reportados por los pacientes favorecieron el nivolumab más ipilimumab. Actualmente, no se recomienda la selección del tratamiento basada en el biomarcador PD-L1 (> 1% de expresión con anticuerpo 288) siendo necesarios más estudios para establecer una recomendación al respecto.

En cuanto a efectos secundarios, la combinación de nivolumab más ipilimumab se asoció con un 15% de toxicidad de grado 3-5 y un 1,5% de muertes relacionadas con el tratamiento. Por lo tanto, debe administrarse en centros con experiencia en terapia con inmunoterapia combinada y con la implicación de un equipo multidisciplinario.

Los pacientes que no reciban las cuatro dosis completas de ipilimumab debido a toxicidad deben continuar con nivolumab en monoterapia, cuando dicho tratamiento sea seguro y factible (266).

Actualmente se encuentran en estudio otras combinaciones de inmunoterapia con terapia dirigida a VEGF en ensayos de fase III frente a sunitinib, con la posibilidad de que puedan cambiar las recomendaciones de tratamiento pronto. Éstos incluyen (267):

- Javelin renal 101 - NCT02684006;
- IMmotion151 - NCT02420821;
- pembrolizumab más axitinib - NCT02133742;
- lenvatinib más everolimus o pembrolizumab - NCT02811861.

1.5.4.3. Terapias diana

En el CCRD esporádico, la acumulación del factor inductor de hipoxia (HIF) debido a la inactivación de VHL produce la sobreexpresión de VEGF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que promueven la neo-angiogénesis. Este proceso contribuye sustancialmente al desarrollo y la progresión de CCR (268), (260), (269).

La mayoría de los ensayos publicados han seleccionado subtipos de carcinoma de células claras, por lo que no se pueden dar recomendaciones sólidas basadas en evidencia para los subtipos que no son células claras.

En los ensayos que estudiaban estos nuevos fármacos, los pacientes fueron principalmente estratificados según el modelo MSKCC. Dado a que este modelo fue desarrollado en la era de las citocinas, el modelo IMDC se ha establecido y validado para

ayudar a un pronóstico preciso de los pacientes tratados en la era de la terapia dirigida. Los hallazgos de neutrofilia y trombocitosis se han agregado a la lista de factores de riesgo de MSKCC, mientras que la LDH se ha eliminado de dicho modelo (270).

1.5.4.3.1. Inhibidores de la tirosin quinasa.

1.5.4.3.1.1. Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor oral de múltiples quinasas. Un ensayo comparó sorafenib y placebo después del fracaso de inmunoterapia sistémica previa o en pacientes no aptos para la inmunoterapia. Sorafenib mejoró la SLP (HR: 0,44; IC del 95%: 0,35 a 0,55; $p < 0,01$) (266).

En pacientes con CCR metastásico no tratado previamente, el sorafenib no fue superior al IFN- α en el estudio de fase II. Posteriormente, varios estudios han utilizado sorafenib como brazo de control en el context de enfermedad resistente a sunitinib en comparación frente a axitinib, dovitinib y temsirolimus sin mostrar ninguno una supervivencia superior del fármaco a estudio en comparación con sorafenib (271).

1.5.4.3.1.2. Sunitinib

Sunitinib es un inhibidor oral de la tirosin quinasa y tiene actividad antitumoral y antiangiogénica. El ensayo que evaluó sunitinib en monoterapia en segunda línea (después de las citocinas) en pacientes con CCR metastásico mostró una respuesta parcial del 34-40% y estabilización de la enfermedad durante más de 3 meses en el 27-29% de los pacientes (231).

El impacto de Sunitinib en monoterapia en primera línea fue plasmado en un estudio que demostró una SLP significativamente más larga en comparación con IFN- α . La supervivencia global fue mayor en los pacientes tratados con sunitinib (26.4) frente a INF- α (21.8 meses) (232).

En el ensayo EFFECT, se comparó sunitinib 50 mg / día (cuatro semanas de tratamiento/ dos semanas de descanso) con sunitinib ininterrumpido 37.5 mg / día en pacientes con CCR metastásico de células claras. La mediana del tiempo hasta la progresión con sunitinib 50 mg fue numéricamente más larga que en el brazo de 37,5 mg (9,9 meses frente a 7,1 meses). No se observaron diferencias significativas en la SG (23,1 frente a 23,5 meses; $p = 0,615$). La toxicidad fue similar en ambos brazos. Debido a la mediana

de tiempo hasta la progresión no significativa, pero numéricamente más larga con la dosis estándar de 50 mg, los autores recomendaron usar este régimen (265).

Otro esquema de tratamiento alternativo de sunitinib (dos semanas en tratamiento/ una semana libre) están siendo utilizados con el fin de controlar la toxicidad, no obstante, hacen falta datos más sólidos para respaldar su uso (265).

1.5.4.3.1.3.Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de la angiogénesis oral. En un ensayo de pazopanib versus placebo en pacientes sin tratamiento previo para el CCR metastásico y en pacientes tratados previamente con citocinas, se observó una mejora significativa en la SLP y la respuesta tumoral.

La mediana de SLP con pazopanib en comparación con placebo fue: 9.2 vs. 4.2 meses en la población general del estudio; 11.1 vs. 2.8 meses para la subpoblación sin tratamiento previo; 7.4 vs. 4.2 meses para la subpoblación pretratada con citoquinas (272).

Un ensayo que comparó pazopanib con sunitinib (COMPARZ) en primera línea mostró que pazopanib no se asoció con una SLP o SG significativamente peor en comparación con sunitinib. Los dos fármacos tenían diferentes perfiles de toxicidad, y la calidad de vida fue mejor con pazopanib (265).

En otro estudio (PISCES) basado en las preferencias de los pacientes, los pacientes prefirieron pazopanib a sunitinib (70% frente a 22%: $p < 0.05$) debido a la toxicidad sintomática.

Ambos estudios estaban limitados por el régimen intermitente de Sunitinib frente a la terapia continua de Pazopanib (273).

1.5.4.3.1.4.Axitinib

Axitinib es un inhibidor oral selectivo de segunda generación de VEGFR-1, -2 y -3.

Axitinib se evaluó primero como tratamiento de segunda línea en el ensayo AXIS, axitinib se comparó con sorafenib en pacientes en progresión a tratamiento previo con citocinas o terapia dirigida, principalmente sunitinib. La mediana de la SLP general fue mayor para axitinib que para sorafenib y la diferencia en SLP fue mayor en los pacientes con progresión a tratamiento previo con citoquinas. En los pacientes con progresión a sunitinib, axitinib se asoció con una SLP mayor que sorafenib (4,8 frente a 3,4 meses).

Axitinib mostró grado 3 de diarrea en el 11% de los pacientes, hipertensión en el 16% y fatiga en el 11%. En todos los grados, se registraron náuseas en el 32% de los pacientes, vómitos en el 24% y astenia en el 21%.

La supervivencia general fue un objetivo secundario del ensayo sin permitirse el crossover.

El análisis final de SG no mostró diferencias significativas entre axitinib o sorafenib (274), (275), (265).

En el ensayo aleatorizado en fase III de axitinib versus sorafenib en CCR metastásico de células claras en primera línea no se demostró una diferencia significativa en la mediana de SLP entre los grupos de tratamiento, por lo que, axitinib no está aprobado para la terapia de primera línea (276).

1.5.4.3.1.5. Cabozantinib

Cabozantinib es un inhibidor oral de la tirosin quinasa, además de MET, VEGF y AXL. Cabozantinib fue evaluado en un estudio de fase I en pacientes en progresión a VEGFR e inhibidores de mTOR que demostraron respuestas objetivas y control de la enfermedad (277).

En base a estos resultados, un ensayo aleatorizado en fase III estudió cabozantinib versus everolimus en pacientes con CCR metastásico de células claras en progresión a una o más terapias dirigidas a VEGF (METEOR). El ensayo incluyó un 16% de pacientes con pronóstico desfavorable según MSKCC. Cabozantinib retrasó la SLP en comparación con everolimus en la enfermedad refractaria a la terapia dirigida a VEGF en un 42% (HR: 0,58; IC del 95%: 0,45 a 0,75) (277).

La mediana de SLP para cabozantinib fue de 7,4 meses (IC 95%: 5,6-9,1) frente a 3,8 meses (IC 95%: 3,7-5,4) para everolimus. El ensayo reclutó a 658 pacientes, aunque se evaluó la SLP en los primeros 375 pacientes. La mediana de SG fue de 21.4 meses (IC 95%: 18.7 a no estimable) con cabozantinib y 16.5 meses (IC 95%: 14.7-18.8) con everolimus en CCR refractario a VEGF. La HR de muerte fue de 0,66 (IC 95%: 0,53-0,83; p = 0,0003).

Los eventos adversos de grado 3 o 4 aparecieron en el 74% de pacientes con cabozantinib y en el 65% con everolimus. Los eventos adversos se manejaron con reducciones de dosis, esta reducción de dosis se produjo en el 60% de los pacientes que recibieron cabozantinib.

La interrupción debido a la toxicidad no fue significativamente diferente para los dos fármacos (278).

El ensayo CABOSUN en fase II comparó cabozantinib y sunitinib en primera línea en 157 pacientes de pronóstico intermedio y desfavorable; cabozantinib aportó beneficio en tasa de respuesta y SLP, pero no en SG. En comparación con sunitinib, el tratamiento con cabozantinib aumentó significativamente la mediana de la SLP (8,2 frente a 5,6 meses) y se asoció con una reducción del 34% en la tasa de progresión o muerte (HR ajustado: 0,66; IC del 95%: 0,46 a 0,95; p unilateral p = .012). La tasa de respuesta objetiva fue del 46% (IC 95%: 34-57) para cabozantinib frente al 18% (IC 95%: 10-28) para sunitinib. Los eventos adversos grado 3-4 fueron similares entre cabozantinib y sunitinib (279).

1.5.4.3.1.6.Lenvatinib

Lenvatinib es un inhibidor de la tirosin quinasa oral que actúa sobre múltiples receptores: VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, con actividad inhibitoria contra los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4), receptor del factor de crecimiento de plaquetas α (PDGFR α), proto-oncogen RET, y receptor para factor de células madre (KIT).

Recientemente se les ha otorgado la aprobación reglamentaria a la combinación de everolimus más levantinib en base al estudio aleatorizado en fase II que estudia la combinación de levantinib con everolimus versus lenvatinib o everolimus solo (265).

1.5.4.3.1.7.Tivozanib

Tivozanib es un inhibidor de la tirosin quinasa potente y selectivo de VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Se comparó en un ensayo en fase III con sorafenib como terapia en primera línea de pacientes con CCR metastásico.

Tivozinib fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en primera línea de CCR metastásico y se puede prescribir en la Unión Europea. No obstante, las recomendaciones de las guías de práctica clínica indican que debe considerarse una opción inferior en comparación con otros inhibidores de la tirosin quinasa en espera de estudios más robustos (232).

1.5.4.4. Anticuerpos monoclonales frente a VEGF circulante

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. El estudio doble ciego AVOREN comparó bevacizumab más IFN- α con INF- α en monoterapia en CCR metastásico. La respuesta general fue mayor en el grupo bevacizumab más IFN- α . La mediana de SLP aumentó de 5,4 meses con IFN- α a 10,2 meses con bevacizumab más IFN- α . No se observaron beneficios en pacientes con pronóstico desfavorable según MSKCC. La mediana de SG en este ensayo, que permitió el cruce después de la progresión, no fue mayor en el grupo bevacizumab más IFN- α (23.3 frente a 21.3 meses) (266).

Un ensayo abierto (CALGB 90206) de bevacizumab más IFN- α versus IFN- α en monoterapia mostró una mediana de SLP más alta y una tasa de respuesta objetiva mayor para el grupo de combinación. La toxicidad general fue mayor para bevacizumab más IFN- α , con significativamente más efectos adversos grado 3 (hipertensión, anorexia, fatiga y proteinuria) (280), (274).

1.5.4.5. Inhibidores de mTOR

1.5.4.5.1. Temsirolimus

Temsirolimus es un inhibidor específico de mTOR. El ensayo en primera línea de CCR metastásico de alto riesgo aleatorizó a los pacientes a temsirolimus, IFN- α en monoterapia, o la combinación de ambos. La mediana de SG fue mayor en el grupo de temsirolimus, sin embargo, la SG en el grupo de temsirolimus más IFN- α no fue significativamente superior al IFN- α solo.

La toxicidad por interferón- α fue marcada, sobre todo, debido a las altas dosis utilizadas (281), (257).

El ensayo INTORSECT estudió temsirolimus versus sorafenib en pacientes que habían progresado previamente a sunitinib. Aunque no se observó ningún beneficio en SLP, se observó un beneficio significativo de SG con sorafenib. En base a estos resultados, no se recomienda temsirolimus en pacientes con enfermedad que ha progresado a inhibidores de la tirosin quinasa (276).

1.5.4.5.2.Everolimus

Everolimus es un inhibidor oral de mTOR, que se centra en el tratamiento de la enfermedad refractaria a inhibidores de la tirosin quinasa. El estudio RECORD-1 comparó everolimus más cuidados de apoyo versus placebo más cuidados en pacientes con tratamiento dirigido a VEGFR previamente fallido (o previamente intolerante a la terapia dirigida a VEGF) (231).

Los datos iniciales mostraron una mediana de SLP de 4 meses frente a 1.9 meses para everolimus y placebo, respectivamente. Esto se extendió a 4,9 meses en el análisis final (HR: 0,33) (265)

El análisis del grupo que había recibido previamente una única terapia dirigida a VEGF o que eran intolerantes a ésta, tuvo una SLP de de 5,4 meses (282).

El ensayo RECORD-1 incluyó pacientes que progresaron a múltiples líneas de terapia dirigida a VEGF y recibieron everolimus en tercera y cuarta línea (231).

El estudio RECORD-3 aleatorizado en fase II en primera línea de CCR metastásico que comparaban la secuencia de sunitinib en primera línea seguido de everolimus en segunda línea versus everolimus en primera seguido de sunitinib en segunda, demostró una mediana de SLP más alta para el brazo de primera línea con sunitinib. El objetivo primario fue evaluar que la SLP de everolimus en primera línea no era inferior a la SLP de sunitinib de primera línea. Un gran número de pacientes que realizaron el crossover finalmente no recibieron la terapia planificada, por lo que el análisis de los datos es complejo y los resultados de poca trascendencia (231).

1.5.4.6.Secuencia de tratamiento en CCR metastásico

1.5.4.6.1.Tratamiento en primera línea de CCR metastásico de células claras

La combinación de nivolumab e ipilimumab es el estándar de atención en pacientes con IMDC de pronóstico intermedio y pobre (266)

Se deben considerar agentes alternativos como sunitinib, pazopanib y cabozantinib cuando nivolumab más ipilimumab no sea seguro o factible. En vista de la no inferioridad de pazopanib en comparación con sunitinib (COMPARZ), ambos constituyen la terapia de elección en pacientes con pronóstico favorable (265).

Los ensayos han posicionado a bevacizumab más IFN- α como otra opción de tratamiento en primera línea en pacientes sin tratamiento previo con CCR metastásico de células

claras y pronóstico favorable e intermedio. Sin embargo, no se han testado frente a nivolumab más ipilimumab y la evidencia para las líneas posteriores de tratamiento no está clara (280).

Los mismos argumentos se aplican para temsirolimus en pacientes de pronóstico desfavorable. Por lo tanto, es más razonable a los pacientes con sunitinib o pazopanib, los cuales fueron probados en los tres grupos de riesgo en los ensayos pivotaes, cuando el nivolumab más ipilimumab no sea seguro o factible (257).

Los datos recientes de los ensayos en fase II que compararon cabozantinib y sunitinib en la enfermedad de pronóstico intermedio y pobre favorecieron a cabozantinib en tasa de respuesta y SLP, pero no en SG. A falta de un estudio aleatorizado en fase III, no puede ser respaldado el uso de cabozantinib por encima de sunitinib o pazopanib (279).

1.5.4.6.2. Secuencia de tratamiento en CCR metastásico de células claras

La secuencia de las terapias dirigidas es fundamental en CCR metastásico y maximiza los resultados (232).

Nivolumab más ipilimumab es el nuevo estándar de terapia en primera línea. Su impacto en las siguientes líneas de tratamiento es incierto, aunque la SG con nivolumab más ipilimumab en el ensayo CheckMate 214 es más larga de lo que se podría predecir de la SLP, lo que sugiere una actividad significativa de los agentes posteriores. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica tienen una evidencia débil a falta de resultados más sólidos. La secuencia de tratamiento posterior en pacientes que hayan progresado a nivolumab más ipilimumab en primera línea no se ha probado prospectivamente. Sin embargo, tras la progresión de la enfermedad con nivolumab más ipilimumab debe poder realizarse una secuenciación a otra terapia dirigida. Las terapias dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular han demostrado una eficacia robusta en el escenario del CCR metastásico, por lo que deben ser los agentes seleccionados en este estadio de la enfermedad (225)

Las guías de práctica clínica no especifican que terapia dirigida a VEGF utilizar. Axitinib tiene datos positivos en pacientes que han progresado a terapia anti-VEGF y a citocinas en SLP (283).

Cabozantinib tiene ensayos con resultados positivos en múltiples objetivos en CCR metastásico, incluido SG (275).

Sunitinib y pazopanib fueron las terapias estándar de primera línea dirigidas a VEGF en pacientes no seleccionados, lo que justifica su uso (284).

Tivozanib, sorafenib y bevacizumab / interferón son los que poseen resultados menos robustos y cuyo uso no está comúnmente aceptado (278)

Las guías de práctica clínica no apuestan por el uso de inhibidores de mTOR a menos que la terapia dirigida a VEGF esté contraindicada o se trate de una enfermedad que ha progresado a otras terapias dirigidas a VEGF en CCR metastásico (225).

Se desconoce la elección del fármaco en tercera línea, después de nivolumab más ipilimumab y la posterior terapia dirigida a VEGF. Las guías práctica clínica recomiendan el uso de un agente que esté probado en la enfermedad refractaria a VEGF. Cabozantinib es el único agente en la enfermedad refractaria al VEGF con una ventaja de supervivencia en un ensayo aleatorizado en fase III y debe usarse preferentemente (275).

Axitinib tiene datos positivos en SLP en la enfermedad refractaria a VEGF. Tanto sorafenib como everolimus han sido superados por otros agentes en la enfermedad refractaria al VEGF y, por lo tanto, no deben ser los fármacos de elección (225).

Lenvatinib y everolimus han recibido la aprobación regulatoria en base a datos de estudios aleatorizados de fase II, y son una alternativa a pesar de ello (265)

No hay evidencia de secuenciación de terapias de inmunoterapia dirigida, que permanecen dentro del ámbito de ensayos clínicos. Los pacientes deben recibir terapia basada en inhibidores de punto de control inmunitario una sola vez según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. No se recomienda volver a utilizar nivolumab o una combinación de ipilimumab y nivolumab en esta etapa. Si bien los datos sobre la combinación de la terapia dirigida al VEGF y la inhibición del punto de control inmunitario son prometedores, se requieren más datos aleatorios antes de hacer cualquier recomendación.

1.5.4.6.3.Tratamiento sistémico de CCR metastásico de no células claras

No se han realizado ensayos en fase III de pacientes con CCR no células claras. Los análisis que evaluaban el subgrupo de CCR no células claras, sugieren que el resultado de estos pacientes con terapia dirigida es peor que para el CCR de células claras. El tratamiento dirigido en CCR no células claras se ha centrado en temsirolimus, everolimus, sorafenib y sunitinib (257), (254), (285), (286)

Dentro de este grupo los más comunes son los CCR papilares de tipo I y CCR papilares no tipo I. Hay pequeños ensayos de un solo brazo con sunitinib y everolimus (286), (287), (288), (266).

Un ensayo de ambos tipos de CCR papilar tratados con everolimus (RAPTOR) mostró una mediana de SLP de 3,7 meses en un análisis por intención de tratar con una mediana de SG de 21,0 meses (289).

Otro ensayo evaluó a Foretinib, un inhibidor de MET y VEGFR2, en pacientes con CCR papilar. La toxicidad fue aceptable con un alto riesgo relativo en pacientes con mutaciones MET en la línea germinal (289).

Sin embargo, un ensayo aleatorizado en fase II de everolimus versus sunitinib con diseño cruzado en CCR metastásico de células no claras que incluyó a 73 pacientes (27 con CCR papilar). Los resultados finales mostraron una tendencia no significativa a favor de sunitinib (6,1 frente a 4,1 meses) (290).

Con base a una revisión sistemática que incluye el análisis de subgrupos de ESPN, RECORD-3 y otro ensayo de fase II (ASPEN), sunitinib y everolimus siguen siendo opciones en esta población, con preferencia por sunitinib. Los pacientes con CCR metastásico de células no claras deben ser incluidos en un ensayo clínico cuando sea posible (265, 291), (292).

1.5.5.Tratamiento del CCR recurrente

La recurrencia local de la enfermedad puede afectar al riñón después de una nefrectomía parcial o terapia focal; o en fosa renal después de nefrectomía radical. La mayoría de los estudios que evalúan la eficacia oncológica de la cirugía en el contexto de recidiva local de la enfermedad después de la nefrectomía radical, no han considerado la definición tradicional de recurrencia local después de nefrectomía radical, parcial o terapias ablativas, que es: "crecimiento tumoral limitado exclusivamente a la fosa renal verdadera". En cambio, las recurrencias dentro de la vena renal, la glándula suprarrenal ipsilateral o los ganglios linfáticos regionales se incluyeron bajo este término. La recurrencia tumoral aislada dentro de la fosa renal verdadera es un evento infrecuente. La extensión de la enfermedad hacia afectación de los ganglios linfáticos o la glándula suprarrenal ipsilateral puede reflejar la diseminación metastásica.

Después de realizar una nefrectomía parcial en el estadio pT1, se producen recurrencias dentro del riñón restante en aproximadamente el 1.8-2.2% de los pacientes (293), (294).

Aunque el impacto de los márgenes positivos en el pronóstico clínico aún no está claro, el tratamiento estándar, cuando es técnicamente factible, es repetir la intervención quirúrgica para evitar el riesgo potencial de recurrencia del tumor (156), (295).

Después de la ablación térmica o la crioterapia se han observado recurrencias generalmente intrarrenal, pero también perirrenal, en hasta el 14% de los casos. Mientras que repetir la ablación todavía se recomienda como la opción terapéutica preferida después del fracaso del tratamiento, el procedimiento de rescate más efectivo como alternativa a la nefrectomía completa aún no se ha definido (296).

Solo se han realizado estudios retrospectivos y no comparativos sobre la frecuencia y eficacia de las opciones terapéuticas disponibles. Una de las series más grandes, que incluye a 2.945 pacientes tratados con nefrectomía radical, realizado en 54 pacientes con recidiva local localizada en la fosa renal, la glándula suprarrenal ipsilateral o los ganglios linfáticos regionales como sitios metastásicos únicos.

Otra serie reciente identificó 33 recurrencias locales dentro de una cohorte de 2,502 pacientes tratados quirúrgicamente, lo que confirma la eficacia del tratamiento quirúrgico frente a los enfoques conservadores (297).

En resumen, la limitada evidencia disponible sugiere que en pacientes seleccionados la extirpación quirúrgica de la recidiva local puede inducir un control tumoral duradero. Dado que las recurrencias locales se desarrollan de forma temprana, con un intervalo de tiempo medio de 10-20 meses después del tratamiento del tumor primario, se recomienda un esquema de seguimiento adaptado para la detección temprana (298).

Los parámetros pronósticos adversos son un intervalo de tiempo corto, inferior a 3-12 meses, desde el tratamiento del tumor primario, la diferenciación sarcomatoide de la recidiva local y una resección quirúrgica incompleta. En caso de que sea poco probable la extirpación quirúrgica completa o que existan comorbilidades significativas (especialmente cuando se combinan con características de tumor de mal pronóstico), se deben considerar los enfoques terapéuticos paliativos, incluida la radioterapia dirigida al control de los síntomas y la prevención de complicaciones locales (299), (297).

1.6. Seguimiento

El seguimiento después del tratamiento del CCR permite al urólogo identificar recurrencia local o desarrollo de metástasis mientras el paciente es candidato aún a una

opción quirúrgica. No obstante, actualmente no existe consenso sobre seguimiento después del tratamiento con CCR (300), (227).

El resultado después de la cirugía para los tumores de bajo grado T1a es casi siempre excelente. Por lo tanto, es razonable estratificar el seguimiento, teniendo en cuenta el riesgo de desarrollar recurrencia o metástasis (301).

Un estudio ha demostrado un beneficio de supervivencia para los pacientes que fueron seguidos dentro de un protocolo de seguimiento estructurado frente a los pacientes que no lo fueron; los pacientes sometidos a seguimiento parecen tener una SG más larga en comparación con los pacientes que no se someten a un seguimiento de rutina (302).

1.6.1. Clasificación del riesgo de los pacientes con CCR

El curso natural del CCR puede ser muy variado, y por ello, se considera adecuado establecer el seguimiento de esta enfermedad según el riesgo individual en base a criterios clínicopatológicos (289).

Con el objetivo de predecir el pronóstico de cada paciente y el riesgo de recidiva tumoral, y definir estrategias individualizadas de seguimiento, se han diseñado diversos nomogramas. En la actualidad no se cuenta con la evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario y ninguno de ellos está actualmente extendido en la práctica urológica (303).

El sistema de estratificación de riesgo más comúnmente utilizado en los ensayos clínicos es el nomograma *University of California Integrated Staging System* (UISS) modificado o el nomograma de Karakiewicz. La trascendencia clínica del nomograma UISS modificado ha sido utilizado en la reciente publicación del estudio S-TRAC, mientras el de Karakiewicz ha sido reconocido por su exactitud y concordancia, y por una estimación superior del riesgo individual (39, 304).

Se necesita un algoritmo de seguimiento para controlar a los pacientes después del tratamiento del CCR, que reconozca no solo el perfil de riesgo del paciente, sino también la eficacia del tratamiento administrado (217, 304).

Varios autores han diseñado sistemas de puntuación y nomogramas para cuantificar la probabilidad de que los pacientes desarrollen recurrencias tumorales, metástasis y muerte posterior (110, 227, 305, 306).

Estos sistemas han sido comparados y validados. Utilizando variables pronósticas, se han propuesto varios regímenes de seguimiento basados en cada etapa de la enfermedad, pero ninguno incluye el seguimiento posterior a las terapias ablativas (307, 308).

Un nomograma postoperatorio está disponible para estimar la probabilidad de ausencia de recurrencia a los cinco años (309).

Recientemente, se ha publicado y validado un modelo de pronóstico preoperatorio basado en la edad, los síntomas y la estadificación TNM (110).

Recientemente se propuso un enfoque individualizado, basado en el riesgo, para el seguimiento de los CCR. Los autores utilizaron los siguientes factores: la edad del paciente, el estadio patológico, la ubicación de la recaída y las comorbilidades; para calcular cuándo el riesgo de muerte no causado por CCR excede el riesgo de recurrencia del CCR. Para los pacientes con bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad pero con un índice de comorbilidad de Charlson > 2, el riesgo de muerte no causado por CCR excedió el riesgo de recurrencia abdominal un mes después de la cirugía, independientemente de la edad del paciente (310).

Actualmente no existe consenso para definir a los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto. La guía de la EAU

publicada en 2016 simplemente recomienda utilizar el subtipo de CCR, la clasificación TNM y el grado nuclear. La guía de la AUA clasifica los tumores pT1 N0/Nx como tumores de bajo riesgo, y los tumores pT2 N0/Nx y pT3-4 N0/Nx como riesgo moderado a alto. La guía de práctica clínica alemana definió como bajo riesgo los pacientes pT1a/b, cN0 G1-2, como riesgo intermedio los pacientes pT1a/b, cN0 G3-G4, pT2 N0 G1-2 y como riesgo alto los pacientes pT2 N0, G3, pT3-4 y el pN+ (303, 311).

En este contexto, nace el documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales, que clasifica a los pacientes según el estadio pT, el grado de Fuhrmann y el estadio ganglionar tal como aparece en la siguiente tabla.

Clasificación del riesgo de los pacientes con CCR

Riesgo	Definición
Bajo riesgo	pT1a/b Fuhrmann 1-2
Riesgo intermedio	pT1a/b Fuhrmann 3-4, pT2
Alto riesgo	pT3, pT4, N+

Figura 8. Clasificación del riesgo de los pacientes con CCR según el documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales (312).

1.6.2. Pruebas analíticas

Independientemente del grupo de riesgo, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan la realización de pruebas analíticas y la valoración de la función renal regularmente, si bien las pruebas recomendadas varían de una guía a otra (313).

La función renal se evalúa mediante la medición de creatinina sérica y la medición del filtrado glomerular. La monitorización repetida a largo plazo del filtrado glomerular está indicada en caso de insuficiencia renal antes o después de la cirugía. La función renal y la supervivencia no debido al proceso neoplásico se pueden optimizar realizando cirugía preservadora de nefronas, siempre que sea posible, para los tumores T1 y T2 (9, 143, 144, 314-316).

En el documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales se acuerda que las pruebas analíticas a realizar en el seguimiento del paciente con CCR, con independencia de su grupo de riesgo, son (312):

- Hemograma completo.
- Bioquímica: test de función hepática, creatinina, urea, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, calcio, fósforo, panel lipídico, lactato deshidrogenasa y glucosa.
- Tasa de filtrado glomerular.
- Análisis de orina.

1.6.3. Pruebas de evaluación diagnóstica

La presencia de metástasis o la recurrencia local puede dar lugar a sintomatología asociada, por lo que se recomienda una exploración física e historia clínica de forma periódica (52, 313)

El performance status, la clasificación TNM y la presencia de síntomas influyen sobre la supervivencia específica del CCR (317).

Independientemente del grupo de riesgo, los autores del actual documento recomiendan realizar las siguientes pruebas de evaluación clínica: anamnesis, revisión de tratamientos concomitantes, determinación del estado funcional (ECOG / Karnofsky) y examen físico (312).

1.6.4. Pruebas de imagen

La sensibilidad de la radiografía de tórax y la ecografía para metástasis pequeñas es pobre, el eguimiento mediante estas modalidades de imagen son menos sensibles. La sensibilidad de la radiografía de tórax en la detección de metástasis pulmonares asintomáticas es muy bajo en comparación con el TC tórax. La ecografía abdominal, por su lado, no ha demostrado la misma sensibilidad que la TC, mientras la sensibilidad y seguridad de la resonancia magnética abdominal es aceptable, pero no siempre es un recurso disponible (318, 319).

En base a la evidencia recogida, los participantes en el consenso acordaron que el estudio toracoabdominal debe realizarse mediante TC, y a discreción del clínico, puede sustituirse por la ecografía en años intercalados (320).

Después de la inyección de medio de contraste, el riesgo de insuficiencia renal aguda parece ser insignificante en pacientes con TFG > 20 ml / min e insuficiencia renal crónica [476]. Por lo que, los TC repetidos no reducen de forma significativa la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

La gammagrafía ósea y la TC/RMN craneal no están indicadas en el seguimiento de rutina. Se debe realizar una

gammagrafía ósea solo cuando exista dolor o elevación de la fosfatasa alcalina y un TC craneal solo en caso de sospecha clínica de metástasis cerebrales.

La tomografía por emisión de positrones y la PET-TC, no deben usarse en el seguimiento de CCR, debido a su especificidad y sensibilidad limitadas (311, 321, 322).

1.6.5. Seguimiento del paciente según el grupo de riesgo

La recurrencia después de la nefrectomía parcial es rara, pero el diagnóstico temprano es útil, ya que el tratamiento más efectivo es la cirugía (323), (324).

La recurrencia en el riñón contralateral también es rara (1-2%), puede ocurrir tarde (mediana 5-6 años) y puede estar relacionada con márgenes positivos, multifocalidad y grado. El seguimiento puede identificar recurrencias locales o metástasis en una etapa temprana. En la enfermedad metastásica, un crecimiento tumoral muy extendido puede limitar la posibilidad de resección quirúrgica, que se considera la terapia estándar en casos de lesiones resecables y preferiblemente solitarias. Además, el diagnóstico precoz de recurrencia tumoral puede mejorar la eficacia del tratamiento sistémico si la carga tumoral es baja (325).

Existe controversia sobre la duración óptima del seguimiento. Algunos sostienen que el seguimiento con imágenes no es rentable después de cinco años; sin embargo, las metástasis tardías tienen más probabilidades de ser solitarias y justificar una terapia más agresiva con intención curativa. Además, los pacientes con tumores que se desarrollan en el riñón contralateral pueden tratarse con nefrectomía parcial si los tumores se detectan de forma temprana. Para tumores <4 cm, no hay diferencia entre nefrectomía parcial o radical con respecto a las recurrencias durante el seguimiento. Después de una cirugía parcial, el riesgo de recurrencia local es mayor en aquellos tumores mayores de 7 cm, o cuando existen márgenes quirúrgicos positivos. En estos casos el seguimiento debe ser más intensivo (326).

En base al grupo de riesgo, los autores del documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales, sugieren el siguiente esquema de duración del seguimiento y de periodicidad de realización de pruebas de imagen, pruebas analíticas y evaluación clínica.

Pauta y frecuencia del seguimiento de los pacientes con CCR

	Meses (m) / años (a)	6M	12M	18M	24M	36M	4A	5A	7A	9A	11A	A partir de los 11 años
Bajo riesgo	Pruebas analíticas	x	x	x	x	x	x	x				
	Evaluación clínica	x	x	x	x	x	x	x				
	Estudio toracoabdominal		x		x	x	x	x				
Riesgo intermedio	Pruebas analíticas	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Evaluación clínica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Estudio toracoabdominal		x		x	x	x	x	x	x	x	
Riesgo alto	Pruebas analíticas	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Cada 2 años
	Evaluación clínica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Cada 2 años
	Estudio toracoabdominal		x		x	x	x	x	x	x	x	Cada 2 años

Figura 9. Pauta y frecuencia del seguimiento de los pacientes con CCR según el documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales (312).

2. Estadía y anatomía patológica del carcinoma de células renales

2.1. Clasificación y estadía

2.1.1. Estadificación

Los aspectos claves en el manejo de los tumores renales consisten en el estudio de la localización tumoral y extensión anatómica de la enfermedad; y el tipo histológico. Para conocer la extensión anatómica de la enfermedad está ampliamente extendido el uso del sistema de clasificación TNM con fines tanto clínicos como científicos. Este sistema de clasificación existe desde hace más de 50 años, durante los cuales se han publicado diferentes ediciones debido a la reevaluación continua de esta enfermedad (327, 328).

Anteriormente a la clasificación de TNM, el primer sistema de estadificación fue creado por Flocks en 1958 tras la revisión de 353 casos de CCR. Su clasificación que comprendía 7 estadios de la enfermedad, confería a la invasión de órganos vecinos y enfermedad a distancia los estadios más avanzados de la enfermedad (329).

Posteriormente Robson en 1969 aportó modificaciones a la anterior clasificación, resaltando el hallazgo de invasión vascular como factor importante a tener en cuenta en la estadificación del tumor. Este sistema de clasificación fue ampliamente utilizado, sin embargo, no demostró una clara correlación de los resultados pronósticos. Otros estudios revelaron que pacientes con tumores con afectación de la vena renal y vena cava proximal sin afectación de la grasa perinéfrica o afectación ganglionar presentaban tasas de supervivencia similares a pacientes con tumores confinados al riñón.

Clasificación de Robson.

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

Figura 10. Clasificación de Robson (116, 330, 331).

En 1978 se creó la primera edición del sistema TNM en un intento de corregir las limitaciones de la clasificación de Robson y cols. Se basaba en la extensión de la lesión primaria, la afectación ganglionar regional y la existencia o no de metástasis. Inicialmente no fue comúnmente aceptada por utilizar criterios cualitativos con difícil aplicación clínica que no permitían estratificar adecuadamente a los pacientes (332).

En 1987 se estableció la cuarta edición de la clasificación TNM introduciendo correcciones intentando evitar interpretaciones subjetivas de estratificación tumoral (333).

Desde 1987 a 1997, salieron a la luz numerosos estudios que establecían diferencias significativas en supervivencia utilizando diferentes puntos de corte en cuanto al tamaño tumoral: 5,5 cm de punto de corte en el estudio de Kinouchi y cols, 5 cm en el estudio de Targonski y cols, y 7,5cm en el de Guinan y cols (334-336).

En 1997 aparece la quinta edición del sistema de TNM que se define por el tamaño tumoral, la infiltración de la grasa perirrenal, la afectación de la vena cava, la invasión de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia; llevada a cabo por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (IUCC) (336).

La clasificación TNM de 2010 se constituyó como un predictor sólido de supervivencia cáncer-específica en comparación con clasificaciones anteriores (2002) puesto que establecía las siguientes modificaciones:

- División de las lesiones p T2 en pT2a y p T2b.
- Clasificación de la afectación de la glándula suprarrenal ipsilateral como pT4. Se realizó dicha modificación en base a varios estudios que relacionaban los tumores de polo superior con extensión directa hacia la glándula suprarrenal con una mala supervivencia, similar a aquellos tumores que invadían la fascia de Gerota (Pt4) (97).
- Clasificación de la afectación de la vena renal como pT3a, consecuencia de numerosos estudios sobre el valor pronóstico independiente de la invasión de la vena cava en comparación con la vena renal aislada, anteriormente incluidas en el mismo estadio (328)
- Clasificación de la afectación ganglionar como pN0 o pN1 ya que existía controversia con respecto a la exactitud de la anterior subclasificación pN1-N2 (337).

No obstante, demostró una mejoría modesta en la capacidad predictiva con respecto a la clasificación anterior de 2002 (51).

La última edición de la clasificación TNM del año 2017 incluye como factores a considerar: el tamaño del tumor, la invasión de la cápsula renal, la afectación de la glándula suprarrenal y la presencia de metástasis ganglionar o a distancia.

No obstante, hay que tener en cuenta algunas consideraciones con varios aspectos de esta clasificación:

- La subclasificación de los tumores T1 con un límite de 4 cm podría no ser óptima en el escenario de la cirugía preservadora de nefronas debido a que los tumores con un tamaño de 4 cm o menor han demostrado mejores resultados a largo plazo comparados con los tumores de tamaño superior a 4cm (338).
- Ha sido cuestionado el valor de la estratificación por tamaño de los tumores T2 debido a que no ha sido posible confirmar resultados sustancialmente diferentes para la subestratificación de T2 en T2a y T2b en un gran colectivo de pacientes (339).
- Los tumores que presentan invasión de la grasa del seno renal se han clasificado como pT3a desde la versión de 2002. La invasión de grasa del seno renal afecta significativamente en la supervivencia cáncer-específica y se considera que tiene

peor pronóstico que la invasión de grasa perirrenal, sin embargo, ambos aspectos se incluyen en el mismo grupo de estratificación (pT3a) (340).

- Algunas de las sub-estratificaciones de T (pT2b, pT3a, pT3c y pT4) pueden poseer pronósticos superponibles, mientras que las sub-estratificaciones pT3a y pT3b incluyen pacientes con resultados en cuanto a pronóstico muy heterogéneos (122).
- Para una estadificación de la enfermedad metastásica (M) es necesario el estudio mediante la realización de pruebas de imágenes preoperatorias con TC de tórax y abdomen (341).

T - Primary Tumour			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour \leq 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney		
T1a	Tumour \leq 4 cm or less		
T1b	Tumour $>$ 4 cm but \leq 7 cm		
T2	Tumour $>$ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T2a	Tumour $>$ 7 cm but \leq 10 cm		
T2b	Tumours $>$ 10 cm, limited to the kidney		
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia		
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic fat), but not beyond Gerota fascia		
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava below diaphragm		
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava		
T4	Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
N - Regional Lymph Nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in regional lymph node(s)		
M - Distant Metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
pTNM stage grouping			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Figura 11. TNM (342).

2.1.2. Sistemas de clasificación anatómica

Se han establecido diferentes sistemas de clasificación anatómica con el fin de proporcionar información trascendente en la planificación quirúrgica. Entre ellos

encontramos: RENAL, PADUA, NePhRO, C-Index score y ABC score, además de la nefrometría.

Estos sistemas son especialmente importante para establecer una descripción estandarizada de los tumores renales. Son importantes en la selección de la técnica quirúrgica más óptima en cada caso, cobrando especialmente importancia en el escenario de la nefrectomía parcial y de la comparación de ésta con las nuevas técnicas ablativas. Además, son muy útiles en el proceso de transmisión de información a los pacientes de cara a la cirugía.

En el caso de la nefrometría, las imágenes detalladas de la masa renal permiten la delineación de la anatomía y la vasculatura, ofreciendo una información trascendente en la planificación quirúrgica. En los casos de nefrectomía parcial, este detalle anatómico tan preciso permite extirpar el tumor con un margen delgado y preciso y reduce el tiempo de isquemia global reduciendo las complicaciones postoperatorias (343).

Otro sistema de clasificación anatómica, ABC (arterial based complexity) scoring system que relaciona la morfología del sistema vascular con la complejidad de la cirugía y la morbilidad perioperatoria en la nefrectomía parcial (344)

Nephro scoring system realiza una estratificación del riesgo en función de las siguientes características del tumor: aproximación al sistema colector, localización del tumor, radio de diámetro y si es endofítico o exofítico; estableciendo un sistema de puntuación clasificándolos en bajo, intermedio o alto riesgo (345).

Otros sistemas de clasificación son PADUA, C-index y RENAL. RENAL incluye también el tamaño del tumor, si se encuentra exofítico o endofítico, la proximidad al sistema colector y al seno renal y localización en polo anterior/posterior o superior/inferior.

Un estudio que compara varios de estos sistemas de clasificación anatómica concluye que todos son sistemas de clasificación de morfología del tumor renal objetivos y reproducibles que se correlacionan con la complejidad quirúrgica. Sin embargo, RENAL, PADUA y NePhRO son comparables y parecen ser superiores a C-index system.

	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤4	>4 but < 7	≥ 7
(E)xophytic/endophytic properties	≥ 50%	<50%	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥7	>4 but <7	≤4
(A)nterior/Posterior	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
(L)ocation relative to the polar lines*	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)
* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein			

Figura 12. R.E.N.A.L. Nephrometry Scoring System (346).

2.2. Anatomía patológica del CCR

2.2.1. Estudio histopatológico

El análisis histopatológico de los CCR se basa en:

- Subtipo de cáncer renal
- Grado nuclear
- Características sarcomatoides y necrosis tumoral
- Extensión extrarrenal del tumor: invasión de la grasa perirrenal, invasión del seno renal, invasión vascular y estadio ganglionar (pN) (347).

2.2.1.1. Grado nuclear

Se han propuesto varias clasificaciones de CCR basadas en aspectos arquitecturales, citoplasmáticos y/o nucleares.

El grado nuclear de Fuhrman valora de forma conjunta el tamaño y la forma nuclear y la prominencia nucleolar para establecer un grado. Aunque se trata del sistema de graduación histológica más comúnmente aceptada en el CCR, el grado de Fuhrman presenta una serie de limitaciones: no ha sido validado en la mayoría de los subtipos de CCR, presenta escasa reproductibilidad, y existen estudios con resultados opuestos con respecto al pronóstico (supervivencia general y libre de enfermedad).

Por estas razones, se recomienda el sistema de gradación de la ISUP para el CCR como alternativa a la clasificación de Fuhrman. El sistema ISUP define el tumor según el grado

de prominencia nucleolar:

- **Grado 1:** nucleolos discretos o ausentes a 400 aumentos.
- **Grado 2:** nucleolo prominente a 400 aumentos.
- **Grado 3:** nucleolo prominente a 100 aumentos.
- **Grado 4:** pleomorfismo nuclear extremo, tumor de células gigantes, y/o cambios sarcomatoides/rabdoides.

Este sistema ha sido validado para CCR de células claras y CCR papilar puesto que en la evaluación del tamaño nucleolar para los grados 1-3 parece ser un factor pronóstico discriminador en estos subtipos de CCR.

Con respecto al CCR cromóforo parece ser que no existe evidencia de que la gradación tenga valor pronóstico, por lo que no se recomienda en este subtipo histológico.

No ha sido validado en los demás subtipos debido al pequeño porcentaje de casos que existen (348)

Grade	Description
Grade 1	Nucleoli are absent or inconspicuous and basophilic at ×400 magnification.
Grade 2	Nucleoli are conspicuous and eosinophilic at ×400 magnification and visible but not prominent at ×100 magnification.
Grade 3	Nucleoli are conspicuous and eosinophilic at ×100 magnification.
Grade 4	There is extreme nuclear pleomorphism, multinucleate giant cells, and/or rhabdoid and/or sarcomatoid differentiation.

World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading system for clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma

Figura 13. Clasificación del grado ISUP (347).

2.2.1.2. Características sarcomatoides y necrosis tumoral

Las características sarcomatoides y rabdoideas son formas extremas de dediferenciación tumoral y están asociadas a altas tasas de recurrencia tumoral y metástasis. Aunque se comporten de forma dediferenciada, existe el consenso de informar acerca del morfotipo del tumor original. Además, existe consenso de informar el porcentaje de área con componente sarcomatoide dentro de un CCR.

Así mismo, existe el acuerdo de informar el porcentaje de necrosis tumoral, tanto macroscópica como microscópica, puesto que presenta una gran importancia diagnóstica (347).

2.2.1.3. Extensión extrarrenal del tumor

2.2.1.3.1. Invasión de grasa perirrenal

Debe informarse de invasión de grasa perirrenal (pT3a) cuando el tumor contacte con la grasa o se extienda por el tejido perirrenal.

2.2.1.3.2. Invasión de seno renal

Debe ser considerado invasión del seno renal (pT3a) cuando existe contacto directo del tumor con la grasa del seno renal, la pérdida de tejido conectivo del seno o infiltración del endotelio.

2.2.1.3.3. Invasión vascular

Hubo consenso en que para considerar el margen de la vena renal positivo (pT3a) tiene que presentar tumor en el margen a nivel microscópico.

2.2.1.3.4. Estadio ganglionar (pN)

Se observó que en menos del 10% de las piezas de nefrectomía radical se encontraban ganglios linfáticos. Se acordó que el examen de los ganglios se limitara a la grasa del hilio renal (348).

2.2.1.4. Clasificación anatomopatológica del carcinoma de células renales

La clasificación de la OMS de 2016 se refiere a subtipos que han sido nombrados en base a: sus características citoplasmáticas, por ejemplo CCR de células claras y CCR cromóforo; sus características arquitectónicas, como el CCR papilar; su ubicación anatómica, como carcinoma del conducto colector y carcinoma medular renal; su correlación específica con enfermedad renal terminal, como el carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida; y así como asociación con alteraciones

moleculares patognomónicas para los subtipos de CCR, por ejemplo el carcinomas de células renales con translocación de la familia MiT o el carcinoma renal con deficiencia de succinato deshidrogenasa; o con síndromes de predisposición familiar, como carcinoma de células renales asociado a leiomiomatosis hereditaria.

En comparación la clasificación de la OMS de 2004, la nueva clasificación incluye las formas familiares de CCR que también se presentan de forma esporádica dentro del mismo capítulo como es el caso del CCR de células claras en pacientes con Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) o CCR cromóforo en pacientes con Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (347).

WHO classification of tumours of the kidney

Renal cell tumours		Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9040/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	9364/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/0
MIT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma	8311/3	Leiomyoma	8890/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9120/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9170/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	9161/1
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Metanephric tumours		Mixed epithelial and stromal tumour family	
Metanephric adenoma	8325/0	Cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric stromal tumour	8935/1	Neuroendocrine tumours	
Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Phaeochromocytoma	8700/0
Paediatric cystic nephroma	8959/0	Miscellaneous tumours	
Mesenchymal tumours		Renal haematopoietic neoplasms	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children		Germ cell tumours	
Clear cell sarcoma	8964/3	Metastatic tumours	
Rhabdoid tumour	8963/3	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1	*New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.	
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

Figura 14. Clasificación WHO (347).

Además, esta nueva edición de la OMS realiza cambios con respecto a la clasificación de tumores mixtos epiteliales y estromales (MEST). Este grupo abarcan un conjunto de tumores que incluyen predominantemente tumores quísticos (nefomas quísticos adultos) y tumores más sólidos. El nefroma quístico en adultos era previamente clasificado, junto con nefroma quístico pediátrico, como entidad separada de los tumores epiteliales y estromales (MEST). Debido a la similitud en la edad de aparición, distribución sexual y perfil histoquímico, en la nueva clasificación el nefroma quístico en el adulto se clasifica dentro del grupo de tumores epiteliales y estromales, utilizándose a partir de entonces el término tumores mixtos epiteliales y estromales familiar, en el que se hayan ambas entidades. Se considera, por lo tanto, el nefroma quístico pediátrico como una entidad diferente, con mutaciones específicas DICER1 (347, 349).

La mayoría de los tumores de los carcinoides de riñón tienen un mal pronóstico, con aparición frecuente de metástasis después la nefrectomía. La nueva clasificación recomienda que los tumores carcinoides renales deben designarse como tumores neuroendocrinos de riñón bien diferenciados, recomendando no utilizar el término de tumor carcinoide de riñón (347).

2.2.1.4.1.Principales subtipos

2.2.1.4.1.1.Carcinoma de células renales claras

Los CCR de células claras (CCRcc) supone aproximadamente el 65-70 % de todos los CCR en el adulto.

Suele poseer un peor pronóstico en comparación con el CCR papilar y CCR cromóforo, incluso después de estratificar por etapa y grado. En un estudio de pacientes tratados entre 1987-1998 la SCE a cinco años fue del 91%, 74%, 67% y 32% para TNM estadios I, II, III y IV, respectivamente (116, 300, 350, 351).

De forma general, macroscópicamente aparece como una lesión bien circunscrita sin presencia de cápsula de coloración típicamente amarillenta, con usual presencia de necrosis y hemorragia. Microscópicamente, los CCR de células claras se caracterizan por tener células claras/eosinofílicas de paredes delgadas y vasculatura en forma de cuerno de ciervo. El citoplasma de los CCRcc normalmente es claro a partir de una abundante acumulación de glucógeno y lípidos.

En el análisis inmunohistoquímico, los CCRcc son típicamente positivos para CAIX y CD10, y negativos para CK7 y AMACR.

Genéticamente, la pérdida de la función de VHL en 3p25-26 es casi omnipresente encontrándose mutada o silenciada una copia de VHL en el 90 % de CCRcc esporádicos, mientras que otra copia se pierde típicamente a través de deleciones 3p, de acuerdo con el perfil molecular integral de CCRcc descrito en el Atlas del Genoma del Cancer (ATGC). Un punto crítico en la carcinogénesis del CCRcc es la pérdida bialélica de VHL que permite

la estabilización inapropiada de factores inducibles por hipoxia (HIF), que da como resultado una forma de expresión génica proangiogénica que propia de este tipo de tumores.

Según el estudio de ATGC, los CCRcc se caracterizan por mutaciones recurrentes en la vía PI3K/AKT/MTOR, mutaciones en SETD2 (asociada a la hipometilación generalizada del ADN) y mutaciones que implican el complejo de remodelación de la cromatina SWI/SNF (PBRM1, ARID1A y SMARCA4); lo que pueden ser usadas para orientar las posibles dianas terapéuticas como es el caso de los fármacos ya utilizados inhibidores de mTOR (352).

2.2.1.4.1.2.Carcinoma de células renales papilares

El CCR papilar (CCRp) es el segundo subtipo histológico más frecuente (15-20%) de los CCR del adulto. Se ha dividido El CCR papilar se ha subdividido tradicionalmente en dos tipos (347).

Los CCRp se han asociado con un mejor pronóstico que los CCRcc; y dentro del grupo de CCRp el CCRp tipo 1 es más común y tiene un mejor pronóstico que los CCRp tipo 2. En comparación con CCRcc, CCRp tiene una tasa significativamente mayor de tumor confinado a órganos (pT1-2N0M0) y una tasa de SCE a cinco años más alta.

Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que cuando la enfermedad se presenta en estadio metastásico los pacientes con CCRp metastásico tienen peores resultados que los pacientes con CCRcc metastásico (353, 354).

Macroscópicamente, el CCRp está bien circunscrito con una pseudocápsula, un color amarillo o marrón y una estructura blanda. Generalmente, estos tumores muestran una apariencia friable con evidencia de necrosis y hemorragia.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los CCRp son típicamente positivos para CD10, CK7 y AMACR, y negativos para CAIX. Cabe destacar que la positividad de CK7 es más prominente en los PRCC de tipo 1 y con frecuencia disminuye en los CCRp tipo

2, por lo tanto, la positividad de CK7 no puede utilizarse para realizar el diagnóstico diferencial entre los CCRp de los CCR asociados a enfermedad quística y los CCR asociados con leiomiomatosis hereditaria.

Genéticamente, la ganancia de los cromosomas 7 y/o 17 y la pérdida del cromosoma Y se asocian característicamente con los CCRp. (39).

Los dos subtipos de CCRp han demostrado poseer unas características clinicopatológicas distintas por todo lo que se describe a continuación.

2.2.1.4.1.2.1.CCRp tipo I

El crecimiento esférico exofítico, los cambios pseudo-necróticos y la pseudocápsula son signos típicos de CCRp tipo I. En el TC con contraste, presentan un área central hipodensa de tumor rodeada de tejido tumoral que realza con el contraste (355)

Microscópicamente, presenta papilas, cubiertas por células con escaso citoplasma y núcleos, dispuestas en una sola capa en los núcleos papilares, con o sin macrófagos espumosos.

El síndrome de CCRp hereditario con mutaciones en la línea germinal en MET está asociado con los CCRp de tipo 1 (36)

2.2.1.4.1.2.2.CCRp tipo II

Según estudios moleculares recientes el grupo de CCRp tipo II está conformada por varios subgrupos de entidades con diferentes características clinicopatológicas, por lo que se no se debe considerar una única entidad clínica (348), (356).

Microscópicamente están compuestos de células con abundante citoplasma eosinófilo y grandes núcleos pseudoestratificados que recubren las estructuras papilares con verdaderos núcleos fibrovasculares, con o sin macrófagos espumosos (36).

Los CCRp tipo II se caracterizan por el silencio de CDKN2A, las mutaciones de SETD2 y la expresión aumentada de la vía del elemento de respuesta antioxidante de NRF2 (activación de la vía NRF2-ARE).

Los CCRp tipo 2 se han categorizado en tres subtipos: CCRp C2a asociados con las primeras etapas del desarrollo tumoral, CCRp C2b asociados con etapas posteriores de desarrollo tumoral y mutaciones de SETD2 y CCRp C2c asociados al fenotipo metilador de isla CpG (CIMP), caracterizados por una escasa supervivencia y mutaciones de FH (352), (49).

Dentro del grupo de CCRp tipo II se han descrito dos tipos de tumores que no han sido completamente caracterizados, éstos son el CCR papilar con citoplasma eosinofílico (oncocítico) y el oncocitoma de bajo grado, en su conjunto llamados CCR papilar oncocítico (357)

2.2.1.4.1.3. Carcinoma de células renales cromófobas

El carcinoma de células renales cromóforo (CCRcr) comprende 5-7 % de todos los CCR del adulto. El pronóstico es relativamente bueno, con una alta SLP a cinco años y SCE a diez años (80).

En general, el CCRcr se presenta macroscópicamente como una masa de color marrón claro, relativamente homogénea y resistente, bien delimitada sin cápsula. Microscópicamente, los CCRcr se caracterizan por células con membranas celulares prominentes, núcleos irregulares con halos perinucleares y citoplasma pálido a eosinófilo. La variante eosinofílica de CCRcr muestra células granulares eosinofílicas predominantemente más pequeñas con núcleos irregulares y halos perinucleares (347).

El CCR cromóforo no puede ser calificado por el sistema de calificación de Fuhrman ni ISUP, debido a su atipia nuclear innata. Se ha propuesto un sistema de clasificación alternativo, pero aún no se ha validado (347).

Respecto a la inmunohistoquímica, los CCRcr son típicamente positivos para KIT y CK7, y negativos para CAIX y CD10. Genéticamente, los CCRcr muestran pérdidas de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17. Las variantes eosinofílicas pueden tener menos pérdidas genéticas. Las mutaciones somáticas en el ADN mitocondrial son comunes. *TP53* y *PTEN* están mutados con frecuencia, en 32 % y 9 % de CCRcr, respectivamente (347).

El síndrome de Birt-Hogg-Dube con mutaciones de *FLCN* se asocia con una mayor incidencia de CCRcr. Un estudio reciente ha demostrado que los CCRcr metastásicos se caracterizaban por mutaciones de *TP53* (58 %), mutaciones de *PTEN* (24 %) y duplicación cromosómica desequilibrada (25 %), lo que sugiere que estos cambios genómicos están implicados en la evolución metastásica de los CCRcr (358).

La pérdida de los cromosomas Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21 también son cambios genéticos típicos del CCRcr. Por otra parte, el nuevo sistema de clasificación de la OMS / ISUP introduce el tumor cromóforo oncocítico dentro de la entidad de CCR cromóforo (347).

2.2.1.4.2.Nuevos subtipos histológicos

2.2.1.4.2.1.Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno

El anteriormente denominada CCR quístico multilocular ha demostrado tener un pronóstico excelente con muy baja probabilidad de recurrencia o aparición de metástasis, por lo que debe ser denominado según la clasificación WHO neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno.

Son tumores constituidos completamente por numerosos quistes con bajo grado nuclear (grado ISUP 1 o 2). Los quistes están formados por un revestimiento de células claras sin crecimiento expansivo (347).

En el estudio inmunohistoquímico las células neoplásicas se caracterizan por ser positivas para CAIX y CK7, como es el caso del CCR papilar de células claras.

Los estudios genéticos han vinculado el CCR quístico multilocular con el CCRcc, por lo que , la neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno es similar al CCRcc, no solo desde el punto de vista morfológico sino también desde el genético.

De forma similar al CCRcc, las deleciones del cromosoma 3p y las mutaciones del VHL se encontraron en el 74 % y el 25 % de estos tumores, respectivamente (359).

2.2.1.4.2.2.Carcinomas de células renales con translocación de la familia MiT

En la clasificación de la OMS de 2016, el carcinoma de células renales con translocación MiT, compuesto por CCR asociado a translocación de Xp11 y de t (6; 11), se definió recientemente como un subtipo de CCR (347).

Tanto la translocación Xp11 como de t (6; 11) se caracterizan por la reordenación de los factores de transcripción MiT, TFE3 y TFEB.

- CCR asociado a translocación de Xp11 comprende el 20-40 % de CCR pediátricos y 1-4 % de CCR adultos, con una edad promedio de inicio de 50 años. Morfológicamente, se compone típicamente de células con citoplasma claro/eosinofílico con estructuras papilares y anidadas y cuerpos de psammoma. Las células tumorales son grandes con nucleolos prominentes.
- CCR asociado a translocación de t (6; 11) es muy raro, con aproximadamente 60 casos informados hasta la fecha. La edad media y mediana de los pacientes son aproximadamente de 30 años. Generalmente muestra un componente bifásico y se compone de nidos de células epitelioides más grandes y células más pequeñas alrededor de la membrana basal.

Sin embargo, los ambos tipos de tumores (CCR asociado a translocación de Xp11 y de t (6; 11) ocasionalmente muestran diversos patrones morfológicos sin una morfología característica (360).

De manera específica, CCR asociado a translocación de Xp11 y t (6; 11) muestran inmunotinción nuclear positiva para TFE3 y TFEB, respectivamente. El CCR asociado a translocación de Xp11 y t (6; 11) se diagnostica mediante la utilización de inmunohistoquímica TFE3/TFEB o fluorescencia TFE3/TFEB desintegrable en la hibridación in situ en muestras con parafina fijada en formalina.

Un estudio reciente sugirió que la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa es un método altamente sensible y específico que se puede usar con tejidos de parafina fijada en formalina para el diagnóstico de CCR asociado a translocación de Xp11. Otro estudio reciente demostró que los CCR con amplificación de TFEB con o sin translocación de TFEB se caracterizaban por un comportamiento clínico agresivo, morfología variable, expresión de marcador melanocítico aberrante y alta frecuencia de positividad inmunohistoquímica para TFEB (36).

El CCR asociado a translocación de Xp11 y t (6; 11) está asociado a un alto potencial maligno y su tratamiento en estadio localizado es la cirugía y en enfermedad metastásica la terapia con inhibidores de TKI.

El CCR asociado a translocación t (6; 11) tiene un potencial maligno bajo o intermedio y su tratamiento en estadio localizado es la cirugía, a poder ser cirugía preservadora de nefronas; y terapia con inhibidores de TKI en enfermedad metastásica (361).

2.2.1.4.2.3. Carcinoma de células renales tubuloquísticas

El CCR tubuloquístico es una poco frecuente (<1% de todos los CCR) y se trata de una neoplasia de epitelio renal predominantemente quístico. Los pacientes tienen una edad media de 60 años y son predominantemente varones.

Macroscópicamente, se compone de múltiples quistes de pequeño a mediano tamaño y tiene una superficie esponjosa al corte. En las pruebas de imagen pueden aparecer imágenes sugerentes de quistes Bosniak tipo III o IV.

Presentan bajo potencial de malignidad, se puede decir que hasta el 90% aparece de forma indolente, en un estudio realizado solo 4 de 70 casos reportados mostraron metástasis a hueso, hígado y ganglios linfáticos. El tratamiento es la cirugía preservadora de nefronas (260, 362-364).

El CCR tubuloquístico se compone de túbulos de tamaño pequeño a intermedio y túbulos grandes dilatados por túbulos grandes con dilatación quística. Los espacios luminales están revestidos por una sola capa de células atípicas con una configuración cubica/en hilera.

Las células tumorales tienen núcleos agrandados con nucleolos prominentes (grado 3 de la ISUP) y abundante citoplasma eosinófilo. Inmunohistoquímicamente, el tumor es positivo para CD10 y AMACR (347, 362).

El CCR tubuloquístico muestra ganancias de los cromosomas 7 y 17, y pérdida del cromosoma Y, lo que sugiere similitud con CCRp.

Aunque el carcinoma del conducto colector ocasionalmente muestra áreas que se parecen morfológicamente al CCR tubuloquístico, los estudios de perfiles de expresión génica sugieren que el CCR tubuloquístico y el carcinoma del conducto colector deben considerarse dos entidades distintas a nivel molecular.

La evidencia reciente ha demostrado que el CCR tubuloquístico con focos poco diferenciados está fuertemente asociado con un estado de deficiencia de FH y un comportamiento agresivo (357).

2.2.1.4.2.4. Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida

El CCR asociado a la enfermedad quística adquirida ocurre en el riñones con enfermedad renal terminal y enfermedad quística adquirida. Estos pacientes poseen una mayor incidencia de CCR en los riñones nativos, ocurriendo en el 4% de los pacientes con enfermedad renal terminal. El riesgo es al menos diez veces mayor que en la población general.

En comparación con los CCR esporádicos, los CCR asociados con la enfermedad quística adquirida son generalmente multicéntricos y bilaterales, se encuentran en pacientes más jóvenes (en su mayoría hombres). En general son menos agresivos, sin embargo, un subconjunto de pacientes con CCR asociado a enfermedad quística adquirida puede padecer enfermedad metastásica. Este curso indolente se debe a la detección temprana en pacientes con enfermedad quística adquirida en el seguimiento periódico.

Aunque el espectro histológico de los tumores asociados a enfermedad quística adquirida es similar al del CCR esporádico, la forma predominante es CCRp, siendo los tumores restantes en su mayoría CCRcc (43, 347, 357, 361).

Histológicamente, estos tumores pueden presentar estructuras variables, que incluyen patrones papilares, tubuloquísticos, macroquísticos, sólidos y cribiformes. Tienen células tumorales con un citoplasma granuloso de aspecto eosinofílico y / o transparente, membranas celulares mal definidas, nucleolos prominentes y patrones cribiformes/similares a tamices que ayuda a distinguir el CCR asociados con la enfermedad quística adquirida de otros neoplasmas renales. Los depósitos de cristal de oxalato de calcio y la formación de microlumen intracitoplásmico son comunes.

Inmunohistoquímicamente, el CCR asociado con la enfermedad quística adquirida es típicamente positivo para AMACR y CD10, y negativo para CK7 (347, 362, 365).

Genéticamente, la alta prevalencia de ganancias de los cromosomas 3, 16 e Y puede distinguir CCR asociado con la enfermedad quística adquirida de CCRp, con lo que el CCR asociado con la enfermedad quística adquirida muestra características superpuestas morfológicas e inmunofenotípicas (366).

2.2.1.4.2.5.Carcinoma de células renales papilares con células claras

El CCR papilar de células claras es una neoplasia epitelial renal compuesto de células epiteliales claras de bajo grado dispuestas mostrando patrones tubulares (más frecuente), papilares y solidos de proporciones variables; con núcleos uniformes linealmente dispuestos de orientación apical a media (365).

Representan hasta el 5% de todos los tumores renales, aproximadamente el 3-4 % de todos los tumores renales, con una incidencia cercana a la del CCR cromóforo. Surgen esporádicamente en enfermedad renal terminal y síndrome de VHL. Algunos de estos tumores fueron descritos previamente como tumores angioadenomatosos renales.

Las células tumorales tienen una característica positividad difusa a CK7 y positividad en una distribución tipo copa a CAIX. Es negativo o focalmente positivo a CD10.

Según el conocimiento actual, estos tumores tienen un comportamiento indolente con bajo potencial de malignidad y casos muy raros de recurrencia o metástasis y el tratamiento es la cirugía preservadora de nefronas (362, 367).

Aunque esta morfología puede superponerse con CCRcc o CCR papilar de bajo grado, las características inmunohistoquímicas del CCR papilar de células claras pueden ayudar

a distinguirla del CCRcc o CCR papilar de bajo grado. El CCR papilar de células claras es típicamente positivo para CAIX y CK7, y negativo para CD10.

Generalmente, carece de las alteraciones genómicas observadas en CCRcc o CCR papilar; carece de la delección 3p, la mutación *VHL*, la hipermetilación del promotor *VHL* y la ganancia del cromosoma 7 o 17 (362).

Un estudio que analizó siete casos de examen de siete casos de CCR papilar de células claras, mediante hibridación genómica comparada, no detectaron alteraciones cromosómicas (368).

2.2.1.4.2.6. Carcinoma renal con deficiencia de succinato deshidrogenasa

El CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa es una entidad rara, que comprende el 0.05-0.2 % de todos los carcinomas renales, principalmente en adultos jóvenes con una edad media de 37 años. Tiene un potencial maligno variable, aunque la mayoría presenta buen pronóstico, en casos con diferenciación sarcomatoide y necrosis el pronóstico es menos favorable. El tratamiento es la cirugía (148).

El CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa ocurre predominantemente en pacientes con mutaciones en la línea germinal en uno de los genes *SDH*: *SDHA*, *SDHB* (mas común), *SDHC* o *SDHD*. Los genes autosómicos *SDH* codifican proteínas que se ensamblan en la membrana mitocondrial interna para formar el complejo mitocondrial 2. Macroscópicamente, el CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa en general está bien circunscrito y son sólidos, con una superficie al corte marrón o a veces roja. Microscópicamente, el CCR deficiente en SDH está bien circunscrito o muestra una población gruesa con cambios quísticos en forma de micro y macroquistes que contienen liquido eosinófilo pálido. La característica más distintiva de estos tumores es la presencia de vacuolas citoplasmáticas y espacios similares a la inclusión.

La inmunohistoquímica es una herramienta útil en este tipo de tumores, el CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa es típicamente negativo para SDHB, que se considera diagnóstico para estos tumores (148, 347, 369).

El CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa también es típicamente negativo para KIT y CK7, que de forma general están presentes en CCR cromóforo y se pueden usar para distinguir el CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa del CCR cromóforo.

Desde el punto de vista genético, la anomalía molecular definitoria en el CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa es la inactivación doble de uno de los genes *SDH*, mas comúnmente *SDHB* (148).

Un estudio que analizó seis casos de CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa por secuenciación de ADN de próxima generación mostró que ninguno de los casos examinados albergaba mutaciones genéticas que contribuyen a la patogénesis del CCR, incluidos *VHL*, *PIK3K*, *AKT*, *MTOR*, *MET* y *TP53*.

Un estudio reciente demostró que los CCR con deficiencia de succinato deshidrogenasa letales metastásicos exhiben diversas morfologías, que incluyen características de alto grado, y muestran un efecto extremo de Warburg (313).

2.2.1.4.2.7. Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (carcinoma de células renales asociado)

Los CCR asociados a leiomiomatosis hereditaria son tumores poco frecuentes y se producen en el contexto de un síndrome de leiomiomatosis hereditaria, una enfermedad hereditaria autosómica dominante que está asociada con mutaciones en la línea germinal de la fumarato hidratasa en el cromosoma 1q42.3-q43 (370).

Las características de este síndrome son múltiples leiomiomas cutáneos y uterinos y CCR asociados con síndrome de leiomiomatosis hereditaria. El diagnóstico de CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria se confirma por la presencia de mutaciones en la línea germinal de la fumarato hidratasa. A diferencia de otros CCR asociados con el síndrome, el CCR asociado con síndrome de leiomiomatosis hereditaria a menudo ocurre como una masa solitaria con un comportamiento agresivo. Por lo tanto, el pronóstico de CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria es pobre por su alto potencial de malignidad, con una tendencia a la diseminación temprana y generalizada. Hay datos sobre el tratamiento quirúrgico en la fase de enfermedad localizada, pero no hay datos acerca del tratamiento de la enfermedad sistémica (347).

Microscópicamente, el CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria se asemeja al CCR papilar tipo 2 y al carcinoma de conducto colector, se compone de una arquitectura papilar/tubular con un citoplasma abundantemente eosinófilo, núcleos grandes y nucléolos muy prominentes de tipo inclusión con aclarado perinuclear (371) (352).

Inmunohistoquímicamente, el CCR asociado al síndrome de leiomiomatosis hereditaria es típicamente negativo para las citoqueratinas de alto peso molecular (CK19 y 34betaE12) y CK7, que son positivos en la recolección de carcinoma de conductos, y pueden incluirse en un diagnóstico diferencial con CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria.

El CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria es típicamente negativo para CK7, que difiere de CCR papilar y CD10, excepto en áreas con características de células claras. Recientemente, se ha desarrollado inmunohistoquímica para detectar fumarato hidratasa y S-(2-succino)-cisteína (2SC), cuya acumulación es causada por una pérdida de la actividad enzimática de la fumarato hidratasa. El CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria se caracteriza por resultados inmunohistoquímicos negativos para fumarato hidratasa y resultados positivos para 2SC.

Genéticamente, el CCR asociado a síndrome de leiomiomatosis hereditaria se caracteriza por una mutación en la línea germinal en fumarato hidratasa. En los CCR asociados con síndrome de leiomiomatosis hereditaria, la fosforilación oxidativa está alterada; por lo tanto, las células tumorales demuestran un cambio metabólico a la glucólisis aeróbica. En condiciones de deficiencia de fumarato hidratasa, el fumarato aumenta y se convierte en un oncometabolito (372).

2.2.1.4.2.8.Carcinoma del conducto colector

Se trata de una entidad rara, que a menudo se presenta en una etapa avanzada (N + 44% y M1, 33% en el momento del diagnóstico). El HR de SCE en comparación con CCRcc es 4,49 (350).

Tiene un alto potencial de malignidad, mostrándose muy agresivo con una mediana de supervivencia global de 30 meses (373).

El tratamiento en estadio localizado es la cirugía. Las terapias dirigidas han demostrado una respuesta pobre en este subtipo de tumor renal (374).

2.2.1.4.2.9.Carcinoma medular renal

El carcinoma medular renal es un tumor muy raro, que comprende menos del 0.5% de todos los CCR, se diagnostica predominantemente en adultos jóvenes (mediana de edad de 28 años) con hemoglobinopatías falciformes (incluido el rasgo de células falciformes) (363).

Se localiza principalmente en el centro y presenta bordes mal definidos. El carcinoma medular renal es uno de los CCR más agresivos y la mayoría de los pacientes (aproximadamente dos terceras partes) presentarán enfermedad metastásica. Incluso los pacientes que presentan inicialmente una enfermedad aparentemente localizada pueden desarrollar metástasis poco después, a menudo en pocas semanas (375-377).

A pesar del tratamiento, la mediana de SG es de 13 meses en la serie más reciente. Debido a la naturaleza agresiva y a la localización central del carcinoma medular renal, la nefrectomía radical es el tratamiento preferido frente a la nefrectomía parcial incluso en una enfermedad en estadio muy temprano. Los datos retrospectivos indican que la nefrectomía en la enfermedad localizada produce una SG superior (16,4 frente a 7,0 meses) en comparación con la quimioterapia sistémica sola. Actualmente no existe un papel establecido para la metastasectomía o nefrectomía en presencia de metástasis a distancia (375).

Los principales tratamientos sistémicos para carcinoma medular renal son los regímenes de combinación citotóxica que producen respuestas parciales o completas en aproximadamente un tercio de los pacientes (378).

La mayoría de las series publicadas utilizaron varias combinaciones de agentes de platino, taxanos, gemcitabina y / o antraciclinas. La combinación de dosis altas de metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino también ha demostrado su eficacia, aunque una comparación retrospectiva no mostró superioridad sobre cisplatino, paclitaxel y gemcitabina (375, 376)

La radioterapia paliativa es una opción y puede lograr la regresión en las áreas seleccionadas, pero no evitará la progresión fuera del campo de radiación (378), (379).

El carcinoma medular renal es refractario a las monoterapias con terapia dirigida, tanto con inhibidores de tirosina quinasa como los inhibidores de mTOR en mamíferos (50, 378).

La terapia con inmunoterapia dirigida (agentes anti-PD-1) ha demostrado respuestas en series de casos, pero, hasta el momento, no hay datos disponibles suficientes para determinar la tasa de respuesta a este tratamiento.

Siempre que sea posible, los pacientes deben inscribirse en ensayos clínicos de enfoques terapéuticos novedosos, particularmente después de fallar la quimioterapia citotóxica de

primera línea (378, 379).

2.2.1.4.2.10.Carcinoma de células fusiformes y células tubulares mucinosas

Es una entidad rara, con pocos casos reportados en la literatura. Tiene un rango amplio de edad de aparición, con predominio sobre el sexo femenino. Se trata de un tumor generalmente con bajo potencial de malignidad con bajo riesgo de aparición de metástasis. El conocimiento sobre el manejo de este subtipo de tumor renal es limitado (380).

2.2.1.4.2.11.Carcinoma de células renales inclasificable

2.2.1.4.2.12.Adenoma papilar

La clasificación WHO de 2016 define al adenoma papilar como un tumor no encapsulado con arquitectura papilar o tubular, de bajo grado de ISUP y un diámetro inferior o igual a 1,5cm. Hasta el 2015 el diámetro considerado había sido hasta de 0,5cm, la decisión de incrementar este punto de corte está basada en datos que evidencian que este tipo de tumores tiene poca capacidad de producir metástasis. Este cambio tiene especial impacto en algunas situaciones clínicas, por ejemplo, en los tumores papilares pequeños detectados en los injertos renales, a partir de este momento, la presencia de adenoma papilar no se considera una contraindicación para poder realizar la colocación de dicho injerto.

Tenemos que tener especial precaución si el diagnóstico se hace a través de una biopsia renal puesto que se debería confirmar la ausencia de cápsula o de grado nuclear heterogéneo que pudiera ser evidenciado (111, 347).

2.2.1.4.2.13.Oncocitoma

El oncocitoma es un tumor benigno que representa del 3 al 7% de todos los tumores renales sólidos y su incidencia aumenta al 18% cuando se consideran masas renales pequeñas (menores de 4 cm) (347, 381).

La precisión diagnóstica de las modalidades de imagen (TC, RMN) en el oncocitoma renal es limitada y la confirmación histopatológica sigue siendo el único método de alcanzar el diagnóstico (347, 381).

El tratamiento estándar para el oncocitoma renal es similar al de otros tumores renales; escisión quirúrgica por nefrectomía radical o parcial o con posterior verificación histopatológica.

Sin embargo, debido a la incapacidad de las técnicas de imagen modernas para diferenciar las masas renales benignas de las malignas, existe controversia actual sobre la realización la biopsia renal antes de la intervención quirúrgica.

Hay que tomar con especial cautela la precisión de la biopsia en este escenario, puesto que una revisión sistemática y metaanálisis que analizaba las neoplasias renales oncocíticas diagnosticadas por biopsia renal mostraba que en el examen histológico después de la cirugía en solo el 64,6% de los casos pertenecían a oncocitoma.

El resto de los tumores eran principalmente CCR cromóforo (18,7% incluyendo 6,3% de tumores híbridos oncocíticos o cromóforos que ahora se han agrupado histológicamente con CCR cromóforo); otros CCR (12,5%); y otras lesiones benignas (4,2%) (347), (268). La mayoría de los oncocitomas progresan lentamente con una tasa de crecimiento anual inferior a 14 mm. Los datos preliminares muestran que la vigilancia activa puede ser una opción segura en el manejo del oncocitoma en pacientes adecuadamente seleccionados (35, 78, 382).

2.2.1.4.3. Entidades emergentes o provisionales

2.2.1.4.3.1. Carcinoma de células renales oncocítico que ocurre después de neuroblastoma

Existe un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma de células renales en un paciente con neuroblastoma. Sin embargo, se cree que los neoplasmas renales presentes en estos pacientes con neuroblastoma previo representan un grupo heterogéneo de CCR, no una sola entidad.

El CCR oncocítico que se produce después del neuroblastoma muestra diversas características morfológicas, incluida una apariencia oncocítica que es similar a la morfología típica de los CCR de la familia MiT.

Inmunohistoquímicamente, este tumor es positivo para PAX8. Genéticamente, un subgrupo de este tumor muestra una reordenación de *TFE3/TFEB*. Se requieren más estudios para aclarar si esta entidad tumoral es distinta, con características histopatológicas y moleculares únicas.

El CCR oncocítico que ocurre después del neuroblastoma puede desarrollarse en pacientes que tienen antecedentes de neuroblastoma, con o sin exposición a la quimioterapia (360, 383).

2.2.1.4.3.2.Carcinoma de células folicular similar a tiroides

El CCR folicular de tipo tiroideo es una entidad extremadamente rar, con un rango de edad amplio y predominancia en el sexo femenino.

Es clínicamente indolente, con ejemplos raros de metástasis (363, 384).

Macroscópicamente, el tumor por lo general muestra una apariencia bronceada.

Microscópicamente, el tumor se parece al parénquima tiroideo con folículos y coloides.

Inmunohistoquímicamente, el tumor es típicamente positivo para PAX8 y negativo para PAX2, TTF-1 y tiroglobulina.

Se requiere TTF-1 o tiroglobulina para descartar metástasis del cáncer de tiroides. Poco se sabe sobre las características moleculares del CCR folicular de tipo tiroideo (385).

2.2.1.4.3.3.Carcinoma asociado a nueva disposición de anaplastic lymphoma kinase (ALK)

El CCR asociado al reordenamiento de *anaplastic lymphoma kinase (ALK)* comprende aproximadamente el 0.4 % de todos los CCR del adulto, existen menos de 10 casos reportados en la literatura.

Afecta a niños y adultos, con o sin rasgo drepanocítico: en pacientes jóvenes con rasgo falciforme, el tumor muestra características morfológicas similares a las del carcinoma medular renal; y en pacientes sin rasgo drepanocítico, el tumor muestra en su morfología patrones papilares, sólidos y tubulares con nucleolos prominentes y citoplasma eosinófilo, que incluyen características de células rabdoideas o de anillo de sello con cuerpos de psammoma.

El tumor muestra ALK citoplasmático y la inmunotinción con TFE3 nuclear.

Debido a que el CCR asociado al reordenamiento de ALK puede ser inmunohistoquímicamente positivo para TFE3, tal resultado debe interpretarse con cautela en un diagnostico diferencial con Xp11 TCCR.

Genéticamente, los socios de fusión indicados son *VCL*, *TPM3*, *EML4*, *STRN* y *HOOK1*.

Debido a que los CCR asociados al reordenamiento de ALK son potencialmente sensibles a los inhibidores de ALK, se deben realizar esfuerzos razonables para identificar los CCR asociados con el reordenamiento de ALK (386-388).

2.2.1.4.3.4. Carcinoma asociado con estroma (angio)leiomiomatoso

El CCR con estroma (angio) leiomiomatoso se ha identificado recientemente como un subtipo de CCR, pero no está claro si representa una variante de CCRcc o CCR papilar de células claras

Se da de forma esporádica o asociado a esclerosis tuberosa.

Microscópicamente, el tumor se compone típicamente de estructuras glandulares neoplásicas revestidas por células con citoplasma claro, pálido y eosinófilo mezclado, formando estructuras papilares ocasionales.

El estroma de este tumor se asemeja a un músculo liso y con frecuencia se extiende lejos del componente epitelial.

Inmunohistoquímicamente, el componente epitelial es típicamente positivo para CAIX, CD10, CK7, 34betaE12 y PAX8, y negativo para AMACR y HMB45. El componente estromal es típicamente positivo para SMA y caldesmon.

Genéticamente, el tumor no tiene una delección 3p o trisomía 7 o 17. La evidencia reciente sugiere una asociación de este tumor con las mutaciones de *TCEB1* (389, 390).

2.2.1.4.4. Pronóstico según la anatomía patológica del cáncer renal

En la reunión de la ISUP se consensuó que el morfotipo tumoral tiene significación pronóstica.

Teniendo en cuenta todos los estadios, el CCR de células claras tiene resultados más desfavorables que el CCR papilar y el CCR cromóforo. El CCR de células claras túbulo papilar presenta un pronóstico excelente, sin tener descritos casos de enfermedad a distancia en los escasos casos publicados. El CCR de conductos colectores parece estar asociado a un peor pronóstico (347).

2.2.2.Marcadores de tejido

2.2.2.1.Introducción

El diagnóstico histológico y la tipificación de la neoplasia renal generalmente son sencillos mediante el examen microscópico de secciones con hematoxilina- eosina. Sin embargo, el análisis inmunohistoquímico puede ser esencial en establecer el diagnóstico de CCR, también en pequeñas muestras de biopsia o en lesiones metastásicas de órganos a distancia; distinguir los subtipos de CCR y diagnosticar subtipos histológicos raros de CCR; y como marcadores predictivos y pronóstico de CCR (390).

La inmunohistoquímica permite la detección de antígenos expresados en células tumorales, lo que permite la caracterización del tumor. Los métodos menos utilizados, en el contexto de las neoplasias renales, son el cariotipo convencional, la hibridación fluorescente in situ (FISH) y la citogenética molecular. Los análisis moleculares más novedosos, como el perfil de expresión, la hibridación genómica, el análisis de los polimorfismos de un solo nucleótido, el estudio de la metilación y las mutaciones, se están utilizando actualmente de manera experimental para identificar rutas moleculares específicas involucradas en varios tipos de tumores e identificar posibles dianas terapéuticas (391).

Existe un estudio publicado acerca de un consenso al que llegó la ISUP (International Society of Urological Pathology) en el cual 206 expertos discutían sobre el uso del estudio inmunohistoquímico. Las encuestas realizaron revelaron que el 87% de los encuestados utilizada marcadores inmunohistoquímicos para diagnosticar el subtipo histológico de forma ocasional y el 87% de ellos los utilizaba para confirmar el diagnóstico de CCR metastásico o de CCR inclasificable (391).

Existe un gran número de marcadores inmunohistoquímicos disponibles para la evaluación de los tumores renales. La controversia se establece al intentar lograr la unanimidad en relación a que marcador utilizar. Si existe consenso con respecto a que es necesaria la utilización de 2-3 marcadores diferentes y a que estos marcadores deben ser específicos para orientar al diagnóstico que se sospecha (391).

Consideraciones a tener en cuenta del estudio inmunohistoquímico:

- Distintos marcadores según tipo de célula renal

En un riñón, cada segmento de nefrona posee un perfil inmunohistoquímico distinto y específico. La neoplasia epitelial renal deriva de un segmento específico de la nefrona, por lo que se asume que el perfil inmunohistoquímico del tumor será similar al del segmento de nefrona del que procede. El marcador de CCR y CD10 se expresa en los túbulos proximales y en los CCR de células claras y papilar. Parvalbúmina, S100A, claudinas y cadherina específica del riñón se expresan en la porción distal de la nefrona, y en el CCR cromóforo y oncocitoma. Las citoqueratinas de alto peso molecular se expresan en el túbulo colector, y en el CCR del conducto colector.

En este sentido, los subtipos más comúnmente estudiados (células claras y papilar) por su frecuencia poseen un patrón de perfil de inmunohistoquímica más consolidado que aquellas entidades más infrecuentes donde dicho estudio no está tan desarrollado (7, 128, 152, 338, 392-399).

- Aplicabilidad limitada según cada marcador

En el diagnóstico anatomopatológico del CCR se debe realizar una caracterización amplia del tumor, diferenciando el CCR de otros tipos de tumores (linfoma, sarcoma,...) y determinar el subtipo histológico de CCR. Los marcadores inmunohistoquímicos tienen una variabilidad variable según el objetivo a llevar a cabo.

-Las citoqueratinas son marcadores fiables para la diferenciación sarcomatosa.

-PAX2 y PAX 8 identifica aquellos tumores con diferenciación tubulorrenal pero no es útil en diferenciar otro grupo de subtipos histológicos.

-RCC marker es bastante específico de CCR de células claras y CCR papilar pero su expresión puede ser focal y débil en tumores de alto grado (7).

- CCR metastásico

Es más útil un marcador que se exprese en subtipos histológicos de CCR que a menudo presenten metástasis que un marcador de subtipos que presenten metástasis infrecuentemente (400).

Los perfiles inmunohistoquímicos de los tumores primarios corresponden a menudo con los encontrados en las lesiones metastásicas. Sin embargo, debido a la limitada evaluación

de estos marcadores en lesiones metastásicas, hay que tomar este análisis con cautela (7, 128, 241, 392, 401-404).

- Expresión de mismos marcadores en otros tejidos

Los marcadores utilizados para el diagnóstico de CCR pueden expresarse en otros tejidos y por otro tipo de tumores. Es importante considerar este aspecto a la hora del diagnóstico diferencial con CCR metastásico (7).

- Limitación de la biopsia.

El porcentaje de células tumorales teñidas para cada marcador en un tumor individual puede variar ampliamente, desde la tinción de pocas células a la tinción de la práctica totalidad de las mismas. Es preciso tener en cuenta que cuando se realiza una biopsia el tejido tumoral extraído puede ser escaso, por lo que el hallazgo de tinción positiva puede ser útil mientras que si la tinción es negativa tiene un valor limitado (falsos negativos) (7).

2.2.2.2. Marcadores inmunohistoquímicos

Todos los marcadores inmunohistoquímicos que se describen están disponibles actualmente en la práctica habitual. PAX2, PAX8 y TFE3 presentan un patrón de tinción nuclear; S100A y S100P nuclear y citoplasmático; y otros marcadores pueden tener un patrón de tinción citoplasmático o en la membrana celular (7).

2.2.2.2.1. Citoqueratinas

Para confirmar el diagnóstico de CCR en un tumor renal primario o en una lesión metastásica, donde la muestra de tejido puede ser pequeña, es necesario utilizar una batería amplia de anticuerpos anticitoqueratinas, incluidos aquellos de amplio espectro, de bajo y alto peso molecular.

Todos los principales subtipos de CCR expresan citoqueratina 18 (CK18), mientras que CK20 es negativo en todos ellos (394, 399, 405).

La expresión de citoquerinas es frecuentemente evaluada mediante un conjunto amplio de anticuerpos anticitoqueratinas. El más popular es el anticuerpo AE1/AE3, sin embargo, éste carece de especificidad para CK18, que como hemos mencionado anteriormente está

presente frecuentemente en los CCR (40%–100%). Por lo tanto, un anticuerpo anti CK18 debe ser utilizado rutinariamente en este contexto (97, 399).

Además, solo un 25% de los CCR asociación a translocación Xp11 resulta positivo para el anticuerpo AE1/AE3.

El anticuerpo CAM 5.2 comúnmente utilizado junto con anticuerpos anticitoqueratinas de amplio espectro, posee especificidad contra CK8, expresada en la mayoría pero no en todos los CCR, pero la carece para CK18, expresado en casi todos los CCR (97).

Las citoqueratinas son expresadas de forma uniforme en el CCR, sin embargo, pueden estar limitadas a algunos subtipos, que precisen del análisis de citoqueratinas de bajo y alto peso molecular específicas para orientar a ese diagnóstico (406).

CK7 es positiva en la mayoría de los CCR papilares, CCR del conducto colector, y carcinoma urotelial (87%–100%) pero también es positiva en un porcentaje significativo de otros tumores. Citoqueratinas de alto peso molecular, detectadas por el anticuerpo 34bE12, están presente en la totalidad de los carcinomas uroteliales (100%) y en la mayoría de CCR de conducto colector (67%), encontrándose con mucha menos frecuencia en otros tumores (407).

Estas citoqueratinas pueden ser útiles al realizar el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, CK5/6 es positiva en el 75% de los carcinomas uroteliales y en el 15% de CCR de conducto colector pero está ausente en otros tumores (215, 397).

2.2.2.2.2.EMA

EMA (antígeno de membrana epitelial) es una proteína transmembrana que se encuentran en casi todas las superficies de los epitelios. En el riñón sano, EMA se observa en la superficie luminal del epitelio del túbulo distal y del conducto colector. También se conoce como MUC1 o CD227 (408).

La expresión de EMA es común en CCRcc. La expresión de EMA con patrón de tinción citoplasmático difuso se relaciona con el CCR cromóforo. En el caso del CCRp, EMA está expresado más en CCRp tipo I que en CCRp tipo II con comportamiento más agresivo (409).

La expresión de EMA se ha asociado con un grado tumoral más alto y un estadio tumoral más avanzado, así como mayor progresión en el subtipo de CCRcc (408).

2.2.2.2.3. Actina

Actina es un marcador mesenquimal. El CCR puede adquirir verdaderas características moleculares de neoplasias mesenquimales preservando sus características epiteliales (410).

El carcinoma de células fusiformes de diferentes órganos como la laringe, la piel, y el esófago en pueden expresar marcadores mesenquimales como actina, desmina y vimentina.

La transición epitelio-mesénquima se ha constituido como factor etiológico del carcinoma metaplásico (411).

El anticuerpo frente a actina específica del músculo liso se encuentra con frecuencia dentro del estroma tumoral (313).

Recientemente, un pequeño grupo de neoplasias epiteliales renales ha sido destacado por poseer proliferación estromal con músculo liso que recuerdan al leiomioma o angioleiomioma. Diversos nombres se les ha dado a este grupo, como tumoral renal angiomioadenomatoso, carcinoma de células renales con estroma angioliomatoso o carcinoma de células renales de células claras con estroma de músculo liso (412).

Las características clinicopatológicas, inmunohistoquímicas o moleculares de esas lesiones son conocidos de forma incompleta y la relación con los CCRcc o CCRp aún no está clara (367, 368, 413, 414).

En este tipo de tumores, el estroma de músculo liso posee una tinción difusa y fuertemente positiva para actina.

2.2.2.2.4. Desmina

La desmina es otro marcador mesenquimal. La mayoría de los CCRcc no muestran expresión de desmina en el estroma tumoral, lo que indica que no existe componente significativo de músculo liso. En el contexto de los tumores recientemente descritos como el carcinoma asociado con estroma angioleiomiomatoso o carcinoma de células renales de células claras con estroma de músculo liso, en el estroma de músculo liso que forma

parte de este tipo de tumores se expresa desmina de forma variable y limitada, en comparación con la actina (313, 411, 412).

2.2.2.2.5.Vimentina

Vimentina es un marcador de mesenquima expresado de forma difusa en la mayoría de los subtipos de CCR. Otros tipos de carcinoma expresan también vimentina, como son los del endometrio, tiroides y corteza suprarrenal. Esto es útil a la hora de realizar el diagnóstico diferencial con CCR metastásico.

Dentro de las neoplasias renales primarias existe una inmunorreactividad diferente según el subtipo tumoral que puede ayudar a la tipificación del tumor: en la mayoría de los CCR de células claras y papilares (87% –100%) se expresa vimentina, pero de forma muy infrecuente en CCR cromóforo y oncocitoma.

En concreto, en el oncocitoma puede aparecer una tinción muy focal para vimentina en el 73% de los casos, siendo este patrón de tinción el que puede ayudar a diferenciarlo de otras neoplasias renales. Por ello, también se puede concluir que presentar tinción positiva para vimentina no excluye el diagnóstico de oncocitoma, tomando los hallazgos con cautela especialmente en muestras pequeñas (144, 399, 415-418).

2.2.2.2.6.CD10

CD10 es una glicoproteína de la superficie celular identificada en una gran variedad de células sana que funciona como una enzima que hidroliza los enlaces péptidos, lo que disminuye la respuesta celular a las hormonas peptídicas locales.

En riñón sano, CD10 es fuertemente expresado en los túbulos proximales, similar al marcador específico de CCR.

CD10 se expresa fuerte y difusamente en CCR de células claras, CCR papilar y CCR asociación a translocación Xp11. La expresión de CD10 por otras neoplasias epiteliales renales es ampliamente variable, lo que limita el uso en el diagnóstico de estos tumores.

CD 10 es muy sensible pero nada específico para CCR, pues se expresa ampliamente en tejido sano y en una gran variedad de neoplasias, a menudo en una alta proporción (20% –100%) que incluye neoplasias anexiales cutáneas, mesoteliomas malignos, hemangioendoteliomas epiteloides, carcinoma ovárico de células claras, carcinomas

uroteliales, adenocarcinomas prostáticos, adenocarcinomas pancreáticos, carcinomas hepatocelulares, adenocarcinomas de colon, melanomas malignos, sarcomas de células fusiformes, carcinomas de pulmón, carcinomas de ovario, sarcomas del estroma endometrial, y tumores pancreáticos pseudopapilares sólidos.

Todos estos hallazgos sugieren que se debe utilizar con precaución el CD10 como un marcador en el CCR metastásico (393, 400, 402, 403, 405, 419).

2.2.2.2.7. E-Cadherina y cadherina específica del riñón

E-cadherina es una proteína dependiente de calcio crucial para las interacciones célula-célula y la embriogénesis. Es normalmente expresada por las células tubulares renales y muchos otros tipos de células.

La cadherina específica del riñón es una isoforma de E-cadherina que se expresa exclusivamente en la porción basolateral de la membrana de la célula renal distal contorneada y de las células de los conductos colectores.

Aunque casi todos los CCR cromófobos y oncocitomas (100%) expresan E-cadherina, su expresión ha sido descrita en porcentajes variables en otras neoplasias epiteliales renales y, por lo tanto, tiene un valor limitado en la tipificación histológica para CCR.

En contraste, la cadherina específica del riñón mantiene expresión igualmente alta en CCR cromóforo y oncocitoma y es casi siempre es negativa en CCR de células claras y CCR papilares, de acuerdo con la histogénesis de estos tipos de tumores.

La expresión de cadherina específica de riñón en otros tipos de tumor renal es del 66% en CCR asociados a translocación Xp11 y del 77% en carcinoma de células fusiformes y células tubulares mucinosas, siendo muy interesante en el diagnóstico de éstos.

E-cadherina se observa en otros tipos de tumores, a menudo en porcentajes altos (26% – 100%), incluido el adenocarcinoma de pulmón, mesotelioma epitelial, carcinoma urotelial, y carcinoma ductal de mama; mientras la cadherina específica de riñón no se ha observado en tumores que no sean renales (360, 420).

2.2.2.2.8.α-Metilacil coenzima A racemasa (AMACR)

α-Metilacil coenzima A racemasa (AMACR) es una enzima mitocondrial que media la oxidación de los ácidos grasos. Su distribución tisular normal se limita a los hepatocitos, y a las células epiteliales del túbulo proximal renal, el bronquio y la pared de la vesícula biliar (356, 421, 422)

La expresión de AMACR está presente en la mayoría de los CCR papilares, y más recientemente se ha descubierto que también se expresa en la mayoría de los carcinomas de células fusiformes y células tubulares mucinosas, en los carcinomas de células renales tubuloquísticas, en los CCR asociados a translocación Xp11 y en hasta el 68% de los CCR de células claras. Sin embargo, se encuentra con poca frecuencia en el CCR cromóforo u oncocitoma (241, 260, 363, 364, 368, 398, 416, 420, 423, 424).

AMARC fue inicialmente descrita como marcador positivo en cáncer de próstata y en otros incluidos los adenocarcinomas de hígado, vejiga, pulmón, colon, estómago, ovario, mama y endometrio, y en carcinoma neuroendocrino (221, 356, 423).

2.2.2.2.9.Anhidrasa carbónica IX (CAIX)

La anhidrasa carbónica IX es una enzima transmembrana que regula la proliferación, la adhesión y la invasión celular. En el escenario de las neoplasias renales, la expresión de CAIX aparece en todos los CCR de células claras y en muchos subtipos tumorales en variable proporción, incluso en el CCR de conducto colector y en carcinoma urotelial, siendo negativo en el CCR cromóforo y oncocitoma.

La anhidrasa carbónica IX también se expresa por la mayoría de carcinomas de endometrio, estómago, cuello uterino, mama, pulmón e hígado y en tumores cerebrales neuroendocrinos y mesoteliomas (425, 426)

En el apartado de 2.2.2.3.3.Utilidad como marcadores predictivos y pronósticos en CCR se describirá detalladamente el papel de este marcador en el CCR.

2.2.2.2.10.PAX2

PAX2 y PAX8 constituyen los marcadores más útiles en el diagnóstico del tumor renal primario (391).

PAX2 es un factor de transcripción nuclear esencial para desarrollo fetal del riñón, los órganos müllerianos, el cerebro y el ojo. PAX2 se expresa normalmente en riñón, en el epitelio de los órganos müllerianos y en las células linfoides.

En el riñón, PAX2 se observa solo por podocitos de las células tubulares distales en tejidos sanos, pero puede aparecer una expresión en otros segmentos de la nefrona cuando están dañados. Recientemente, se ha descubierto que PAX2 es un buen marcador en los tumores renales (404, 426, 427).

Este marcador ofrece varias ventajas diagnósticas: la tinción nuclear complementa a la tinción citoplasmática de otros marcadores tradicionales para CCR como CD10 o marcador específico de CCR; se expresa en un alto porcentaje de los tumores renales, independientemente del subtipo histológico; y cuando se expresa lo hace en una alta proporción de las células tumorales sea en el tumor primario o en la lesión metastásica. A la hora de interpretar la tinción, solo debe considerarse la tinción nuclear para informar de positividad.

Aunque casi todos los subtipos de CCR expresan PAX2, una marcada disminución de la expresión de PAX2 se observa en tumores de alto grado, particularmente en los CCR de células claras, en comparación con tumores de bajo grado. El CCR sarcomatoide no presenta expresión de PAX2.

Otros tumores, como linfoma, adenoma nefrogénico, tumores paratiroideos y tumores derivados de Müller, pueden expresar PAX2 (363), (426), (404, 427).

2.2.2.2.11.PAX8

PAX8 es un factor de transcripción que pertenece a la misma familia que PAX2, siendo también importante en el desarrollo fetal de varios órganos incluyendo riñón, órganos müllerianos, cerebro, ojo y tiroides. Su distribución tisular normal es similar a la de PAX2, excepto por una fuerte expresión de células foliculares del tiroides.

Presenta las mismas ventajas diagnósticas descritas anteriormente en PAX2 (428, 429).

Casi todos los CCR son positivos para PAX8. En un estudio que analiza diferentes secciones de tejido se encuentra a menudo tinción positiva para ambos, tanto para PAX8 como para PAX2. No obstante, tumores que son negativos o infrecuentemente positivos para PAX2, como el CCR cromóforo, oncocitoma y CCR sarcomatoid, a menudo son positivos para PAX8 (404).

La mayoría de los CCR asociados a translocación Xp11 son positivos a PAX8 (430).

PAX8 también se expresa frecuentemente por linfoma (100%), adenoma nefrogénico (100%), tumores paratiroides (62%), tumores de tiroides (100%) y derivados de Müller tumores (92%) (404).

2.2.2.2.12. Marcador específico de CCR

El marcador específico de CCR es el nombre comercial de un anticuerpo monoclonal contra una glucoproteína identificada en el borde en cepillo de células tubulares proximales renales sanas.

La utilización del marcador específico de CCR es limitada ya que su expresión se detecta en el túbulo proximal y presenta una expresión focal en aproximadamente el 80% de los CCR (400).

El marcador específico de CCR es positivo en casi todos los CCR papilares y CCR de células claras, pero es uniformemente negativo en CCR de conducto colector y oncocitoma. En otras neoplasias renales, la tinción es ampliamente variable, debido a la diferenciación intrínseca de estas neoplasias según el segmento de nefrona en el que se encuentre (360, 385, 392, 416, 431).

Estudios anteriores han demostrado que aparecía marcador específico de CCR en un pequeño porcentaje de otras neoplasias, incluido el carcinoma de mama, carcinoma embrionario testicular y tumores de paratiroides. Estudios más recientes sugieren una expresión mucho más amplia (17%–100%) en tumores de la corteza suprarrenal, colon, mama, próstata, ovario, melanoma, pulmón y paratiroides, y en mesotelioma maligno (403, 432).

Aunque su especificidad es limitada, hay situaciones específicas en las que puede ser útil, como en el diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y carcinoma de ovario de células claras (400).

2.2.2.2.13.TFE3

Un subconjunto de CCR se caracteriza por la traslocación del cromosoma que produce la fusión y activación del gen TFE3 con al menos otros 6 genes ubicados en otros cromosomas (360, 424, 433, 434).

Todas las variantes de la translocación Xp11.2 resultan en sobreexpresión de la proteína TFE3, que puede detectarse por inmunohistoquímica. La proteína TFE3 también se observa en casos aislados de enfermedad renal quística adquirida asociada a CCR (360). Para ser considerado un hallazgo positivo, el TFE3 debería estar limitado a los núcleos de las células tumorales y no debe ser visto en otra parte de la muestra.

La proteína TFE3 se ha observado regularmente en sarcoma alveolar de partes blandas, entidad en la que es bien conocida por la translocación del gen TFE3 y, más recientemente, de forma aislada en tumores perivascular de células epitelioideas (334).

2.2.2.2.14.TFEB

De manera específica, CCR asociado a translocación de t(6; 11) muestran inmunotinción nuclear positiva TFEB.

TFE3 y TFEB deben ser solicitados cuando existe un CCR en un paciente joven o cuando los hallazgos histológicos sugieran un subtipo asociado a una traslocación (391).

2.2.2.2.15.Claudin-7 y Claudin-8

Pertenecen a una familia de 20 proteínas de unión celular, que tienen una expresión limitada a ciertos tejidos, incluyendo las células del túbulo distal y del conducto colector, como la parvalbúmina. Además, se pueden expresar en carcinoma de estómago, esófago, páncreas, vejiga, tiroides, próstata, colon y mama.

Existe estudios sobre su expresión en neoplasia renal que muestran que la mayoría de los CCR cromóforos y oncocitomas expresan tanto claudin 7 como 8, expresándose en muy baja frecuencia en otros tipos de CCR. Este patrón de expresión se mantiene debido con

la histogénesis del CCR cromóforo y oncocitoma y puede facilitar sus diagnósticos diferenciales, al igual que ocurre con parvalbúmina (152, 435-437).

2.2.2.2.16.Parvalbúmina

La parvalbúmina es una proteína de unión al calcio que regula la homeostasis del calcio citosólico. Los distintos tipos de tejidos que pueden expresar esta molécula son: músculo, cerebro, órganos neuroendocrinos y riñón. En el riñón, la parvalbúmina se encuentra limitada a las células tubulares distales y las células del conducto colector, donde se produce el control del calcio a nivel renal.

La parvalbúmina se expresa fuertemente en la mayoría de los CCR cromóforos y oncocitoma, pero es esencialmente negativo en otros tipos de CCR. Esta expresión limitada se debe a la histogénesis del CCR cromóforo y oncocitoma y puede facilitar el diagnóstico diferencial (128), (395), (152).

2.2.2.2.17.S100A1

S100A es 1 de las 13 proteínas que comprenden la familia de S100, se expresa en una gran variedad de tipos de células y regula muchas funciones celulares, incluido el ciclo celular y diferenciación. Su expresión nuclear y citoplasmática se ha sido descrita en toda la nefrona del adulto y se limita a los túbulos proximales en los riñones fetales.

S100A1 se expresa en la mayoría de los oncocitomas, pero su expresión es mucho menos frecuente en el CCR cromóforo, lo que puede ayudar a diferenciar estos dos tipos de tumores.

Sin embargo, también se expresa por CCR de células claras y papilar (397), (338), (438).

2.2.2.2.18.S100P

S100P es otra proteína de la familia de S100 que regula el ciclo celular y la diferenciación. Inicialmente identificada en la placenta, de ahí su nombre (S100P), también se ha observado una expresión generalizada en el tracto gastrointestinal, la próstata, los leucocitos, y en el urotelio a nivel de la pelvis, pero no en el riñón (439), (440).

S100P se describe en muchos tipos de carcinoma en una frecuencia variable (10% - 62%), incluidos los del tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, pulmón y ovario (441).

S100P es uno de los marcadores más recientes para carcinoma de urotelio y se observa del 71% al 96% de los carcinomas uroteliales, en menor frecuencia en los tumores de alto grado.

Este marcador parece no expresarse en el CCR de conducto colector, por lo que podría facilitar la diferenciación entre carcinoma urotelial y CCR de conducto colector (440).

2.2.2.2.19.CD82

CD82 es un gen supresor de metástasis, que puede bloquear uno o más pasos de la cascada que desarrolla la metástasis, sin influir sobre el crecimiento del tumor primario.

Se ha identificado disminución de su expresión a varios niveles, en pacientes con metástasis generalizadas.

En el riñón sano, CD82 se expresa en la membrana celular de la porción distal de la nefrona.

Dos estudios mostraron que, en comparación con S100A1, casi todos los CCR cromófobos expresan S100A1, mientras que este marcador se observa en pocos o ningún oncocitomas.

Sin embargo, un alto porcentaje de CCR de células claras y papilar también expresan este marcador. Por lo tanto, un panel que incluya S100A1 y CD82, puede ayudar a diferenciar el CCR cromóforo de oncocitoma.

La expresión de CD82 también se ha observado en algunos tumores prostáticos o colorrectales (35, 397, 442, 443).

2.2.2.2.20.C-Kit (CD117)

C-kit (CD117) es un protooncogen que codifica un receptor transmembrana de la tirosina. Su mutación promueve algunos tipos de tumores, incluidos los tumores del estroma gastrointestinal y la leucemia promielocítica.

Además de los tumores del estroma gastrointestinal, la expresión de CD117 se ha observado en un gran número de otros tipos de tumores, como leucemia, carcinoma de pulmón, mesotelioma,

carcinoma neuroendocrino, carcinoma seroso de ovario, y melanoma.

Debido al hecho de que el inhibidor de CD117 pueda controlar estos dos tipos de tumores tan bien, existe interés en evaluar su expresión en otros tipos de tumores, incluidas las

neoplasias renales, que pueden servir como base para una terapia diana dirigida anti-CD117.

La mayoría de los CCR cromóforos y oncocitomas expresan CD117, mientras que es casi siempre negativo en los CCR células claras y CCR papilar.

La expresión de CD117 fue recogida en el componente sarcomatoide del 94% de CCR sarcomatoide y con menos frecuencia en carcinoma urotelial (4%-30%) y en angiomiolipoma (17%-40%). Por lo tanto, CD117 puede ser un marcador útil para diagnóstico diferencial en estos escenarios (385, 421, 444-448), (449, 450).

2.2.2.2.21.p63 (clon 4A4)

El gen p63 es miembro de la familia de genes p53 que regula varias funciones celulares, incluido el ciclo celular, la adaptación al estrés y la transducción de señales. Se expresa normalmente en las capas basales de células escamosas o urotelio, las células basales de la mama, la próstata, y la glándula salival, pero no en el riñón (432, 440, 451, 452).

En el carcinoma urotelial, p63 se expresa en un alto porcentaje (70% –100%) de casos, independientemente del grado del tumor primario o extensión metastásica (439, 453).

Además, hasta el 50% de los carcinomas uroteliales sarcomatoides se tiñen positivamente para p63 (454).

Su expresión no sucede en los CCR, 87 pero ha sido observada en el 14% de los CCR de conducto colector (429).

Por lo tanto, p63 puede facilitar la diferenciación a menudo difícil de carcinoma urotelial renal de CCR pobremente diferenciado, incluido de CCR de conducto colector.

De acuerdo con su expresión habitual, p63 se observa en una gran variedad de tumores, incluido el carcinoma de células escamosas, carcinoma urotelial del tracto genital femenino, placentario tumores trofoblásticos de placenta y algunos carcinomas de mama (455, 456).

2.2.2.2.22.Trombomodulina

La trombomodulina es una proteína transmembrana que regula la coagulación a través de la activación de la proteína C reactiva. Originalmente descrita en las células endoteliales vasculares, también se observa en otros tipos de células, incluyendo células mesoteliales, plaquetas y queratinocitos (439, 457-459).

De acuerdo con su expresión en el tejido sano, la trombomodulina se observa en varios tipos de tumores, incluidos tumores vasculares, mesotelioma, carcinoma de células escamosas, y adenocarcinoma de pulmón, ovario, páncreas y mama.

Trombomodulina se encuentra en las células uroteliales pero no en células epiteliales tubulares renales.

La trombomodulina se expresa del 49% al 100% de las neoplasias uroteliales, con la tasa más baja de tumores de alto grado o metastásicos (458).

2.2.2.2.23.Uroplaquina III

Uroplaquina III es uno de los miembros de la familia uroplaquina. En tejido sano, esta proteína transmembrana se limita a la membrana celular de las células uroteliales, especialmente de los superficiales (457, 459, 460)

Uroplaquina III se expresa del 33% a 100% de los carcinomas uroteliales de vejiga o pelvis renal, con la menor frecuencia en tumores de alto grado, invasivos o metastásicos. Uroplaquina III no se ha observado en otros tipos de tumores, como CCR. Sin embargo, estos estudios no incluían a CCR de conducto colector, que a menudo pueden confundirse con carcinoma urotelial de alto grado (461).

2.2.2.3.Aplicaciones de la inmunohistoquímica

2.2.2.3.1.Establecer el diagnóstico de CCR

2.2.2.3.1.1.Neoplasias de células renales frente a neoplasias no células renales

Aunque la mayoría de los tumores que surgen en el riñón serán de origen renal primario, existen circunstancias raras en las que los tumores de origen no renal pueden enmascararse como neoplasias renales, como las masas retroperitoneales que afectan al riñón, las neoplasias suprarrenales, sarcomas, linfomas, carcinomas uroteliales y las metástasis en el riñón de otro tumor primario (391, 406).

En este sentido, se propone la realización de un panel completo de marcadores que incluya marcadores epiteliales (AE1 / 3, Cam5.2 y EMA), relacionados con CCR (marcador específico de CCR, CAIX y CD10) y marcadores adrenocorticales (calretinina, melan-A y marcadores neuroendocrinos) para diferenciar claramente CCR de células claras de

estudios histológicos de neoplasias y paragangliomas adrenocorticales que pudieran simular éste (462).

Sin embargo, se debe tomar con cautela la expresión de CD10, ya que también puede aparecer en tumores adrenocorticales y, por lo tanto, no se puede considerar un marcador específico de CCR de células claras (463).

Otro estudio encontró que el factor 1 antiesteroideogénico, calretinina, inhibina y melan-A son indicativos de origen adrenocortical, mientras que hKIM-1, PAX 8, factor nuclear de hepatocitos-1b, EMA y CAIX fueron útiles para establecer el diagnóstico de CCR de células claras (464).

Los sarcomas retroperitoneales que invaden el riñón o los sarcomas renales primarios deben excluirse mediante una evaluación combinada de análisis morfológico e inmunohistoquímico (465).

Con poca frecuencia otro tumor primario produce metástasis en el riñón. Los tumores primarios que con más frecuencia pueden producir metástasis renales son el tumor de tiroides, de mama y de pulmón, así como neoplasias hematológicas. En este escenario será importante el estudio inmunohistoquímico (466-468).

El CCR sarcomatoide es un diagnóstico diferencial prioritario cuando ocurre un tumor con apariencia mesenquimatosa en el riñón. Sin embargo, los sarcomas retroperitoneales que invaden el riñón o los sarcomas renales primarios deben excluirse mediante una evaluación combinada morfológica e inmunohistoquímica.

Además, existen otras entidades clínicas que también pudieran simular al CCR, como son los angiomiolipomas, los adenomas metanéfricos o, incluso, las pielonefritis xantogranulomatosas (469).

El angiomiolipoma de variedad epitelioide puede parecerse mucho al CCR, aunque la reactividad inmunohistoquímica positiva para HMB45, melan-A y SMA y la expresión negativa de citoqueratinas respaldan el diagnóstico de angiomiolipoma (221, 470).

El adenoma metanéfrico puede confundirse con CCR papilar tipo 1, muestra inmunotinción positiva para S100, WT1 y CD57 y reactividad negativa para AMACR en comparación con CCR papilar tipo 1. Por este motivo, AMACR, CK7, WT1 y CD57 forman parte del panel de marcadores inmunohistoquímicos recomendado para distinguir el adenoma metanéfrico del CCR papilar (471, 472).

2.2.2.3.1.2. Diagnóstico de CCR a través de biopsia renal

La biopsia renal centra sus principales indicaciones en las pequeñas masas renales subsidiarias de terapias ablativas o aquellas que aparecen en pacientes de edad avanzada pluripatológicos candidatos a vigilancia activa. Además, se realiza en el escenario del CCR metastásico en pacientes desestimados para nefrectomía citorreductora donde es necesario un diagnóstico histopatológico para iniciar tratamiento con terapia sistémica (96).

2.2.2.3.1.3. Diagnóstico de CCR metastásico en órganos a distancia

En el contexto de un CCR metastásico, es útil la extracción de una biopsia del lugar de metástasis para confirmar el diagnóstico. Es ocasiones, la muestra remitida es pequeña y se precisa de un análisis inmunohistoquímico para verificar la procedencia a partir de CCR (469).

Como se ha mencionado previamente, las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los tumores primarios corresponden a menudo con los encontrados en las lesiones metastásicas, sin embargo, puede haber diferencias amplias entre ellos (473).

El diagnóstico de CCR metastásico a menudo no es sencillo por las siguientes razones: el CCR metastásico puede preceder o seguir al tumor primario después de un largo período latente; el CCR metastásico puede ser menos diferenciado que el tumor primario, y por lo tanto, aparecer con una morfología diferente a él; las metástasis pueden no ajustarse a la morfología conocida del tumor primario; pueden desarrollarse lesiones metastásicas en pacientes con antecedentes de CCR y otro tumor primario, teniendo que confirmar el verdadero tumor primario que ha generado una metástasis (474-476).

Estudios publicados proponen la utilización de marcadores más recientemente descubiertos (PAX8, PAX2 y hKim-1) más sensibles y específicos para el CCR de células

claras metastásico, debiendo reemplazar otros más antiguos como CD10 o marcador específico de CCR (464).

Cuando se observa una lesión papilar en una metástasis y existe la posibilidad de CCR papilar, se considera el marcador específico de CCR y PAX2 100% sensibles para confirmar dicho diagnóstico (477).

Otros autores han sugerido que PAX9, PAX2, hKim-1, marcador específico de CCR, CD10 y el H2AX antifosforilado son potencialmente útiles para confirmar una metástasis de origen renal (404, 464, 478).

PAX2 parece ser el marcador más útil para CCR metastásico, ya que presenta una frecuencia y una extensión de tinción similar a la de los tumores primarios, es decir, hasta el 74% de los casos, incluido el CCR de conducto colector metastásico, y a menudo en la mayoría de las células tumorales, incluso cuando la muestra remitida a través de una biopsia es pequeña (404).

Las tinciones de PAX2 y PAX8 tienen características muy similares, en los CCR primarios y metastásicos, lo que sugiere que solo se debe usar uno de ellos (404).

El marcador específico de CCR muestra una frecuencia y extensión de tinción significativamente en el CCR metastásico, en comparación con el tumor primario (392).

En un estudio de Ozcan y colaboradores se observó que el 28% de los CCR metastásicos fueron detectados por PAX2 pero no por el marcador RCC (404).

La parvalbúmina y la cadherina específica del riñón detectan pocos CCR metastásicos, lo que refleja que estos dos marcadores son bastante específicos para el CCR cromóforo que este tipo de CCR rara vez produce metástasis (128, 404).

CD10 ayuda a detectar la mayoría de los CCR metastásicos, pero únicamente se ha utilizado en el CCRcc en la mayoría de los estudios (363, 479).

En un estudio, AMACR fue detectada en el 82% de los CCR metastásicos, pero todos ellos eran CCRcc (241).

En otro estudio que analiza la expresión AMACR en CCR papilar, AMACR se detectó en el 100% de los CCRp metastásicos y en el 100% de los CCRp primarios (423).

Algunos CCR sarcomatoides metastásicos fueron negativos para todos los marcadores probados, por lo tanto, existe la necesidad de encontrar un marcador para el CCR sarcomatoide metastásico (404), (423).

Cada uno de los marcadores que se utilizan para el diagnóstico de CCR también se expresa variablemente por tumores no renales, aunque en diferentes porcentajes. Estas observaciones pueden ser irrelevantes en el diagnóstico de neoplasias renales primarias, pero de gran importancia en CCR metastásico, es decir, estos marcadores pueden ser sensibles, pero no específicos, para el CCR metastásico. Por ejemplo, CD10 se detecta en el 100% de las lesiones metastásicas de CCRcc pero también se observa en una gran variedad de carcinomas primarios o metastásicos, o en el 54% de mesotelioma maligno (393, 401, 405).

AMACR se expresa en casi todas las metástasis de CCR papilares o de células claras, pero también es expresado por muchos carcinomas. PAX8 se detecta en la mayoría de los CCR metastásicos, pero es también detectado en la mayoría de los tumores müllerianos. (404).

Los datos disponibles sugieren que el panel apropiado para evaluar el CCR metastásico debe incluir PAX2 o PAX8 y el marcador específico de CCR o CD10, complementado por otro marcador en función del órgano afectado o del tipo de tumores no renales que pueden coexistir (400).

Un escenario clínico único se sitúa en torno a la enfermedad de von Hippel-Lindau en la que existe mayor probabilidad de CCR de células claras, hemangioblastoma capilar del sistema nervioso central y cistoadenoma papilar de células claras de epidídimo (470)

El hemangioblastoma capilar comparte similitudes en la arquitectura celular con CCR de células claras, a menudo surge la cuestión de si la lesión encontrada en el sistema nervioso central corresponder en realidad a CCR metastásico de células claras. En este contexto, aquaporin1 junto con citoqueratina AE1 / 3, marcador específico de CCR, CD10 e inhibina α , y PAX-2 e inhibina α podrían discriminar ambas patologías (480-483).

El cistadenoma papilar de células claras de epidídimo también se puede confundir con CCR de células claras metastásico. La tinción negativa para el marcador específico de CCR y CD10, y la tinción positiva para CK7 ayudan a distinguirlo de CCR de células

claras, que es positivo para marcador específico de CCR y CD10 pero negativo o focalmente positivo para CK7 (413, 484).

Lo descrito anteriormente refleja el amplio espectro de marcadores disponibles que se expresan característicamente en diferentes subtipos de tumores así como la diversidad de lesiones con las que se puede confundir el CCR metastásico (391).

2.2.2.3.2. Establecer el subtipo histológico de CCR

2.2.2.3.2.1. Perfiles inmunológicos según el subtipo histológico

2.2.2.3.2.1.1. Tumores principalmente compuestos por células claras

El CCR de células claras suele ser positivo para vimentina, citoqueratina AE1/AE3, EMA, CD10, PAX-2, marcador CCR y CAIX y negativo para CK7, CD 117, AMACR, cadherina y parvalbúmina específicas de riñón. Se ha demostrado que la regulación positiva de CD10 y PAX-2 se debe a la inactivación de VHL en CCR de células claras, mientras que CAIX también se expresa consistentemente debido a su regulación por la proteína VHL (269, 485, 486).

Aunque el CCRcc es el tumor más común, muchos otros pueden contener células claras, al menos focal o difusamente, en este grupo entrarían neoplasias epiteliales y no epiteliales. También es importante tener en cuenta que las células de CCRcc pueden no tener un citoplasma completamente claro en áreas de alto grado (400).

La anhidrasa carbónica IX juega un importante papel en el transporte de CO₂ y en la regulación del pH, y, en consecuencia, en la regulación de HIF, que está afectado en el CCRcc. Por esta razón, CAIX está característicamente expresada en estos tumores de forma difusa y con un patrón membranoso. La tinción es difusa del 75% al 100% y focal en hasta el 25% de los casos (426, 487-489).

Para considerar la tinción positiva, hay que tener en cuenta la tinción membranosa y no la citoplasmática. Se puede observar disminución en la expresión en tumores de alto grado o tumores pobremente diferenciados, sin embargo, muchos de ellos conservarán el patrón de inmunoreactividad característico. La inmunoreactividad para este marcador no debe evaluarse en áreas adyacentes de necrosis, puesto que puede existir tinción positiva debido a la hipoxia (486, 490).

Los CCRcc comúnmente expresan marcadores epiteliales como AE1/AE3, CAM 5.2 y antígeno de membrana epitelial (EMA). La expresión de CK7 en este tipo de tumores es rara y normalmente estará limitada a células aisladas o grupos de células de alto grado. CD10, un marcador del túbulo proximal, es de forma rutinaria positivo en CCRcc con distribución membranosa. Sin embargo, se puede ver una tinción focal en otros tumores, disminuyendo su utilidad (400).

Vimentina es positiva en CCRcc, más intensamente en áreas de alto grado, al igual que en áreas de alto grado de CCR papilar. El hecho de que otros tumores renales de alto grado también puedan expresar vimentina al menos de forma focal hace la utilidad de esta sea limitada para el diagnóstico diferencial (400).

El marcador específico de CCR es un anticuerpo monoclonal contra una glucoproteína identificada en el borde en cepillo de células tubulares proximales renales sanas. Aunque existe inmunoreactividad citoplasmática y membranosa en la mayoría de los CCRcc y CCRp, su expresión disminuye conforme aumenta el grado; y también se puede expresar en otros tipos de tumores renales, lo que limita su capacidad de discriminación (385, 406, 431, 491).

2.2.2.3.2.1.1.1. Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y CCR cromóforo

El CCR de células claras consiste en nidos tumorales alveolares impregnados con una fina ramificación vascular. Las células tumorales contienen lípidos y glucógeno, las cuales se disuelven durante el procesamiento histológico mostrando citoplasma característicamente claro, siendo ésta la presentación propia de este tipo de tumores. (470).

Ocasionalmente, las células de CCR de células claras pueden presentar un citoplasma eosinófilo granular rosado y pueden parecerse a CCR cromóforo, que más típicamente contiene células poligonales con citoplasma transparente a reticulado bordeadas por membranas celulares engrosadas (492).

En un estudio que analizaba la concordancia entre los patólogos para el diagnóstico de CCR cromóforo revisando un total de 32 tumores renales con citoplasma predominantemente eosinófilo. Se encontró que concordancia solo en 59% de los casos utilizando únicamente el estudio histológico. Concluían que un número pequeño pero significativo de tumores renales compuestos de células con citoplasma eosinofílico no se

puede clasificar correctamente sin recurrir a la inmunohistoquímica, y a la utilización de un panel amplio de marcadores con sensibilidad y especificidad conocidas (492).

Los marcadores más útiles para distinguir CCR de células claras del CCR cromóforo son: CK7, marcador específico de CCR, CD10, vimentina, CD117, parvalbúmina y E-cadherina. El perfil más común para el CCR cromóforo es CK7 positivo, marcador específico de CCR negativo, CD10 negativo, vimentina negativo, CD117 positivo, parvalbúmina positivo, E-cadherina positivo, EMA positivo, MUC1 positivo, CK20 negativo y AMACR negativo. En contraste con el perfil de CCR de células claras, que a menudo es negativo para CK7, positivo para marcador específico de CCR, positivo para CD10, positivo para vimentina, negativo para CD117, negativo para parvalbúmina, negativo para cadherina E, positivo para EMA, positivo para MUC1, negativo para CK20 y AMACR negativo (362).

El CCR cromóforo no expresa CAIX pero si presenta expresión de CK7 y CD117(c-kit). Aunque otros marcadores como la cadherina específica del riñón y la parvalbúmina son positivas en el CCR cromóforo y raramente en otros tumores que albergan células claras, tienen poca utilidad adicional para resolver este diagnóstico diferencial (400), (394).

Sin embargo, algunos casos de CCR de células claras y CCR cromóforo pueden mostrar tinción inversa para CK7, siendo inusualmente positivos y negativos para este marcador, respectivamente (35).

Un panel de marcadores efectivo para diferenciar el CCR cromóforo de CCR de células claras con citoplasma eosinófilo granular podría ser el formado por CD117 y marcador específico de CCR (385).

2.2.2.3.2.1.1.2. Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y CCR papilar de células claras

La tinción de CAIX en el CCR papilar de células claras es muy distintivo, aunque todas las células sean positivas, la tinción está limitada a la membrana citoplasmática en su zona basal y lateral, tiñendo el borde en forma de copa.

El CCR papilar de células claras también presenta una inmunoreactividad difusa a CK7 pero, a diferencia del CCRp habitual, presentan falta de tinción para AMACR.

La citoqueratina 34bE12 es positiva en CCR papilar de células claras pero no es necesaria cuando hay que realizar el diagnóstico diferencial entre CCRcc y CCRp (365).

2.2.2.3.2.1.1.3. Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y angiomiolipoma epitelioides

El angiomiolipoma epitelioides se caracteriza por la inmunoreactividad para HMB-45 y MART-1 así como catepsina-K, mientras que los marcadores epiteliales y CAIX son negativos (128).

En laboratorios donde no tengan catepsina-K, los marcadores asociados a melanoma HMB-45 y MART-1 también pueden ser utilizados (400).

2.2.2.3.2.1.1.4. Diagnóstico diferencial entre CCR de células claras y CCR asociados a traslocación de la familia MiT

Los CCR asociados a traslocación pueden expresar CAIX y marcadores epiteliales, aunque la mayoría son negativos o presentan una inmunoreactividad focal. Dos terceras partes son negativos para EMA y citoqueratina AE1/AE3, y el resto muestran una expresión focal y débil. De manera específica, CCR asociado a translocación de Xp 11 y t (6;11) muestran inmunotinción nuclear positiva para TFE3 y TFEB, respectivamente. Sin embargo, estos no están disponibles actualmente, por lo que la mayoría de los patólogos, recomiendan la técnica de fluorescencia TFE3/TFEB desintegrable en la hibridación in situ (FISH) en muestras con parafina fijada en formalina para establecer el diagnóstico de certeza (49, 424).

2.2.2.3.2.1.1.5. Diagnóstico diferencial entre angiomiolipoma epitelioides y CCR asociados a traslocación de la familia MiT

Se podría realizar en base a la expresión nuclear de PAX 8 en los CCR asociados a traslocación de la familia MiT y la ausencia total de CAIX y diferenciación epitelial (AE1/AE3, EMA) en el angiomiolipoma epitelioides (400).

2.2.2.3.2.1.2.Tumores con componente papilar

2.2.2.3.2.1.2.1.CCRp tipo I

El CCR papilar tipo 1 comprende la mayoría de estas neoplasias y su morfología es bien conocida (400).

Es positivo para vimentina, citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3), CK7, AMACR (distribución citoplasmática) y marcador específico de CCR, y negativo para CD117, cadherina específica de riñón, parvalbúmina, p63 (clon 4A4) y TFE3 / TFEB (365), (128) CAIX suele ser negativo, pero la tinción focal se puede ver en las puntas de las papilas (406).

2.2.2.3.2.1.2.2.CCRp tipo II

Los CCR papilar tipo 2 tiene se caracterizan por células con núcleos grandes pseudoestratificados y abundante citoplasma eosinofílico. Dentro de este grupo, existen subgrupos con características clinicopatológicas distintas y con patrones de tinción de marcadores inmunohistoquímicos variables, lo que hace pensar que realmente podrían ser entidades distintas. No obstante, en el último consenso de ISUP, la mayoría apostó por mantener la misma clasificación con respecto al CCR papilar.

Se debe prestar especial atención a las áreas del tumor donde existe una transición de bajo grado a alto grado ya que pueden constituir áreas clave para el diagnóstico.

Generalmente, son positivo para AMACR y con una inmunoreactividad variable para CK7 que normalmente es negativa. CAIX también suele ser negativo al igual que p63 (clon 4A4) y TFE3/TFEB (400).

2.2.2.3.2.1.2.3.Diagnóstico diferencial entre CCRcc con áreas papilares y CCRp

El CCRcc ocasionalmente puede tener un componente papilar, pero este hallazgo suele ser muy focal o de aparición en un tumor de alto grado con un patrón de crecimiento pseudopapilar.

El patrón de tinción para CAIX puede ser variable, aunque en la mayoría casos será difusamente positivo (con tinción membranosa), mientras que AMACR y CK7 son negativos (400).

2.2.2.3.2.1.2.4. Diagnóstico diferencial CCR asociados a traslocación de la familia MiT

Los carcinomas asociados a la translocación de MiTF / TFE pueden tener un componente papilar prominente. La cathepsina-K muestra inmunoreactividad difusa en la mayoría de las variantes excepto en el carcinoma asociado a traslocación t (X; 17), mientras que los marcadores epiteliales suelen ser negativos.

Los anticuerpos dirigidos hacia las proteínas TFE3 y TFEB son muy específicos pero en la mayoría de ocasiones será necesaria la realización de fluorescencia TFE3/TFEB desintegrable en la hibridación in situ en muestras con parafina fijada en formalina para confirmar el diagnóstico.

Un subconjunto de estos tumores mostrará inmunoreactividad con marcadores melanocíticos (HMB-45 y MART-1) (400).

2.2.2.3.2.1.3. CCR cromóforo

El análisis inmunohistoquímico del CCR cromóforo muestra reactividad difusa para E-cadherina, cadherina específica de riñón, parvalbúmina, CD117, EMA, citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3) y CK7, sin expresión de vimentina, CAIX y AMACR (362), (399).

2.2.2.3.2.1.4. Tumores con extenso citoplasma eosinófilo

Aunque muchos tumores renales pueden exhibir algunos grados de eosinofilia citoplasmática, en este apartado nos referimos a aquellos casos en los que hay que considerar el diagnóstico diferencial con el oncocitoma.

2.2.2.3.2.1.4.1. Oncocitoma

Los oncocitomas son los tumores renales benignos más comunes. El oncocitoma comparte un perfil inmunohistoquímico similar al CCR cromóforo, particularmente la variante eosinofílica.

Las células del oncocitoma renal muestran inmunoreactividad CD117 membranosa, mientras que CK7 es negativo o tiñe solo células tumorales individuales. CCR cromóforo tendrá una inmunoreactividad similar para CD117 pero también expresa CK7

difusamente en una distribución membranosa. Desafortunadamente, la variante eosinofílica de CCR cromóforo puede no expresar esta citoqueratina o espesar en muy pocas células (362, 399, 406).

2.2.2.3.2.1.4.2. Diagnóstico diferencial entre oncocitoma y CCR cromóforo de variante eosinofílica

El diagnóstico diferencial del CCR cromóforo eosinofílico del oncocitoma benigno supone un desafío para la técnica de microscopía óptica. Existen diferencias bien consolidadas con respecto a la apariencia histológica de estos dos tipos de tumores: el CCR cromóforo muestra un citoplasma pálido con núcleos agrandados, halos perinucleares y membranas celulares engrosadas, mientras que el oncocitoma tiene citoplasma rosado granular escaso y núcleos oscuros. Sin embargo, la variante eosinofílica del CCR cromóforo puede imitar de cerca un oncocitoma, lo cual no es sorprendente dada su histogénesis similar de la célula intercalada de la parte cortical del conducto colector distal (359, 399).

Tanto el CCR cromóforo como el oncocitoma expresan parvalbúmina, cadherina específica de riñón y CD117. CK7 muestra un patrón de tinción diferente en los dos tumores, en la mayoría de los CCR cromóforos se expresa difusamente CK7 de distribución membranosa y en el oncocitoma es típicamente negativo o, como máximo, focalmente positivo en células dispersas (399, 409).

La cadherina específica de riñón es una glicoproteína de adhesión celular expresada en los túbulos distales de la nefrona. A pesar de que se expresa en la mayoría de los oncocitomas y CCR cromóforos, es predominantemente citoplasmático en el oncocitoma y puede ser membranoso o citoplasmático en el CCR cromóforo; por lo que puede no ser el marcador más útil para distinguir ambas patologías (394, 398).

S100A1 es una proteína de unión al calcio de la familia del gen S100, que se ha demostrado que se expresa diferencialmente en oncocitomas renales y CCR cromóforo RCC. Mientras que la mayoría de los oncocitomas expresan el antígeno en una distribución nuclear y citoplasmática, la mayoría de los CCR cromóforos son negativos para este marcador. Este marcador también se expresa en un gran subconjunto de CCRcc y CCRp (334, 338, 396).

La controversia con la tinción S100A1 se encuentran en la variante eosinofílica del CCR cromóforo, puesto que aún no se ha descrito ni estudiado ampliamente este marcador en

esta entidad clínica. Claudin 7 y claudin 8 son proteínas de unión ubicadas en células epiteliales de la nefrona distal. Varios estudios han demostrado que su expresión puede ayudar a diferenciar el oncocitoma renal del CCR cromóforo, tanto cualitativamente como cuantitativamente. Al igual que con el marcador anterior, se conoce muy poco sobre su capacidad discriminatoria en tumores verdaderamente difíciles de clasificar, particularmente la variante eosinofílica del CCR cromóforo (435, 436).

Otros estudios que sugieren un panel para diferenciar ambas patologías podrían incluir los marcadores S100A1 y CD82. S100A1 se expresa en la mayoría de los oncocitomas, pero su expresión es mucho menos frecuente en el CCR cromóforo, mientras que CD82 se observa en pocos o ningún oncocitoma; lo que puede ayudar a diferenciar estos dos tipos de tumores (397).

El hierro coloidal de Hale se usa en algunos laboratorios para corroborar un diagnóstico microscópico de CCR cromóforo. En la descripción inicial de este tumor propuesta por Thoenes se describía el "citoplasma ligeramente opaco o finamente reticular" en las células cromóforas en secciones teñidas con hematoxilina y eosina, que podrían distinguirse del CCR de células claras a través de una fuerte reacción positiva con el método de hierro coloidal de Hale (493).

Sin embargo, el hierro coloidal de Hale reacciona en una variedad de neoplasias renales, incluido el oncocitoma, aunque con diferentes patrones de tinción. El CCR cromóforo muestra una apariencia microvacuolada reticular difusa y fuerte, mientras que para el oncocitoma también hay una positividad a la tinción de hierro pero en esta ocasión fina (parecida al polvo) o apical (365, 494).

Debido a la superposición de resultados de este estudio sumadas las dificultades para ejecutar la tinción y la necesidad de reconocer diferencias muy sutiles en el patrón y distribución de la tinción, el hierro coloidal de Hale a menudo no es el método único para hacer la distinción entre el CCR cromóforo y oncocitoma (431).

2.2.2.3.2.1.5. Tumores con morfología sugerente de origen en la porción distal de la nefrona

En este grupo de tumores encontramos entidades con histología similar. Los tumores con morfología sugerente de origen en la porción distal de la nefrona más comunes son el carcinoma de conducto colector y el carcinoma medular renal. Se caracterizan por ser tumores en los que existe un alto grado, un crecimiento sólido, tubular o papilar, y están asociados con cierto nivel de reacción estromal e infiltrado inflamatorio. Otros tumores que encajan en esta categoría incluyen aquellos con un crecimiento papilar predominante, alto grado nuclear, crecimiento altamente infiltrativo y fibrosis estromal.

El carcinoma del conducto colector a menudo es positivo para EMA, CK7, queratina de alto peso molecular, PAX2 y PAX8 y negativo para CAIX, TFE3, TFEB, CD10 y CK20 (362).

Los carcinomas de conducto colector se pueden distinguir del carcinoma medular utilizando un panel que incluya INI-1 (miembro del complejo de remodelación de la cromatina SWI/SNF), cuya expresión está ausente en el 100% de los carcinomas medulares y en el 15% de los carcinomas de conducto colector; y OCT4 (factor de transcripción de células madre), que se encuentra sobreexpresado selectivamente en los carcinomas medulares. Hay que tener en cuenta la historia de clínica de rasgo de células falciformes o algún otro tipo de hemoglobinopatía, presente en carcinoma medular pero no en otros tumores renales o urotelias (35, 495, 496).

La citoqueratina 34bE12 puede ser expresado en carcinoma de conducto colector pero no en carcinoma medular (400).

La posibilidad de carcinoma urotelial de pelvis renal siempre debe entrar en el diagnóstico diferencial de los tumores con esta morfología. El carcinoma urotelial se puede distinguir de carcinoma de conducto colector y de carcinoma medular utilizando un panel que incluya GATA3 y p63 (clon 4A4). GATA3 pertenece a la familia de factores de transcripción GATA y tiene un papel en la diferenciación celular y proliferación en muchos tejidos y tipos de células. Se expresa en la mayoría de los urotelios pero no en los tumores epiteliales renales (46, 497).

La inmunoreactividad a p63 (clon 4A4) es una característica de los tumores uroteliales pero no de carcinoma de conducto colector o carcinoma medular (400).

PAX8 no se utiliza en este diagnóstico diferencial ya que se expresará en hasta un 20% de los carcinomas uroteliales del tracto superior y en todos los tumores derivados de epitelio tubular renal (357).

La citoqueratina 34bE12 es positiva en la mayoría de los tumores uroteliales y también en un subconjunto de carcinoma de conducto colector pero no en carcinoma medular (400).

2.2.2.3.2.1.6. Tumores con patrón de crecimiento sarcomatoide predominantemente

Un pequeño pero significativo número de riñones neoplasias epiteliales renales de alto grado pueden presentar un patrón de crecimiento sarcomatoide.

Cuando este componente es focal, la clasificación histopatológica de la lesión suele ser sencilla. Sin embargo, si el componente sarcomatoide comprende todo o la gran mayoría del tumor o si no hay una transición clara con las áreas de menor grado presentes llevar a cabo el diagnóstico histopatológico puede ser difícil (400).

Lo que ocurre en el CCR con diferenciación sarcomatoide es una inducción de la transición epitelio-mesénquima, que se describe como los cambios fenotípicos inducidos en las células epiteliales que pierden su morfología para convertirse en células mesenquimales, lo que contribuye a la progresión tumoral (498).

Vimentina, un marcador que se ha asociado con el CCRcc, de utilidad limitada en este entorno, ya que muchas neoplasias epiteliales de células fusiformes de alto grado expresarán este antígeno, al igual que los tumores mesenquimales. CAIX suele ser positivo en la mayoría de los CCRcc sarcomatoides con un patrón membranoso difuso pero no en otras variantes de CCR. Es importante tener en cuenta que este marcador pueda ser considerado positivo el patrón de expresión debe ser membranoso; que la inmunorreactividad no puede ser evaluada en áreas adyacente de necrosis; y que un significativo porcentaje de carcinomas uroteliales, algunos de los cuales pueden tener características sarcomatoides, también expresaran CAIX (365).

En este contexto, es probable que el carcinoma urotelial también exprese marcadores uroteliales como GATA3, p63 (clon 4A4), citoqueratina 34bE12 y trombomodulina (357).

PAX8 se expresa universalmente en todos los tumores epiteliales de riñón pero también en hasta el 20% de los carcinomas uroteliales de la pelvis renal. Por lo tanto, marcadores uroteliales tradicionales, sin el uso de PAX8, puede ayudar a identificar un carcinoma urotelial sarcomatoide (499).

El leiomioma es el sarcoma primario de riñón más común, pero incluso este tumor es extremadamente raro. Es más común que los sarcomas afecten secundariamente el riñón, ya sea por metástasis o por extensión directa. Los sarcomas que involucran secundariamente el riñón son aquellos que surgen en el retroperitoneo, principalmente liposarcoma o leiomioma. Ambos tumores, incluidos los liposarcomas desdiferenciados, pueden simular carcinoma sarcomatoide.

MDM2 y CDK4 deberían ser positivos en una distribución nuclear en liposarcoma, mientras que actina y desmina deberían ser positivos en leiomioma. Ambos tumores deben ser negativo para marcadores epiteliales PAX8 y CAIX (400).

2.2.2.3.2.1.7.Subtipos histológicos de CCR raros

Un pequeño subgrupo de neoplasias que aparecen de forma infrecuente (llamadas pequeñas células azules) tales como linfoma, sarcoma sinovial, neuroblastoma, carcinoma de células pequeñas y tumor neuroepitelial primitivo, que pueden aparecer en el riñón y su caracterización puede ser difícil utilizando únicamente el examen morfológico (406).

2.2.2.3.2.1.8.CCR inclasificable

El CCR inclasificable supone un 4-5% de los cánceres renales. Este grupo lo constituyen lesiones cuya apariencia histológica no se ajusta con ninguna categoría definida específica de neoplasia renal. Incluye tumores con características microscópicas variables como cambios sarcomatoides desprovistos de elementos epiteliales o presencia de células inusuales. Se precisa un análisis exhaustivo del tumor, aunque a menudo se requiere de marcadores inmunohistoquímicos para caracterizar aún más dichos tumores (207).

No existe un panel específico de marcadores a utilizar en este tipo de tumores, en cada caso dependerá de la entidad que se sospeche en base a la impresión morfológica. Por ejemplo, si la lesión es una neoplasia renal oncocítica en cuya morfología no es de oncocitoma clásico ni una variante eosinofílica del CCR cromóforo, el panel apropiado puede incluir CD117, CK7, S100A1 y hierro coloidal de Hale. Si el tumor tiene características nucleares de alto grado, citoplasma reticulado voluminoso y un crecimiento sólido/alveolar, el panel debe incluir marcadores para descartar CCRcc, CCR asociados a translocación de MiTF-TFE y angiomiolipoma epitelioides.

No se debe asignar el diagnóstico de CCR inclasificable hasta que todos los esfuerzos para clasificar el tumor definitivamente se hayan agotado. Por lo menos, se debe establecer el origen epitelial renal (PAX8) en casos de tumores mal diferenciados, y se debe intentar predecir el nivel de agresividad de los tumores (400).

2.2.2.3.2.2. Técnicas moleculares en el manejo de pacientes con CCR

Los subtipos de CCR están asociados con anormalidades cromosómicas típicas y definitorias. El CCR de células claras muestra aberraciones del cromosoma 3p, la pérdida frecuente de 3p y mutaciones del gen VHL, mientras que el CCR papilar muestra una amplia variedad de anormalidades, la mayoría de las veces se han descrito trisomías de los cromosomas 7 y 17 (500).

Importantes cambios en el cariotipo se han descrito en el CCR cromóforo y CCR de conducto colector. El CCR cromóforo alberga múltiples pérdidas numéricas de los cromosomas 1, 2, 6, 10 y 17, mientras que para los carcinomas de los conductos colectores existen muchas aberraciones numéricas y estructurales, con la participación de los cromosomas 1 y X o Y, ya sea como translocaciones, deleciones o monosomías (501).

Las anomalías de los cromosomas 22 y 13 se detectan con poca frecuencia (502).

Los CCR asociados a translocación se definen por translocaciones que involucran el cromosoma Xp11.2. Histológicamente, estos tumores pueden parecerse a varios carcinomas renales, más comúnmente CCR de células claras, y la presencia de

translocación cromosómica y/o expresión nuclear fuerte y difusa de la proteína TFE en las células tumorales confirma el diagnóstico. Otra variante del CCR asociado a la translocación se caracteriza por la fusión del gen TFEB en el cromosoma 6p con el gen alfa en 11q12, lo que conduce a la expresión de la proteína TFEB. (360, 430, 503).

Los perfiles morfológicos e inmunohistoquímicos del carcinoma de células fusiformes y células tubulares mucinosas y el CCR papilar con áreas de células fusiformes pueden ser superponibles dificultando el diagnóstico diferencial; algunos autores sugieren que se debe a que son tumores relacionados. A pesar de esto, al menos un estudio sugiere que pueden distinguirse por la presencia de trisomías del cromosoma 7 y 17 en el CCR papilar (360, 420).

En el CCR papilar de células claras que puede surgir en el contexto de una enfermedad renal en etapa terminal, presenta de forma característica la falta de ganancias cromosómicas 7 o pérdidas cromosómicas Y, junto con la ausencia de delección del cromosoma 3p, lo que sugiere que se trata de una entidad clinicopatológica única distinta a CCR de células claras o CCR papilar. Algunas anomalías cromosómicas pueden tener un valor pronóstico, como la pérdida del cromosoma 9p en CCR de células claras, que se asocia con una supervivencia cáncer-específica significativamente más pobre (367, 413, 414, 501).

La citogenética molecular para detectar aberraciones cromosómicas específicas con valor diagnóstico. Por ejemplo, las anomalías numéricas de los cromosomas 7 y 17 en los casos de CCR papilar oncocítico observados mediante el análisis FISH confirman la utilidad de la citogenética molecular para diferenciar esta patología del oncocitoma (417).

Se observan mutaciones de VHL en hasta el 61% de los CCR de células claras esporádicos (504).

Estas mutaciones pueden afectar la vía del factor inducible de hipoxia (HIF) y proporcionar información trascendente para escoger una terapia diana dirigida a HIF en CCR de células claras. La disregulación de HIF fomenta la regulación positiva de múltiples moléculas como CAIX, lo que explica por qué esta molécula se expresa preferentemente con una distribución membranosa en CCR de células claras (505).

2.2.2.3.3.Utilidad como marcadores predictivos y pronósticos en CCR

En las últimas décadas, los investigadores han evaluado múltiples marcadores teniendo en cuenta su valor pronóstico o predictivo en cáncer renal. Sin embargo, la mayoría de estos estudios son retrospectivos, contienen pequeño número de casos con datos clínicos limitados, y carecen de estudios de validación posteriores. Como tal, el marcador o el conjunto de marcadores pendientes de validación tienen que ser reproducibles y de utilidad clínica para predecir la progresión o respuesta de la enfermedad al tratamiento. Dado el avance en el descubrimiento genómico y ensayos clínicos que estudian la vía molecular que se están llevando a cabo, es probable que esto cambie en un futuro cercano, como en adenocarcinomas de pulmón, mama, melanoma, y neoplasias hematopoyéticas (506-510).

2.2.2.3.3.1.Marcadores predictivos en CCR

Los marcadores predictivos son aquellos que pueden proporcionar información sobre la respuesta del tumor a las diferentes opciones terapéuticas. Numerosos tratamientos sistémicos han sido recientemente agregados al estadio de CCR metastásico, el uso de biomarcadores predictivos para la estratificación clínica y la planificación del manejo aún no se han integrado en la práctica clínica habitual, sin embargo, se espera que en un futuro éstos formen una parte importante en el manejo de estos pacientes (509, 511-513).

En el estudio pivotal de sorafenib versus placebo en CCR metastásico (TARGET) se analizó el estado de la mutación VHL y la determinación en plasma de CAIX, VEGF, sVEGFR2, inhibidor tisular de metaloproteinasas 1 (TIMP-1) y Ras p21. En el análisis multivariante únicamente los niveles basales de TIMP-1 resultaron ser marcadores pronósticos de supervivencia, mientras que no se identificaron marcadores predictivos (514, 515).

En otro estudio se evaluó la expresión de CAIX tumoral usando inmunohistoquímica en 94 pacientes tratados con antiangiogénicos. La expresión de CAIX no fue pronóstica ni predictiva de respuesta al sunitinib en pacientes tratados con sorafenib, aunque la expresión elevada de CAIX (> 85%) se asoció con una disminución del tamaño del tumor en respuesta al tratamiento (278).

En otro trabajo se examinó la expresión de CAIX, phosS6, phosAkt y PTEN en 20 pacientes con CCR avanzado de células claras tratados con temsirolimus en una fase II del ensayo clínico. Estos investigadores encontraron una asociación positiva significativa entre la expresión de phosS6 y la respuesta objetiva al temsirolimus. Una tendencia similar se asoció con la expresión positiva de phosAkt (516).

CAIX es una proteína que cataliza enzimáticamente la hidratación reversible del dióxido de carbono en bicarbonato y un protón, lo que permite el mantenimiento celular de un pH neutro (517).

Un estudio asoció la expresión de CAIX y el grado de CCR de células claras (490)

Se ha observado que la expresión de CAIX tiene trascendencia pronóstica con aparente mejoría en la supervivencia y sensibilidad a la terapia con IL-2 (517).

2.2.2.3.3.2. Marcadores pronósticos en CCR

En los últimos años, hemos adquirido una información muy detallada de las vías moleculares involucradas en la carcinogénesis del cáncer renal, particularmente del CCRcc.

En base al avance en el estudio del genoma humano es muy probable que en un futuro próximo aparezcan avances significativos en este tema. Estos estudios han revelado mutaciones recurrentes adicionales involucradas en la remodelación de la cromatina o en la modificación de genes de histonas, todos los cuales residen en el cromosoma 3p, similar al gen VHL (518-522).

Un descubrimiento reciente posiciona al polibromo-1 (PBRM1) como el segundo gen mutado con más frecuencia después de VHL. Es importante destacar que recientemente se demostró que la pérdida de BAF180, producto de expresión de la proteína PBRM1, se asocia con un estadio tumoral avanzado y un peor resultado en términos de supervivencia (500, 520).

La presencia de mutaciones en PBRM1 predice la extensión extrarrenal (pT3a) en masas renales pequeñas (518, 519)

Las mutaciones de SETD2 y BAP-1 han sido asociado con alto grado de Fuhrman y un peor resultado clínico, aunque aún no ha se confirmado su papel como marcador predictor (521, 522).

La expresión de BAP-1 parece constituir un marcador predictor prometedor, incluso en estadios de la enfermedad de bajo riesgo.

Hay que tener que cuenta que prácticamente todos los estudios mencionados se aplican a CCRcc, sin datos suficientes disponibles para otros subtipos de tumores renales.

Se conoce que la vía VHL está alterada en prácticamente todos los CCRcc, ya sea por pérdida cromosómica, mutación, o mecanismos epigenéticos. El resultado final es la inactivación

del complejo VHL que resulta en la activación de la vía del factor inducible por hipoxia y la regulación positiva como CAIX y VEGF, entre otros (51, 352, 523).

Muchas de estas moléculas tienen un papel en la iniciación tumoral y el crecimiento tumoral. Además, en base a los datos del estudio del genoma humano hasta el 28% de los CCRcc tienen alteraciones de la vía PI3K, que incluye un 6% con mutaciones activadoras de mTOR. Teniendo en cuenta estos hallazgos, es comprensible que los inhibidores de VEGF y mTOR hayan demostrado eficacia terapéutica en pacientes con CCRcc avanzado, prolongando la supervivencia libre de enfermedad pero no la supervivencia general (274, 278, 516).

No hay marcadores inmunohistoquímicos dirigidos a esta vía que puedan predecir la respuesta, con una sola excepción. Como se ha mencionado anteriormente, CAIX se expresa en los CCRcc (90, 129, 521).

La expresión disminuida de CAIX se correlaciona independientemente con una pobre supervivencia en pacientes con CCR (129).

Los tumores que expresan CAIX en más del 85% de las células tendrán una tendencia a responder más a la terapia con IL-2 e inhibidores de mTOR (129, 278, 524, 525).

Otros marcadores que regulan la progresión del ciclo celular (p53, Ki-67) han demostrado correlacionarse con resultados adversos. Sin embargo, aún no se ha demostrado su papel como marcador predictor o pronóstico (526, 527).

Por lo tanto, los marcadores inmunohistoquímicos más comúnmente utilizados para estudiar el pronóstico de CCR son CAIX y Ki-67 (391).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.Hipótesis

Las características anatomopatológicas e inmunohistoquímicas se podrían relacionar con la supervivencia y progresión del carcinoma renal de células claras después del tratamiento quirúrgico.

2.Objetivos del estudio

1.Conocer el perfil de pacientes (edad, sexo, riesgo ASA, motivo de consulta) que son intervenidos de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras.

2.-Establecer la relación entre el grado de Fuhrman y el estadio del carcinoma renal de células claras en una serie de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico.

3.-Determinar la relación entre el grado de Fuhrman y los marcadores inmunohistoquímicos en el carcinoma renal de células claras.

4.-Identificar cómo se relaciona con la progresión oncológica y con la mortalidad cáncer específica la caracterización anatómo-patológica e inmunohistoquímica del carcinoma renal de células claras en una serie de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico.

III.-MATERIAL Y MÉTODO

1.Generalidades

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

El estudio con el código 2018/REGSED-12322 fue aprobado por la Comisión de Investigación con Medicamentos del Complejo Asistencial Universitario de Ávila.

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 Hospital Universitario de Torrejón Ardoz (Madrid). Se excluyeron pacientes N1M1 prequirúrgico.

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 Odontostomatología con vínculos con la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL) 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.

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 568 pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CCR en los centros mencionados.

3.2. Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo observacional. La muestra se seleccionó de forma exhaustiva sucesiva desde el 30-12-2017.

En las historias clínicas de la serie de 568 pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CCR en los centros mencionados se investiga la relación entre las características anatomopatológicas, la supervivencia y la evolución oncológica.

3.3. Grupos de estudio.

En 568 pacientes intervenidos de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras se distinguen los siguientes grupos de estudio:

GRUPO A (GA, n= 44): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente por CCR con Fuhrman I.

GRUPO B (GB, n= 304): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente por CCR con Fuhrman II.

GRUPO C (GC, n= 160) pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente por CCR con Fuhrman III.

GRUPO D (GD, n= 60): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente por CCR con Fuhrman IV.

3.4. Variables estudiadas.

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

Formula IMC índice 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.

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 1) (528).

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 1. Clasificación TNM del carcinoma de células renales (529, 530).

- Antecedentes patológicos: diagnósticos secundarios médicos, antecedentes quirúrgicos, tratamientos concomitantes y hábitos tóxicos según los siguientes grupos de codificación (tabla 2):

Circulatorio
Endocrino
Neurológico
Patologías de próstata
Psiquiatría
Neumología
Traumatología
Otorrinolaringología
Otras neoplasias
Abdomen
Neurológico
Pelvis
Otros tratamientos
Neumología
Otros procedimientos
Diabetes
Analgesia
Neumología
Endocrinología
Próstata
Protector gástrico
Otros tratamientos

Tabla 2. Codificación de antecedentes patológicos, diagnósticos secundarios médicos, quirúrgicos, tratamientos concomitantes y hábitos tóxicos.

- ASA.
- Evolución oncológica: codificación:
No recidiva ni metástasis=1.

Recidiva local=2.

Metástasis óseas=3.

Metástasis no óseas=4.

- Supervivencia.
- COMPLICACIONES con necesidad de tratamiento analgésico adyuvante:
- ANALGÉSICOS: codificación: primer nivel= 1, segundo nivel =2, tercer nivel =3.

Se distinguen varios tipos según los escalones de analgésicos de la OMS (figura 15):

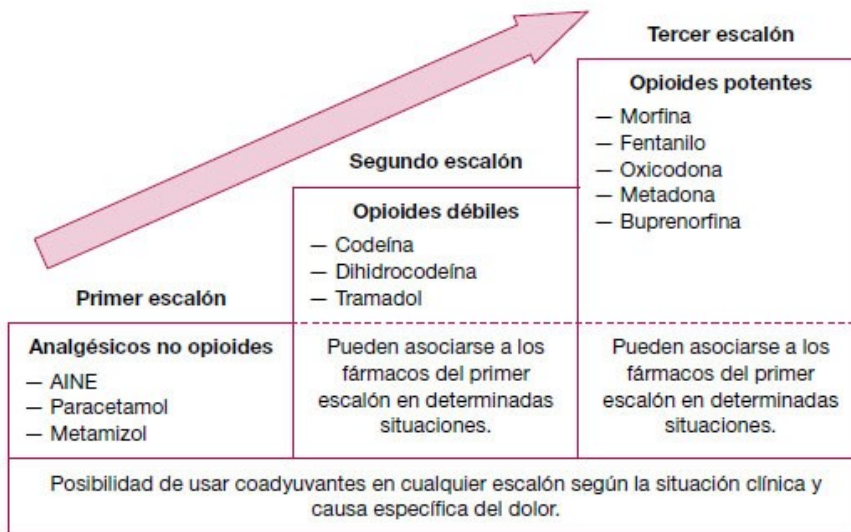


Figura 15. Escalera analgésica de la OMS modificada (531).

- Analgésico de primer nivel:
Paracetamol (GELOCATIL®)
Tramadol (Adolonta®, Zaldiar® -tramadol más paracetamol-).
Antiemético: Metoclopramida (PRIMPERÁN®).
Fentanilo (Actiq®).

3.5. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la evolución oncológica y supervivencia después de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras en relación a las características anatomopatológicas de la enfermedad obteniendo un mínimo por grupo de 40 (532).

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 (533).

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 (534).

5.-Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan Meier y análisis multivariante. El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NCSS2006/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.

7.-Financiación

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, recibiendo los fondos de la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL), a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV. RESULTADOS

1. Edad en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD

La edad media fue 64,78 años, SD 11,81, mediana 67, rango 29-88 (figura 16).

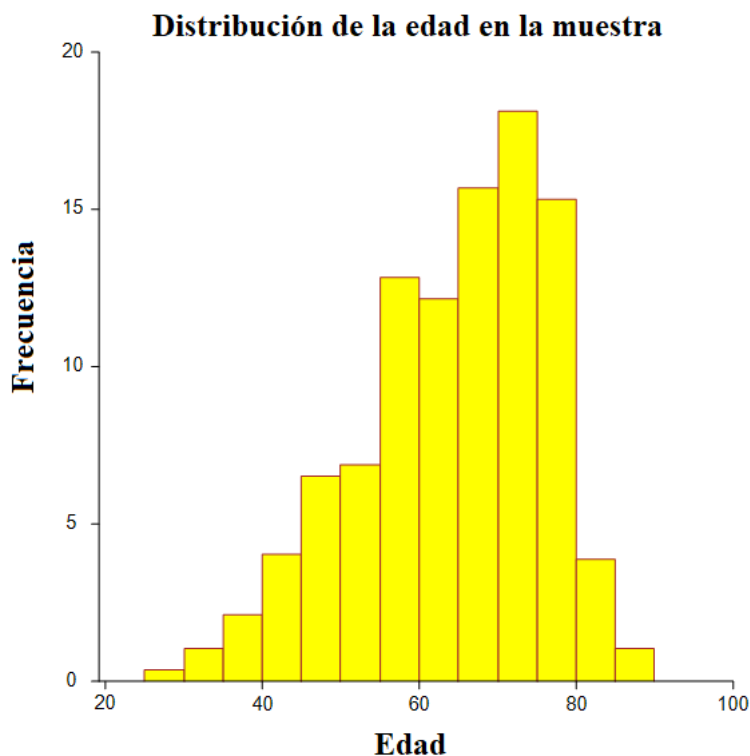


Figura 16. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 3 y las figuras 17 y 18 muestran la edad en los grupos. La edad en el grupo GD fue inferior ($p=0,00004$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	65,09	8,53	67	49-77
GB	66,44	12,08	69	29-88
GC	63,82	11,47	65,5	33-85
GD	58,75	11,35	58	36-77

Tabla 3. Edad en GA, GB, GC y GD.

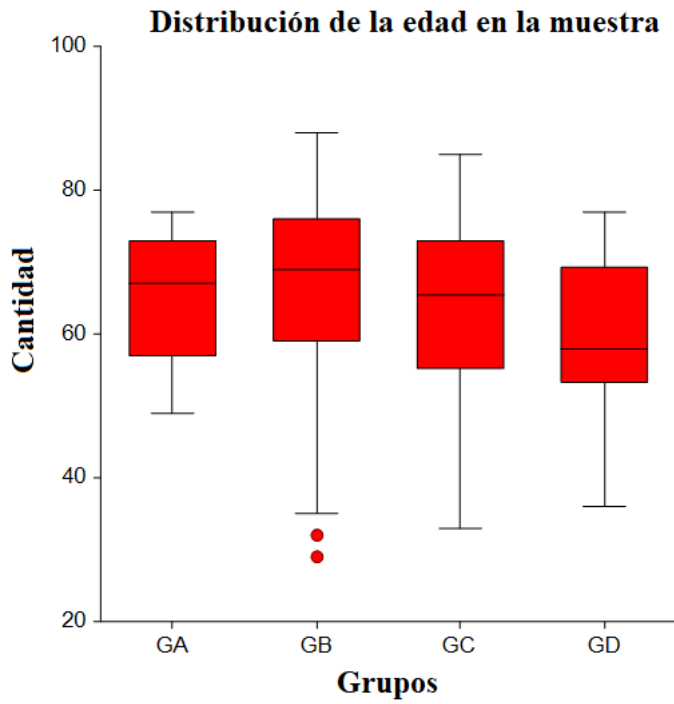


Figura 17. Distribución de la edad.

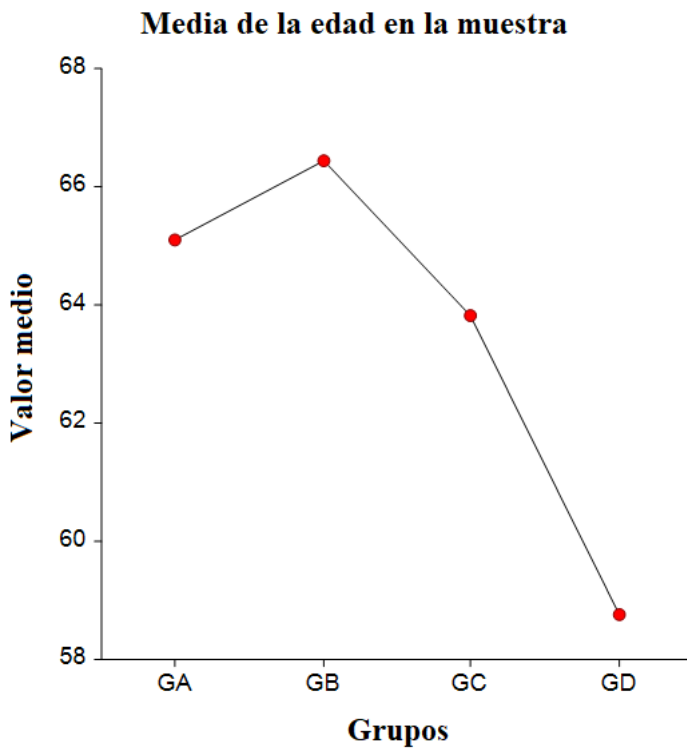


Figura 18. Media de la edad.

2.IMC en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD

La IMC media fue 26,96 kg/m², SD 3,51, mediana 26,82, rango 19,59-40,98 (figura 19).

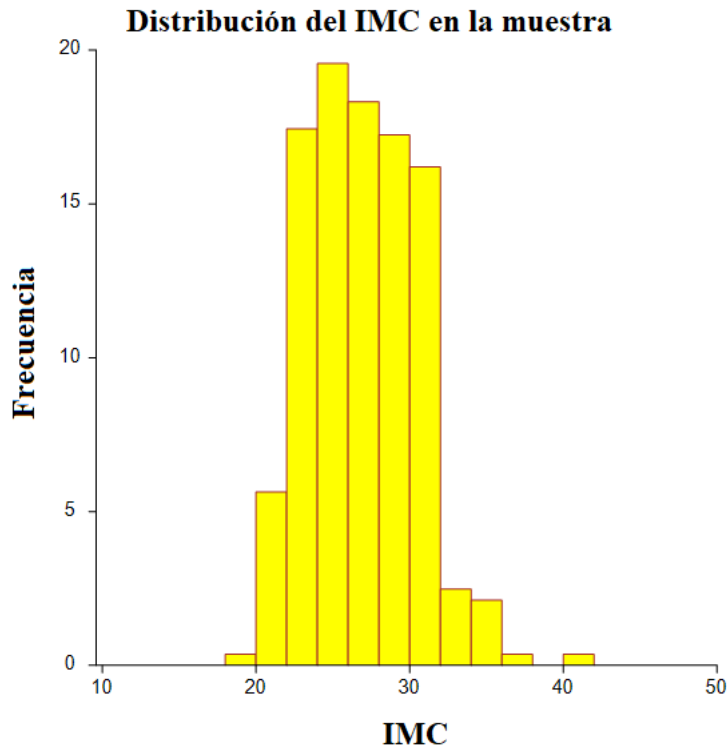


Figura 19. Distribución de la IMC en la muestra general.

La tabla 4 y las figuras 20 y 21 muestran la IMC en los grupos. La IMC en el grupo GD fue inferior ($p=0,000001$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	27	1,40	26,35	25,25-28,69
GB	27,36	3,51	27,42	19,59-35,38
GC	27,13	3,87	26,4	20,06-40,98
GD	24,47	2,55	23,26	20,98-30,83

Tabla 4. IMC en GA, GB, GC y GD.

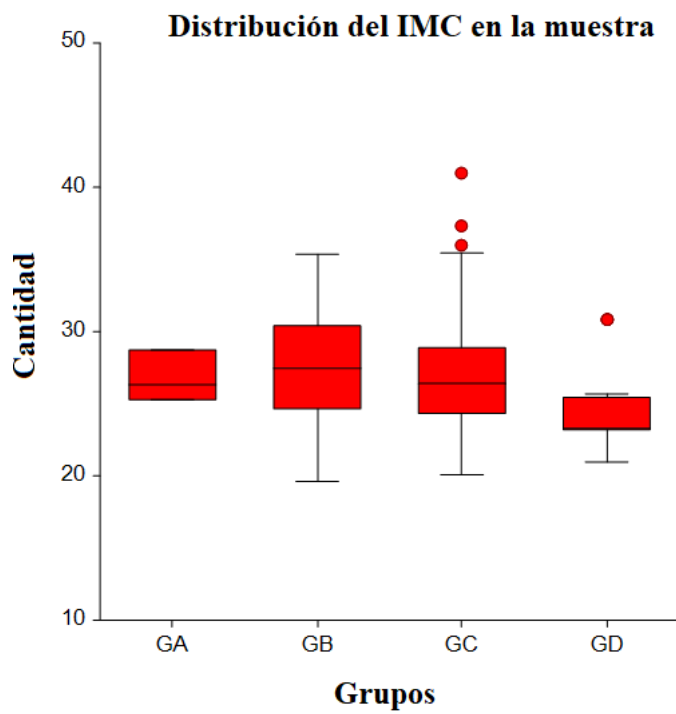


Figura 20. Distribución de la IMC.

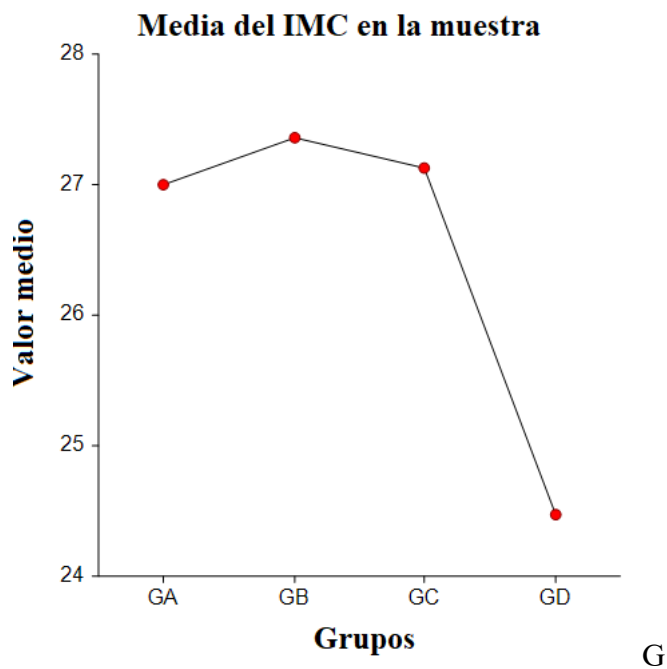


Figura 21. Media de la IMC.

3.Sexo en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 5.muestra la distribución del sexo en los diferentes grupos de la muestra general.

Sexo	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Mujer=1	8	94	34	15	151
Hombre=2	36	210	126	45	417
Total	44	304	160	60	568

Tabla 5. Distribución del sexo en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 6 muestra la comparación del sexo en los diferentes grupos de la muestra general.

Sexo		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Mujer	Recuento	8	94	34	15	151
	% dentro de condición	5,30%	62,25%	22,52%	9,93%	100,00%
	% dentro de Grupo	18,18%	30,92%	21,25%	25,00%	26,58%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,081	1,466	-1,309	-0,238	0,000
Hombre	Recuento	36	210	126	45	417
	% dentro de condición	8,63%	50,36%	30,22%	10,79%	100,00%
	% dentro de Grupo	81,82%	69,08%	78,75%	75,00%	73,42%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,651	-0,882	0,788	0,143	
Total	Recuento	44	304	160	60	568
	% dentro de condición	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%

Tabla 6. Comparación del sexo en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 6,931

p-valor: 0,0741

Interpretación: NO existe relación entre el sexo y los grupos.

1.-% de grupos:

Sexo	Grupo con mayor porcentaje
Mujer	GB
Hombre	GA

2.-% de la distribución del sexo:

La tabla 7 muestra el porcentaje de distribución del sexo en la muestra general.

Sexo	GA	GB	GC	GD
Mujer	5,30	62,25	22,52	9,93
Hombre	8,63	50,36	30,22	10,79

Tabla 7. Porcentaje de distribución del sexo en la muestra general.

La figura 22 muestra la distribución del sexo en la muestra general.

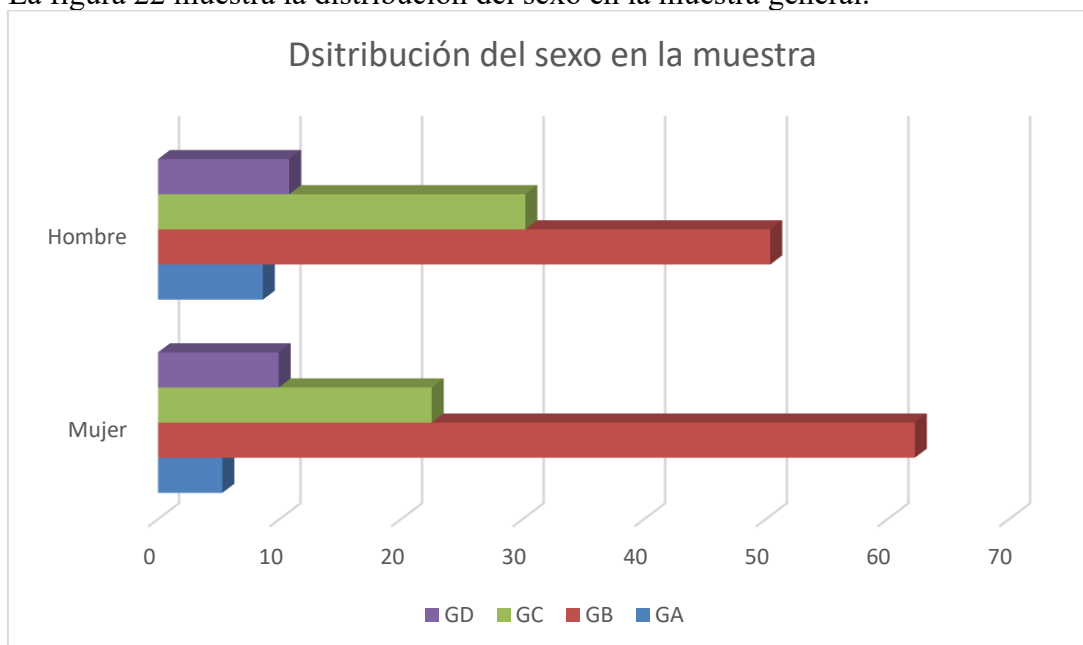


Figura 22. Distribución del sexo en la muestra general.

4.ASA en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 8 muestra la distribución de ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

ASA	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
I	28	216	84	36	364
II	8	66	72	18	164
III	8	22	4	6	40
Total	44	304	160	60	568

Tabla 8. Distribución del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 9 muestra la comparación del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

ASA		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
I	Recuento	28	216	84	36	364
	% dentro de condición	7,69%	59,34%	23,08%	9,89%	100,00%
	% dentro de Grupo	63,64%	71,05%	52,50%	60,00%	64,08%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,037	1,518	-1,830	-0,395	
II	Recuento	8	66	72	18	164
	% dentro de condición	4,88%	40,24%	43,90%	10,98%	100,00%
	% dentro de Grupo	18,18%	21,71%	45,00%	30,00%	28,87%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,320	-2,324	3,796	0,162	
III	Recuento	8	22	4	6	40
	% dentro de condición	20,00%	55,00%	10,00%	15,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	18,18%	7,24%	2,50%	10,00%	7,04%
	Residuos corregidos: contribuciones	2,784	0,128	-2,165	0,863	
Total	Recuento	44	304	160	60	568
	% dentro de condición	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%

Tabla 9. Comparación del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 40,596

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre el ASA y los grupos.

1.-% de grupos:

ASA	Grupo con mayor porcentaje
I	GB
II	GC
III	GB

2.-% de la distribución del ASA:

La tabla 10 muestra el porcentaje de distribución del ASA en la muestra general.

ASA	GA	GB	GC	GD
I	7,69	59,34	23,08	9,89
II	4,88	40,24	43,90	10,98
III	20,00	55,00	10,00	15,00

Tabla 10. Porcentaje de distribución del ASA en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GC

La figura 23 muestra la distribución del ASA en la muestra general.

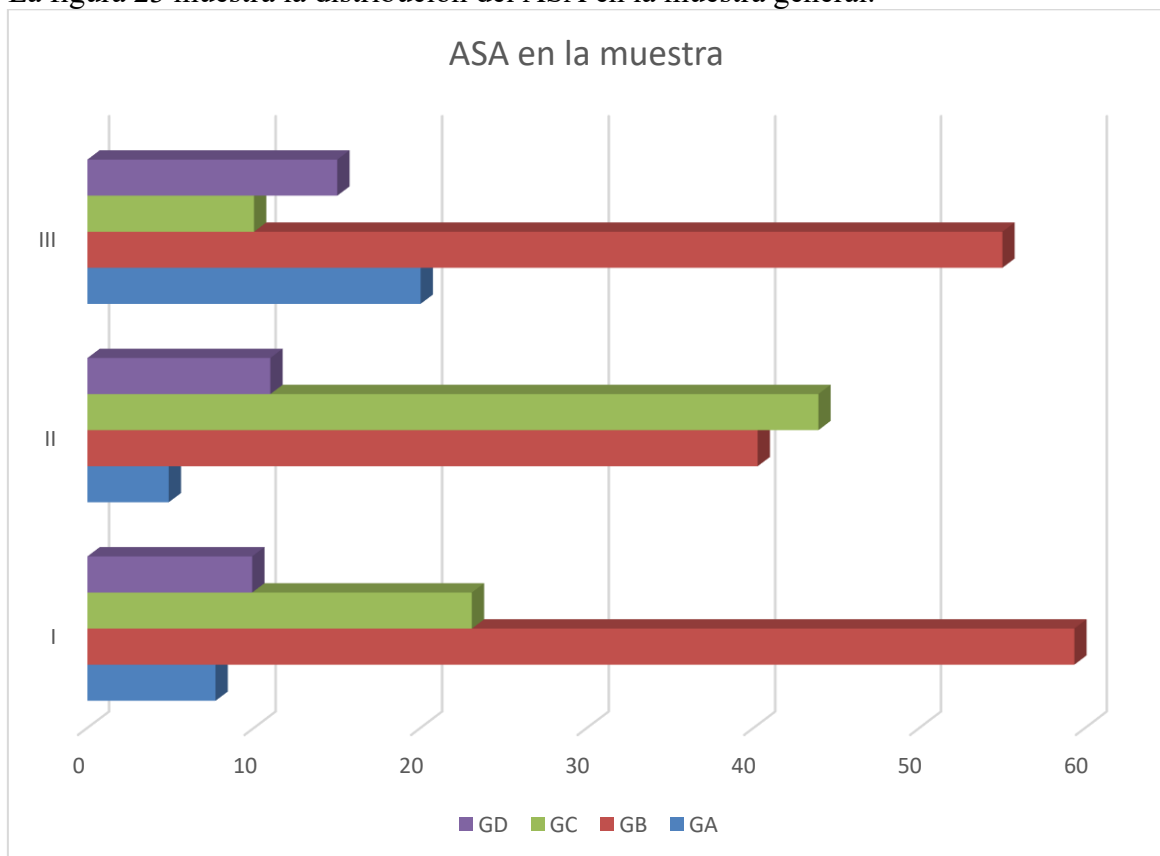


Figura 23. Distribución del ASA en la muestra general.

5. Días de ingreso en la muestra general y grupos GA, GB, GC y GD

La media de los días de ingreso fue 7,98, SD 5,27, mediana 7, rango 2-50 (figura 24).

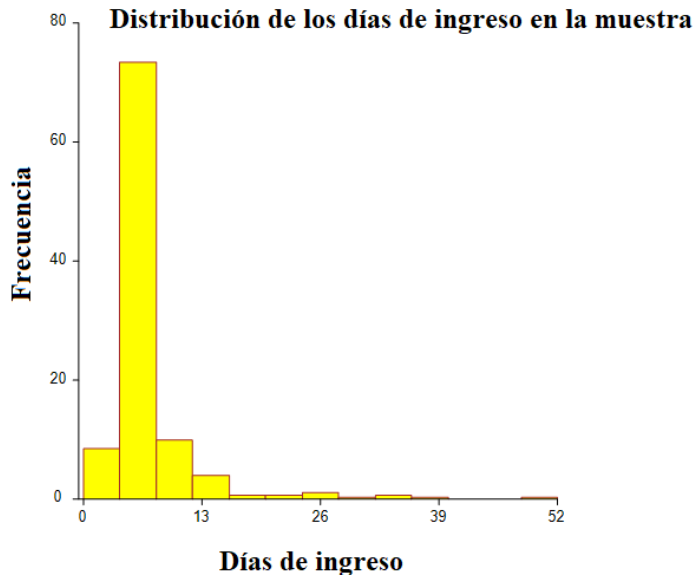


Figura 24. Distribución de los días de ingreso en la muestra general.

La tabla 11 y las figuras 25 y 26 muestran los días de ingreso en los grupos. Los días de ingreso en el grupo GD fue inferior ($p=0,000001$).

Grupo	Días de ingreso media	Sd	Mediana	Rango
GA	6,36	4,31	5	3-19
GB	7,74	4,79	7	2-50
GC	9,75	6,36	8	4-35
GD	5,7	3,15	6	2-14

Tabla 11. Días de ingreso en GA, GB, GC y GD.

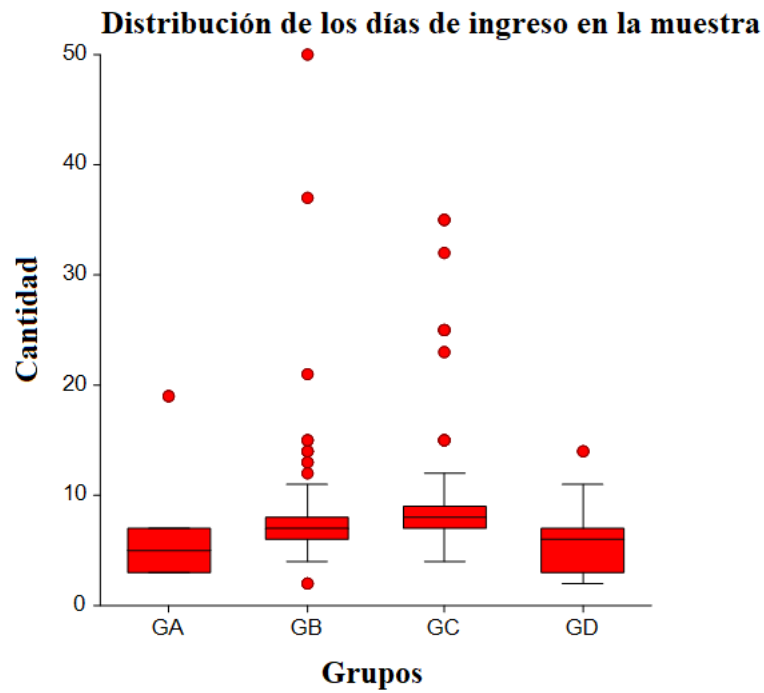


Figura 25. Distribución de los días de ingreso.

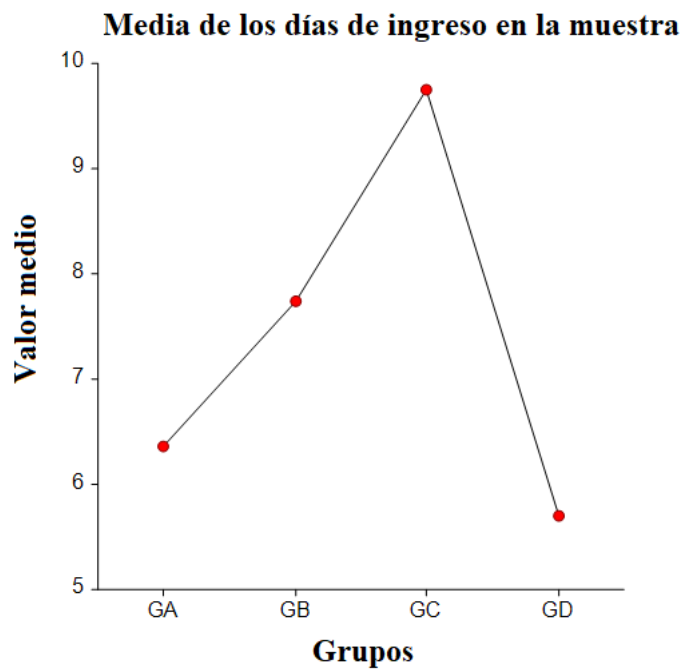


Figura 26. Media de los días de ingreso.

6. Débito del drenaje (cc) en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD

La media del débito del drenaje en cc fue 224,80, SD 151,28, mediana 200, rango 20-750 (figura 27).

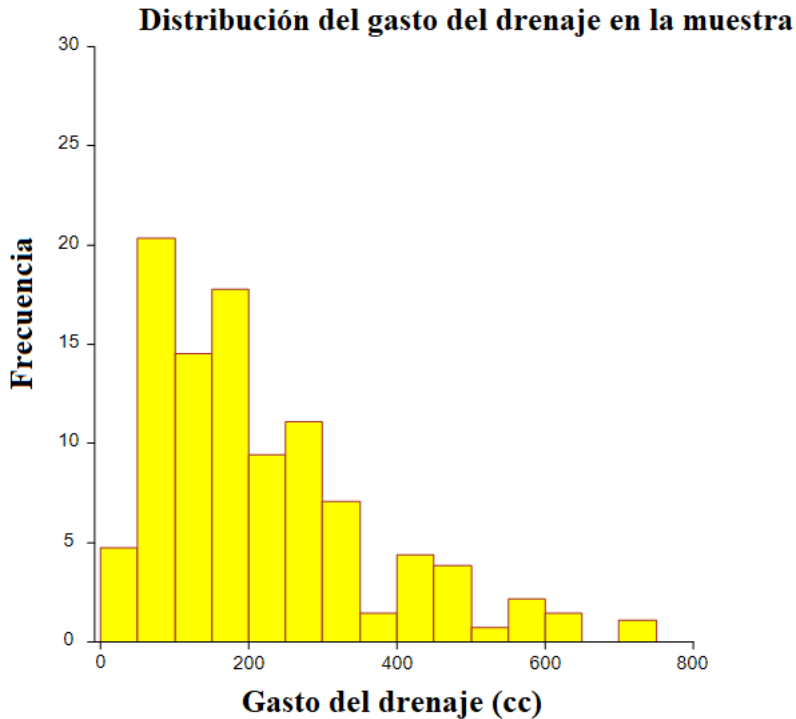


Figura 27. Distribución del débito del drenaje en cc en la muestra general.

La tabla 12 y las figuras 28 y 29 muestran el débito del drenaje en cc en los grupos. El gasto del drenaje en cc en el grupo GA fue inferior ($p=0,000001$).

Grupo	Débito del drenaje media	Sd	Mediana	Rango
GA	85,90	30,25	75	75-180
GB	248,84	164,77	210	45-740
GC	223,39	134,83	200	20-750
GD	211,84	115,42	200	75-475

Tabla 12. Débito del drenaje en GA, GB, GC y GD.

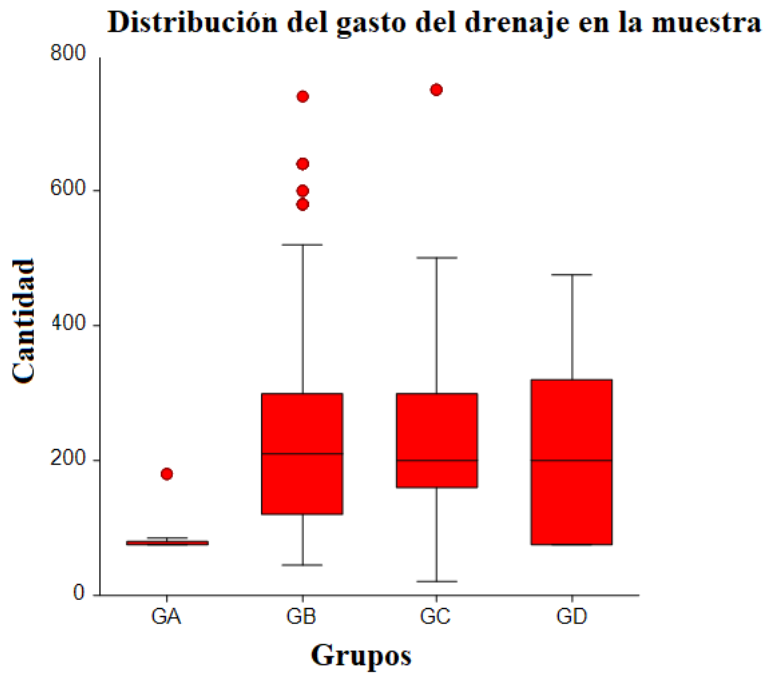


Figura 28. Distribución del débito del drenaje.

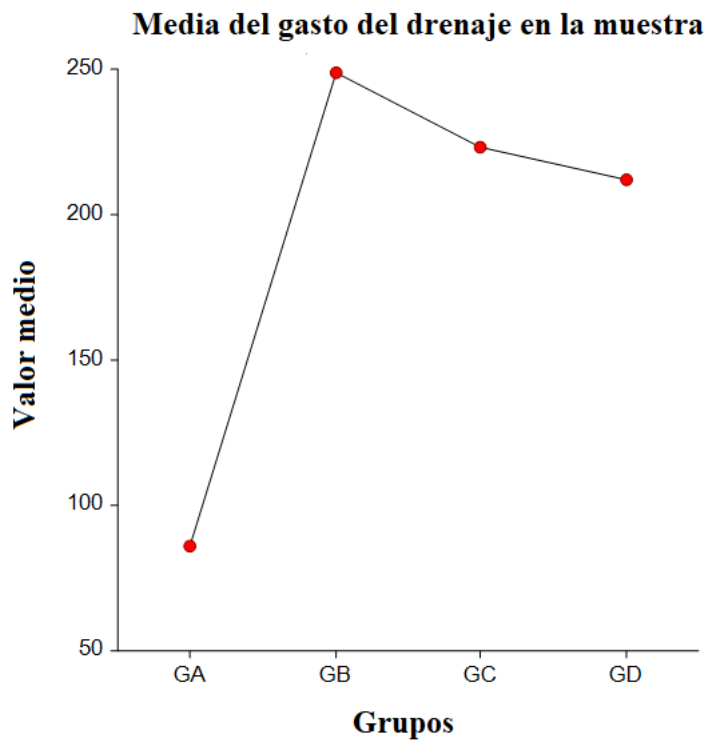


Figura 29. Media del débito del drenaje.

7. Diámetro del tumor (cm) en la muestra general y grupos GA, GB, GC y GD

La media del diámetro del tumor (cm) fue 6,61, SD 2,65, mediana 6, rango 2-17 (figura 30).

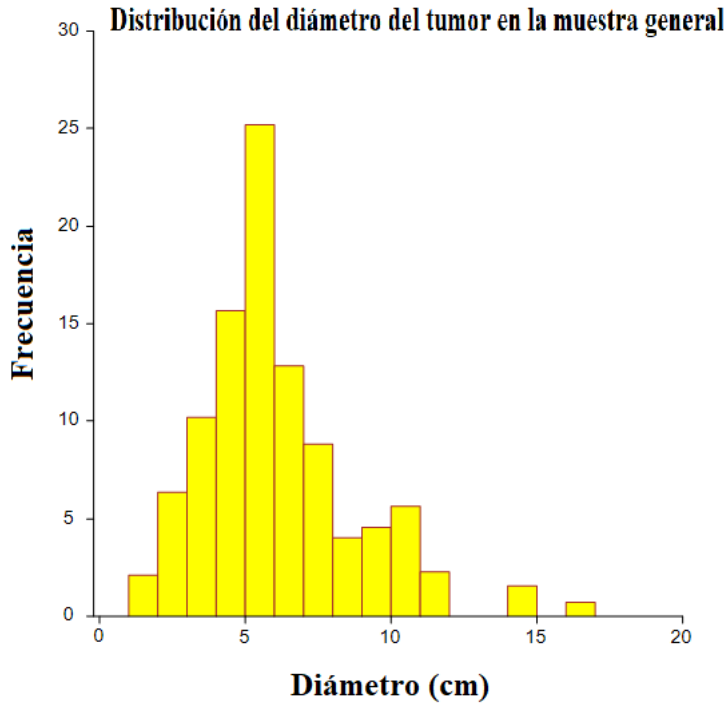


Figura 30. Distribución del diámetro del tumor (cm) en la muestra general.

La tabla 13 y las figuras 31 y 32 muestran el diámetro del tumor (cm) en los grupos. El diámetro del tumor (cm) en el grupo GA fue inferior ($p=0,0001$).

Grupo	Diámetro del tumor media	Sd	Mediana	Rango
GA	4,59	2,16	5	2-9
GB	6,42	2,70	6	2-17
GC	7,15	2,41	6	4-15
GD	7,5	2,62	6	5-15

Tabla 13. Diámetro del tumor en GA, GB, GC y GD.

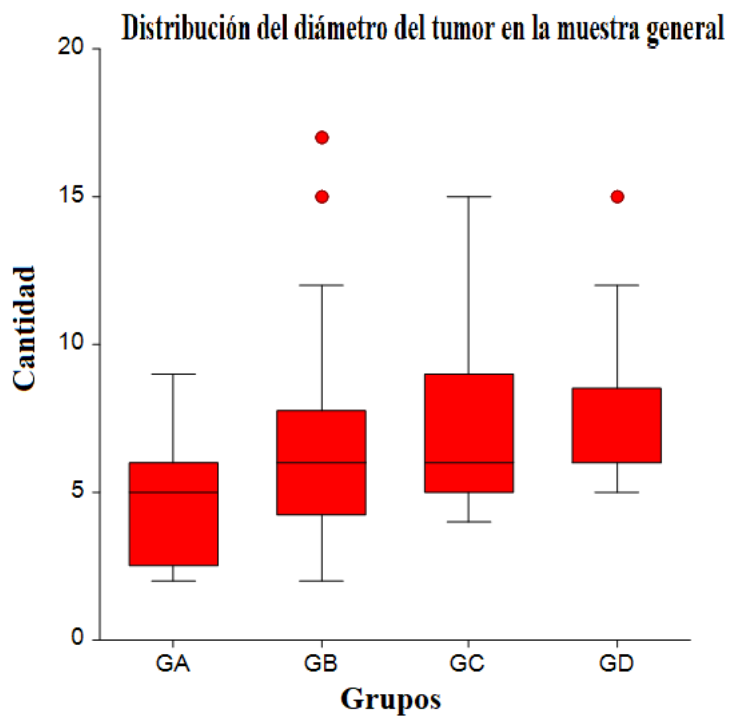


Figura 31. Distribución del diámetro del tumor.

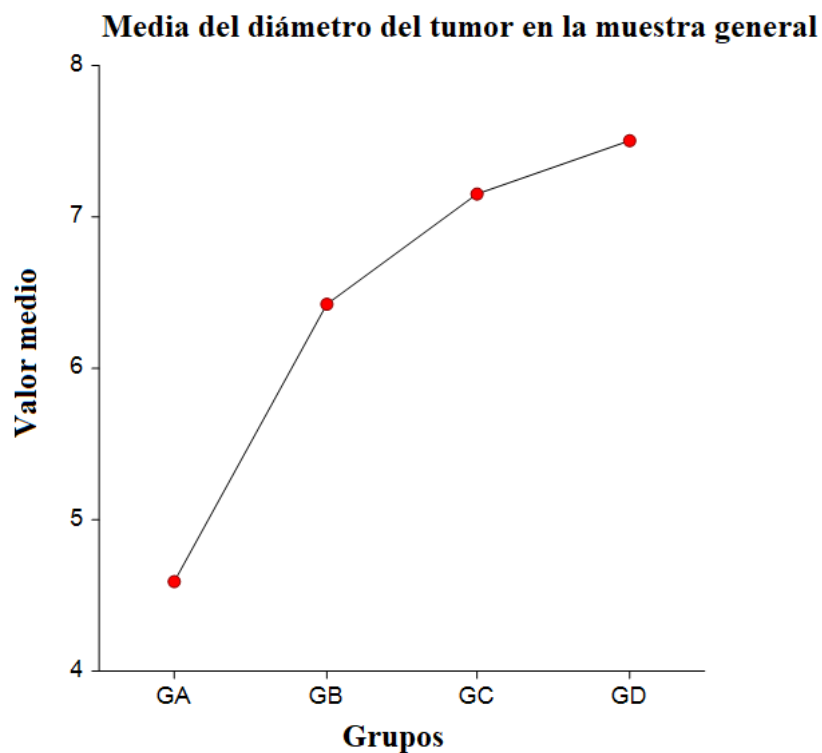


Figura 32. Media del diámetro del tumor.

8.Estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 14 muestra la distribución de estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general.

Estadio tumoral	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
1	40	178	48	15	281
2	0	52	24	12	88
3	4	70	82	18	174
4	0	4	6	15	25
Total	44	304	160	60	568

Tabla 14. Distribución del estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 15 muestra la comparación del estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general.

Estadio tumoral		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
1	Recuento	40	178	48	15	281
	% dentro de condición	14,23%	63,35%	17,08%	5,34%	100,00%
	% dentro de Grupo	90,91%	58,55%	30,00%	25,00%	49,47%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,908	2,251	-3,502	-2,695	
2	Recuento	0	52	24	12	88
	% dentro de condición	0,00%	59,09%	27,27%	13,64%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	17,11%	15,00%	20,00%	15,49%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,611	0,714	-0,158	0,887	
3	Recuento	4	70	82	18	174
	% dentro de condición	2,30%	40,23%	47,13%	10,34%	100,00%
	% dentro de Grupo	9,09%	23,03%	51,25%	30,00%	30,63%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,582	-2,397	4,712	-0,089	
4	Recuento	0	4	6	15	25
	% dentro de condición	0,00%	16,00%	24,00%	60,00%	100,00%

	% dentro de Grupo	0,00%	1,32%	3,75%	25,00%	4,40%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,392	-2,564	-0,393	7,605	
Total	Recuento	44	304	160	60	568
	% dentro de condición	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%

Tabla 15. Comparación del estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 149,127

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre el estadio tumoral y los grupos.

1.-% de grupos:

Estadio tumoral	Grupo con mayor porcentaje
1	GA
2	GD
3	GC
4	GD

2.-% de la distribución del estadio tumoral:

La tabla 16 muestra el porcentaje de distribución del estadio tumoral en la muestra general.

Estadio tumoral	GA	GB	GC	GD
1	14,23	63,35	17,08	5,34
2	0,00	59,09	27,27	13,64
3	2,30	40,23	47,13	10,34
4	0,00	16,00	24,00	60,00

Tabla 16. Porcentaje de distribución del estadio tumoral en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA.

La figura 33 muestra la distribución del estadio tumoral en la muestra general.

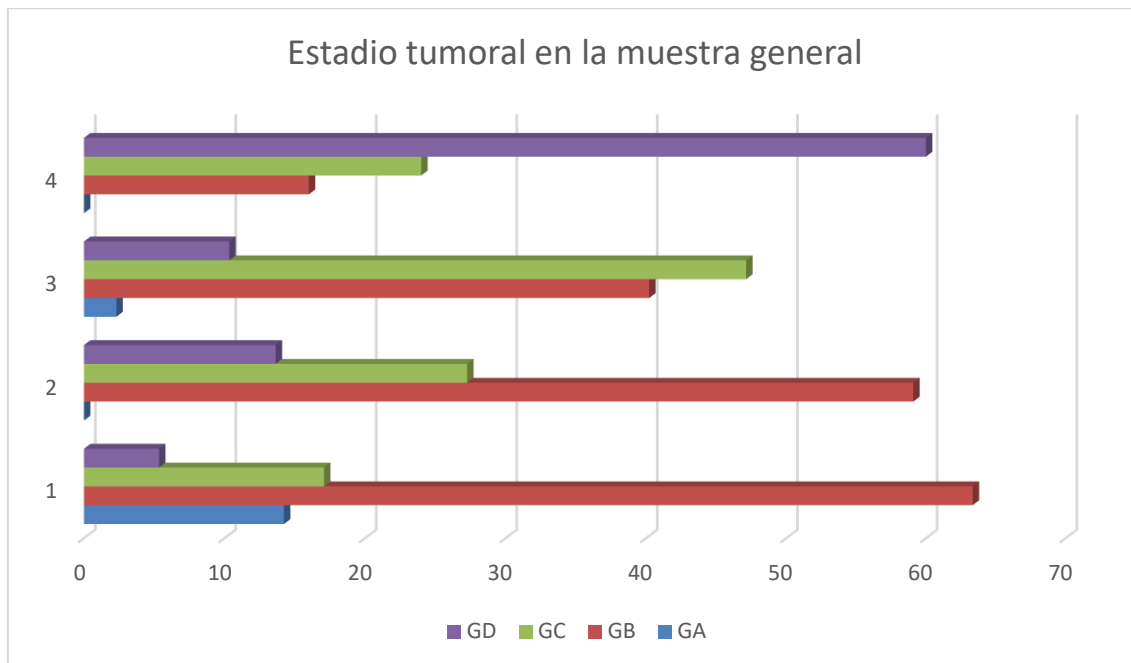


Figura 33. Distribución del estadio tumoral en la muestra general.

9.Sintomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 17 muestra la distribución de síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general.

Síntomas de inicio	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Asintomático	20	244	114	45	423
Hematuria	8	10	30	9	57
Dolor	12	6	12	6	36
Masa	4	30	4	3	41
Otros	0	26	14	0	40
Total	44	316	174	63	597

Tabla 17. Distribución de síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 18 muestra la comparación del síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general.

Síntomas de inicio		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Asintomático	Recuento	20	244	114	45	423
	% dentro de condición	4,73%	57,68%	26,95%	10,64%	100,00%
	% dentro de Grupo	45,45%	77,22%	65,52%	71,43%	70,85%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,002	1,343	-0,836	0,054	

Hematuria	Recuento	8	10	30	9	57
	% dentro de condición	14,04%	17,54%	52,63%	15,79%	100,00%
	% dentro de Grupo	18,18%	3,16%	17,24%	14,29%	9,55%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,853	-3,672	3,284	1,217	
Dolor	Recuento	12	6	12	6	36
	% dentro de condición	33,33%	16,67%	33,33%	16,67%	100,00%
	% dentro de Grupo	27,27%	1,90%	6,90%	9,52%	6,03%
	Residuos corregidos: contribuciones	5,738	-2,991	0,465	1,129	
Masa	Recuento	4	30	4	3	41
	% dentro de condición	9,76%	73,17%	9,76%	7,32%	100,00%
	% dentro de Grupo	9,09%	9,49%	2,30%	4,76%	6,87%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,563	1,781	-2,300	-0,638	
Otros	Recuento	0	26	14	0	40
	% dentro de condición	0,00%	65,00%	35,00%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	8,23%	8,05%	0,00%	6,70%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,717	1,049	0,686	-2,055	
Total	Recuento	44	316	174	63	597
	% dentro de condición	7,37%	52,93%	29,15%	10,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	7,37%	52,93%	29,15%	10,55%	100,00%

Tabla 18. Comparación de síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 96,990

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre los síntomas de inicio y los grupos.

1.-% de grupos:

Síntomas de inicio	Grupo con mayor porcentaje
Asintomático	GB
Hematuria	GA
Dolor	GA
Masa	GB
Otros	GB

2.-% de la distribución de los síntomas de inicio:

La tabla 19 muestra el porcentaje de distribución de los síntomas de inicio en la muestra general.

Síntomas de inicio	GA	GB	GC	GD
Asintomático	4,73	57,68	26,95	10,64
Hematuria	18,18	3,16	17,24	14,29
Dolor	27,27	1,90	6,90	9,52
Masa	9,09	9,49	2,30	4,76
Otros	0,00	8,23	8,05	0,00

Tabla 19. Porcentaje de distribución de síntomas de inicio en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA con el síntoma dolor.

La figura 34 muestra la distribución del síntomas de inicio en la muestra general.

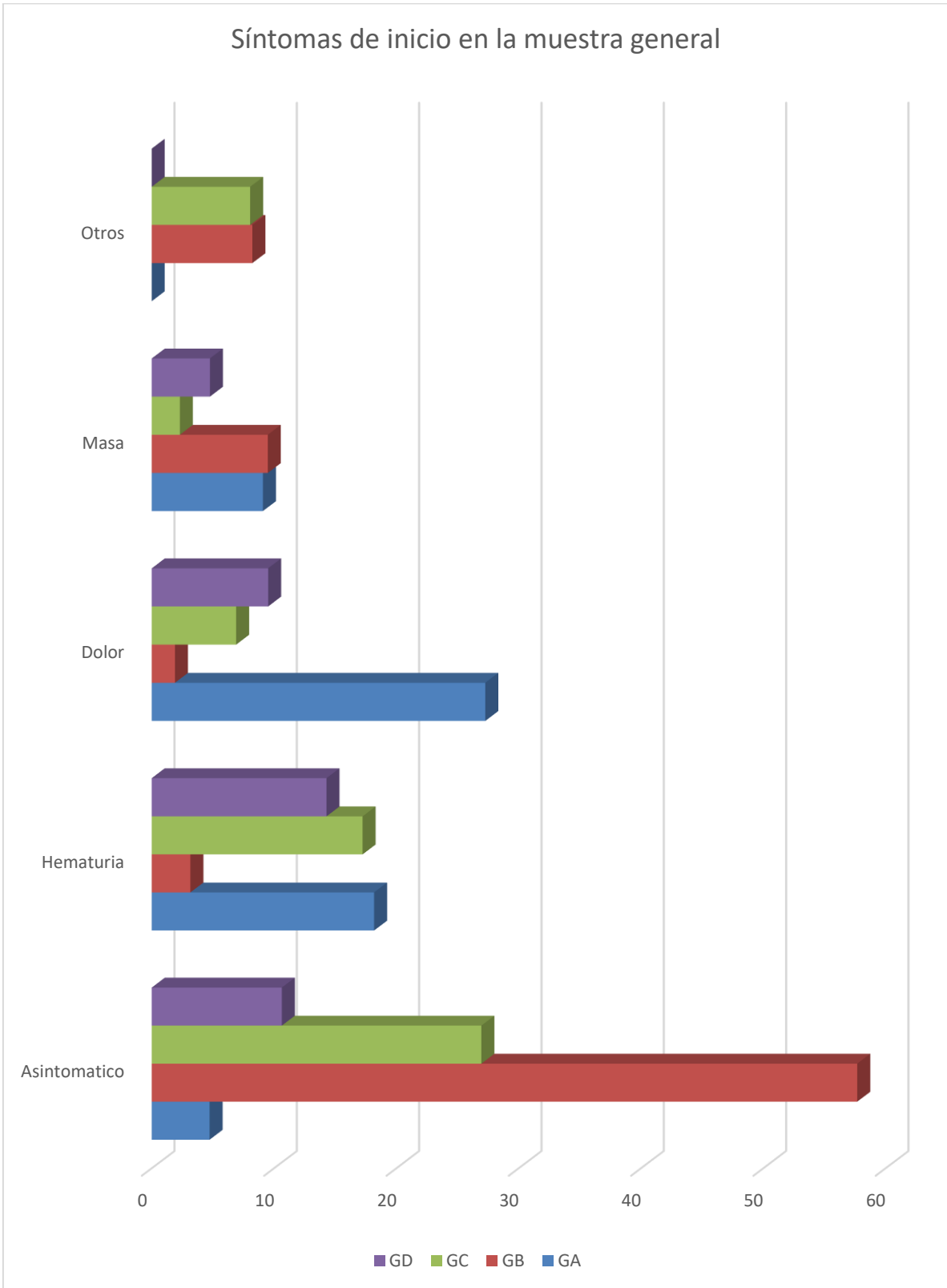


Figura 34. Distribución de síntomas de inicio en la muestra general.

10. Marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 20 muestra la distribución de marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Marcadores inmunohistoquímicos	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Vimentina +	44	304	160	39	547
ema+	44	152	62	9	267
ema-	0	65	0	0	65
cd10+	4	102	140	0	246
cd10-	0	202	0	0	202
ck7+	4	72	20	0	96
ck7-	0	172	40	12	224
actina+	0	0	0	0	0
actina-	0	0	0	3	3
desmina+	0	0	0	0	0
desmina-	0	0	0	0	0
ecadherina+	0	0	20	9	29
ecadherina-	0	0	0	0	0
ckit	20	0	0	0	20
mbl	0	0	0	15	15
Total	116	1069	442	87	1714

Tabla 20. Distribución de marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 21 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Marcadores inmunohistoquímicos		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Vimentina +	Recuento	44	304	160	39	547
	% dentro de condición	8,04%	55,58%	29,25%	7,13%	100,00%
	% dentro de Grupo	45,83%	37,91%	37,91%	65,00%	39,64%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,964	-0,779	-0,562	3,120	
ema+	Recuento	44	152	62	9	267
	% dentro de condición	16,48%	56,93%	23,22%	3,37%	100,00%
	% dentro de Grupo	45,83%	18,95%	14,69%	15,00%	19,35%
	Residuos corregidos:	5,900	-0,254	-2,174	-0,766	

	contribuciones					
cd10+	Recuento	4	102	140	0	246
	% dentro de condición	1,63%	41,46%	56,91%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	4,17%	12,72%	33,18%	0,00%	17,83%
	Residuos corregidos: contribuciones	-3,170	-3,426	7,468	-3,270	
ck7+	Recuento	4	72	20	0	96
	% dentro de condición	4,17%	75,00%	20,83%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	4,17%	8,98%	4,74%	0,00%	6,96%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,036	2,170	-1,727	-2,043	
ck7-	Recuento	0	172	40	12	224
	% dentro de condición	0,00%	76,79%	17,86%	5,36%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	21,45%	9,48%	20,00%	16,23%
	Residuos corregidos: contribuciones	-3,947	3,665	-3,443	0,724	
Total	Recuento	96	802	422	60	1380
	% dentro de condición	6,96%	58,12%	30,58%	4,35%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	6,96%	58,12%	30,58%	4,35%	100,00%

Tabla 21. Comparación de marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 194,369

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y los grupos.

1.-% de grupos:

Marcadores inmunohistoquímicos	Grupo con mayor porcentaje
vimentina	GD
ema+	GA
cd10+	GC
ck7+	GB
ck7-	GB

2.-% de la distribución del marcadores inmunohistoquímicos:

La tabla 22 muestra el porcentaje de distribución del marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

Marcadores inmunohistoquímico s	GA	GB	GC	GD
vimentina	8,04	55,58	29,25	7,13
ema+	16,48	56,93	23,22	3,37
cd10+	1,63	41,46	56,91	0,00
ck7+	4,17	75,00	20,83	0,00
ck7-	0,00	76,79	17,86	5,36

Tabla 22. Porcentaje de distribución de marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GC con el marcador CD10+

La figura 35 muestra la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

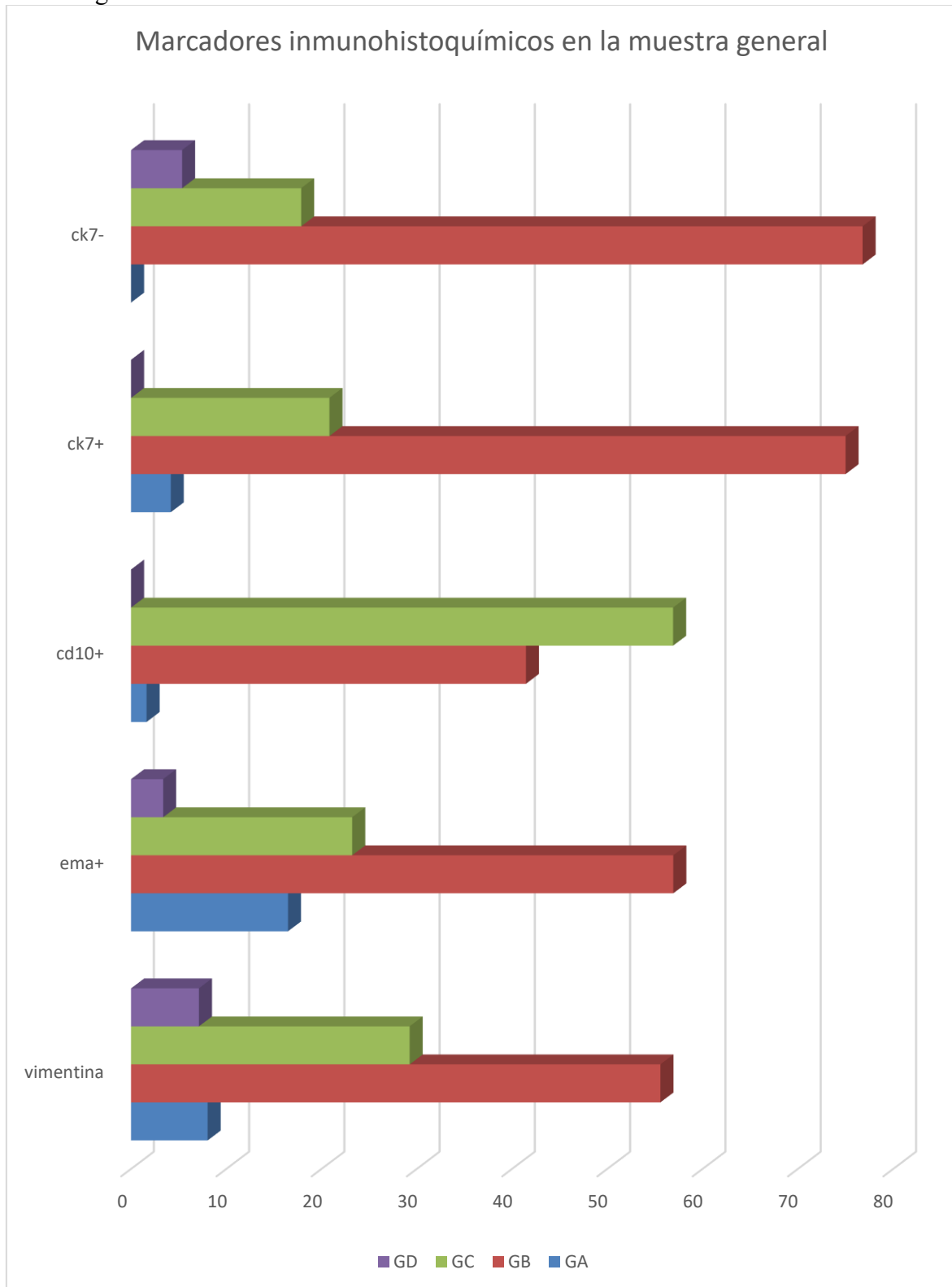


Figura 35. Distribución de marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

11. Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 23 muestra la distribución de complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
SI	17	27	26	10	80
NO	27	277	134	50	488
Total	44	304	160	60	568

Tabla 23. Distribución de complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 24 muestra la comparación del complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Si	Recuento	17	27	26	10	80
	% dentro de condición	21,25%	33,75%	32,50%	12,50%	100,00%
	% dentro de Grupo	38,64%	8,88%	16,25%	16,67%	14,08%
	Residuos corregidos: contribuciones	4,340	-2,417	0,730	0,533	
No	Recuento	27	277	134	50	488
	% dentro de condición	5,53%	56,76%	27,46%	10,25%	100,00%
	% dentro de Grupo	61,36%	91,12%	83,75%	83,33%	85,92%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,757	0,979	-0,296	-0,216	

Total	Recuento	44	304	160	60	568
	% dentro de condición	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%

Tabla 24. Comparación del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 29,670

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre y los grupos.

1.-% de grupos:

Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico	Grupo con mayor porcentaje
Si	GA
No	GB

2.-% de la distribución del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico:

La tabla 25 muestra el porcentaje de distribución del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en la muestra general.

Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico	GA	GB	GC	GD
			Si	21,25
No	5,53	56,76	27,46	10,25

Tabla 25. Porcentaje de distribución del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA.

La figura 36 muestra la distribución del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en la muestra general.

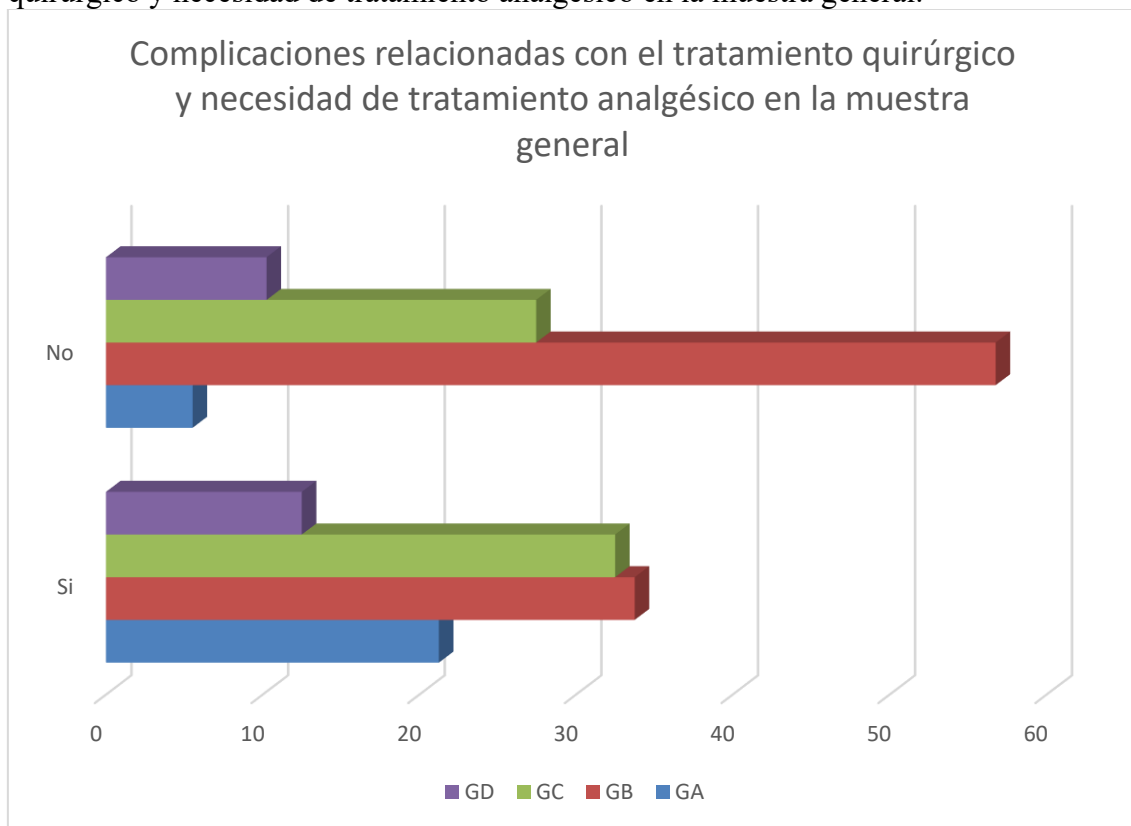


Figura 36. Distribución del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en la muestra general.

12.Evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 26 muestra la distribución de evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general.

Evolución oncológica	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
No recidiva ni metástasis=1.	36	272	148	51	507
Recidiva local=2.	4	6	0	3	13
Metástasis óseas=3.	0	4	6	0	10
Metástasis óseas=4. no	4	22	6	6	38
Total	44	304	160	60	568

Tabla 26. Distribución de la evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 27 muestra la comparación del evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general.

Evolución oncológica		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
No recidiva ni metástasis=1.	Recuento	36	272	148	51	507
	% dentro de condición	7,10%	53,65%	29,19%	10,06%	100,00%
	% dentro de Grupo	81,82%	89,47%	92,50%	85,00%	89,26%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,523	0,039	0,434	-0,349	
Recidiva local=2.	Recuento	4	6	0	3	13
	% dentro de condición	30,77%	46,15%	0,00%	23,08%	100,00%
	% dentro de Grupo	9,09%	1,97%	0,00%	5,00%	2,29%
	Residuos corregidos: contribuciones	2,982	-0,363	-1,914	1,388	
Metástasis óseas=3.	Recuento	0	4	6	0	10
	% dentro de condición	0,00%	40,00%	60,00%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	1,32%	3,75%	0,00%	1,76%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,880	-0,584	1,897	-1,028	
Metástasis no óseas=4.	Recuento	4	22	6	6	38
	% dentro de condición	10,53%	57,89%	15,79%	15,79%	100,00%
	% dentro de Grupo	9,09%	7,24%	3,75%	10,00%	6,69%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,616	0,369	-1,438	0,991	
Total	Recuento	44	304	160	60	568
	% dentro de condición	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	7,75%	53,52%	28,17%	10,56%	100,00%

Tabla 27. Comparación del evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 24,535

p-valor: 0,0035

Interpretación: existe relación entre y los grupos.

1.-% de grupos:

Evolución oncológica	Grupo con mayor porcentaje
No recidiva ni metástasis	GC
Recidiva local	GA
Metástasis óseas	GC
Metástasis no óseas	GD

2.-% de la distribución de la evolución oncológica:

La tabla 28 muestra el porcentaje de distribución del evolución oncológica en la muestra general.

Evolución oncológica	GA	GB	GC	GD
No recidiva ni metástasis	7,10	53,65	29,19	10,06
Recidiva local	30,77	46,15	0,00	23,08
Metástasis óseas	0,00	40,00	60,00	0,00
Metástasis no óseas	10,53	57,89	15,79	15,79

Tabla 28. Porcentaje de distribución del evolución oncológica en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA con recidiva local.

La figura 37 muestra la distribución de la evolución oncológica en la muestra general.

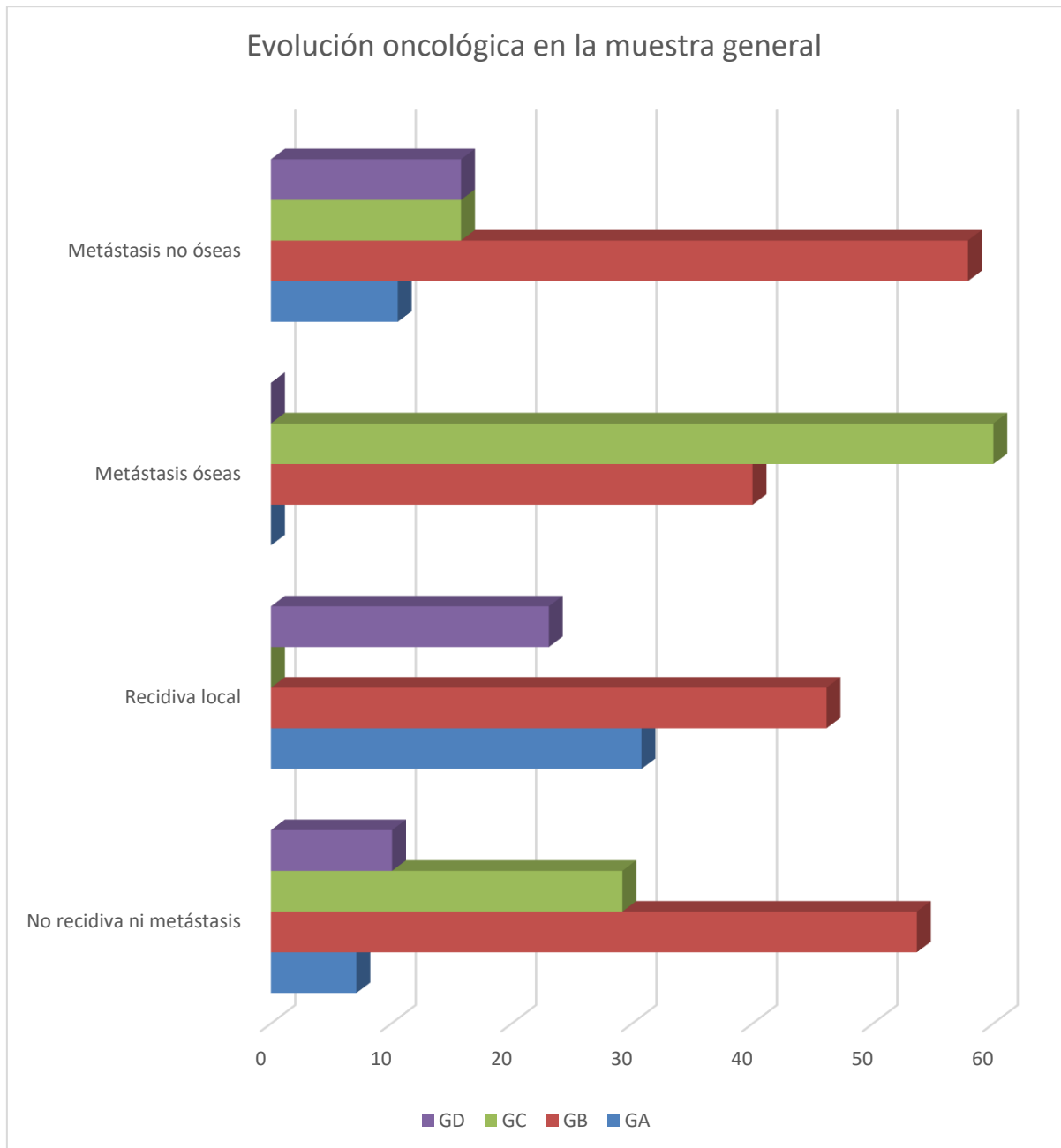


Figura 37. Distribución de la evolución oncológica en la muestra general.

13. Diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 29 muestra la distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Diagnósticos secundarios	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
HTA	16	55	42	12	125
Diabetes	7	20	13	3	43
Dislipemia	0	12	11	5	28
Obesidad	0	5	2	0	7
HBP	0	5	10	0	15
Ansiedad	0	2	2	0	4
Depresión	0	10	5	0	15
Total	23	109	85	20	237

Tabla 29. Distribución de los diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 30 muestra la comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Diagnósticos secundarios		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
HTA	Recuento	16	55	42	12	125
	% dentro de condición	12,80%	44,00%	33,60%	9,60%	100,00%
	% dentro de Grupo	69,57%	50,46%	49,41%	60,00%	52,74%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,111	-0,328	-0,423	0,447	
Diabetes	Recuento	7	20	13	3	43
	% dentro de condición	16,28%	46,51%	30,23%	6,98%	100,00%
	% dentro de Grupo	30,43%	18,35%	15,29%	15,00%	18,14%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,384	0,050	-0,617	-0,330	
Dislipemia	Recuento	0	12	11	5	28
	% dentro de condición	0,00%	42,86%	39,29%	17,86%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	11,01%	12,94%	25,00%	11,81%

	Residuos corregidos: contribuciones	-1,648	-0,245	0,302	1,716	
Obesidad	Recuento	0	5	2	0	7
	% dentro de condición	0,00%	71,43%	28,57%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	4,59%	2,35%	0,00%	2,95%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,824	0,992	-0,322	-0,769	
HBP	Recuento	0	5	10	0	15
	% dentro de condición	0,00%	33,33%	66,67%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	4,59%	11,76%	0,00%	6,33%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,207	-0,723	1,992	-1,125	
Ansiedad	Recuento	0	2	2	0	4
	% dentro de condición	0,00%	50,00%	50,00%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	1,83%	2,35%	0,00%	1,69%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,623	0,118	0,472	-0,581	
Depresión	Recuento	0	10	5	0	15
	% dentro de condición	0,00%	66,67%	33,33%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	9,17%	5,88%	0,00%	6,33%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,207	1,181	-0,164	-1,125	
Total	Recuento	23	109	85	20	237
	% dentro de condición	9,70%	45,99%	35,86%	8,44%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	9,70%	45,99%	35,86%	8,44%	100,00%

Tabla 30. Comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 24,615

p-valor: 0,1359

Interpretación: NO existe relación entre los diagnósticos secundarios y los grupos.

1.-% de grupos:

Diagnósticos secundarios	Grupo con mayor porcentaje
HTA	GA
Diabetes	GA
Dislipemia	GD
Obesidad	GB
HBP	GC
Ansiedad	GC
Depresión	GB

2.-% de la distribución de diagnósticos secundarios:

La tabla 31 muestra el porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Diagnósticos secundarios	GA	GB	GC	GD
HTA	12,80	44,00	33,60	9,60
Diabetes	16,28	46,51	30,23	6,98
Dislipemia	0,00	42,86	39,29	17,86
Obesidad	0,00	71,43	28,57	0,00
HBP	0,00	33,33	66,67	0,00
Ansiedad	0,00	50,00	50,00	0,00
Depresión	0,00	66,67	33,33	0,00

Tabla 31. Porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

La figura 38 muestra la distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

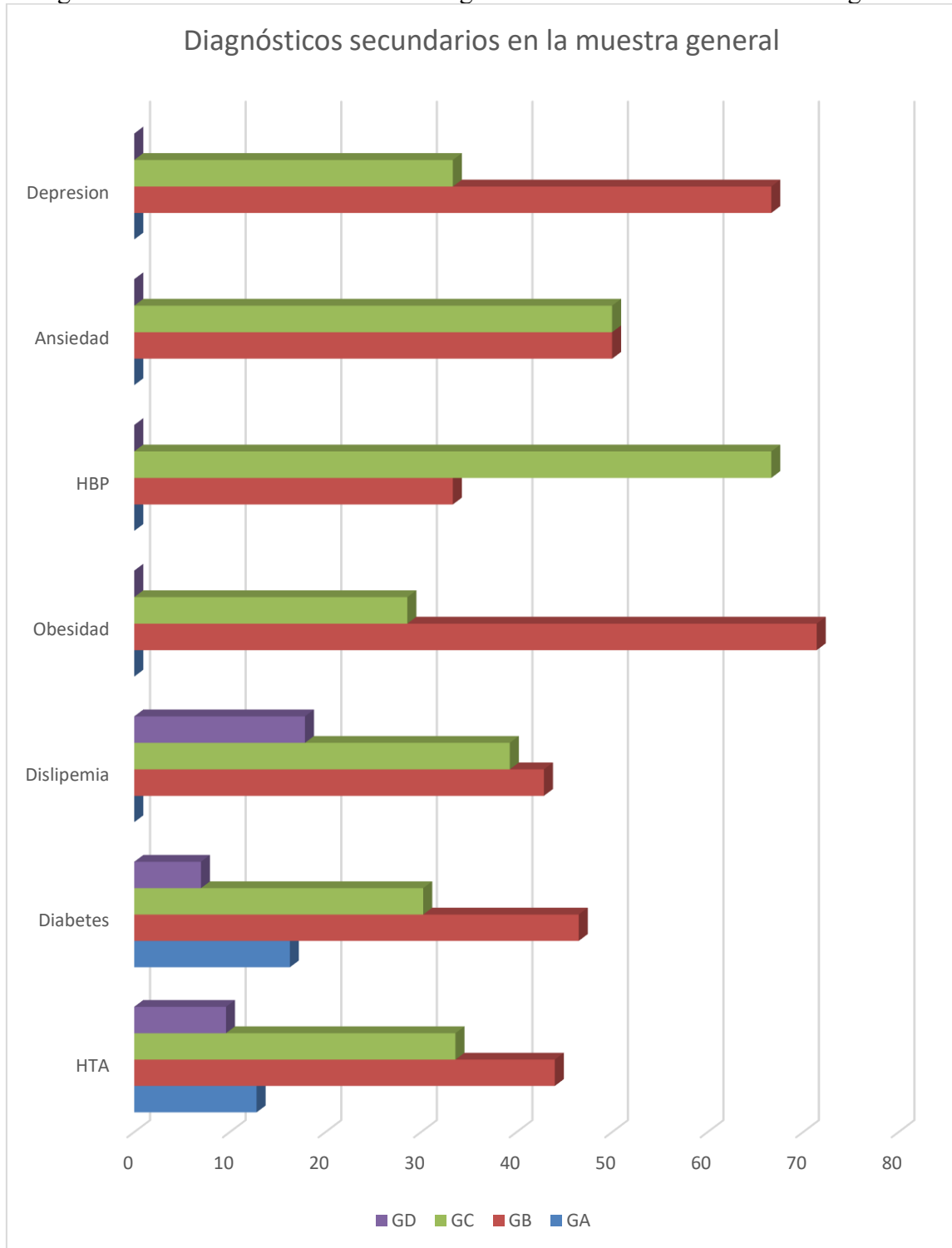


Figura 38. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

14. Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 32 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Abdominal	0	28	22	6	56
Pelviano	4	25	10	3	42
Total	4	53	32	9	98

Tabla 32. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 33 muestra la comparación de Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Abdominal	Recuento	0	28	22	6	56
	% dentro de condición	0,00%	50,00%	39,29%	10,71%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	52,83%	68,75%	66,67%	57,14%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,512	-0,415	0,869	0,378	
Pelviano	Recuento	4	25	10	3	42
	% dentro de condición	9,52%	59,52%	23,81%	7,14%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	47,17%	31,25%	33,33%	42,86%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,746	0,480	-1,003	-0,436	
Total	Recuento	4	53	32	9	98
	% dentro de condición	4,08%	54,08%	32,65%	9,18%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	4,08%	54,08%	32,65%	9,18%	100,00%

Tabla 33. Comparación de Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 7,830

p-valor: 0,0497

Interpretación: existe relación entre los antecedentes quirúrgicos y los grupos.

1.-% de grupos:

Antecedentes quirúrgicos	Grupo con mayor porcentaje
Abdominal	GC
Pelviano	GA

2.-% de la distribución de antecedentes quirúrgicos:

La tabla 34 muestra el porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos	GA	GB	GC	GD
Abdominal	0,00	50,00	39,29	10,71
Pelviano	9,52	59,52	23,81	7,14

Tabla 34. Porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA.

La figura 39 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

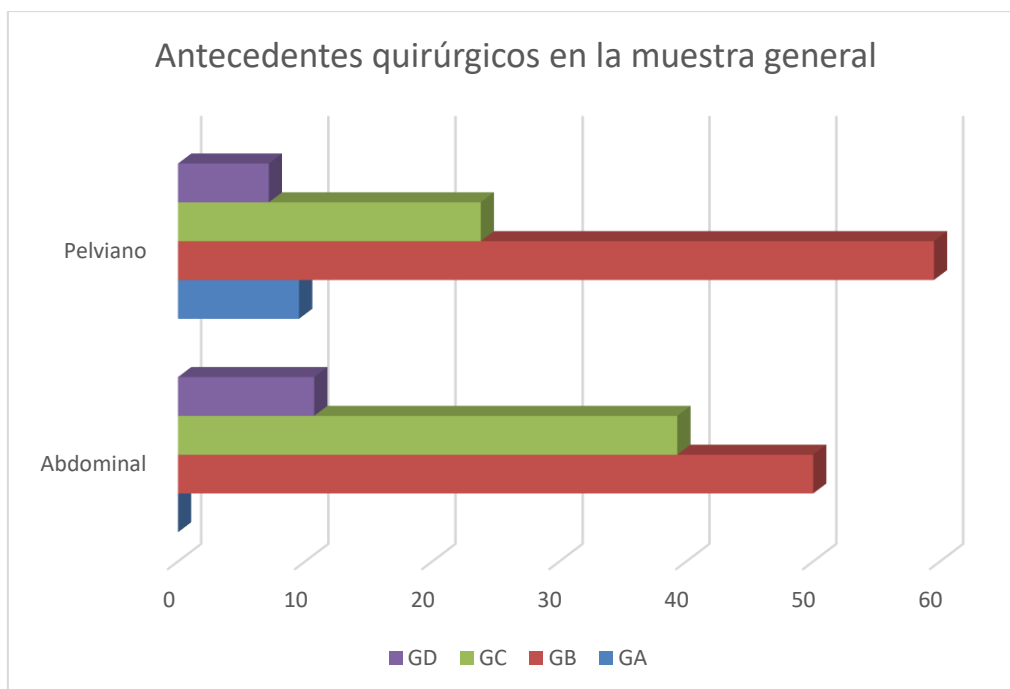


Figura 39. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

15.Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 35 muestra la distribución de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tratamientos concomitantes	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Metformina	7	37	23	3	70
Analgesico 1	3	12	15	1	31
Analgesico 2	1	9	6	1	17
Analgesico 3	0	2	0	0	2
ARA 2	2	7	13	4	26
Diuretico	0	7	4	3	14
IECA	4	14	9	3	30
Tamsulosina	0	2	4	0	6
Omeprazol	3	13	12	2	30
Benzodiacepina	3	20	9	0	32
AAS	7	15	12	3	37
Estatinas	0	5	7	0	12
Total	30	143	114	20	307

Tabla 35. Distribución de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 36 muestra la comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tratamientos concomitantes		GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60	Total
Metformina	Recuento	7	37	23	3	70
	% dentro de condición	10,00%	52,86%	32,86%	4,29%	100,00%
	% dentro de Grupo	23,33%	25,87%	20,18%	15,00%	22,80%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,061	0,770	-0,587	-0,731	
Analgesico 1	Recuento	3	12	15	1	31
	% dentro de condición	9,68%	38,71%	48,39%	3,23%	100,00%
	% dentro de Grupo	10,00%	8,39%	13,16%	5,00%	10,10%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,017	-0,642	1,028	-0,717	
Analgesico 2	Recuento	1	9	6	1	17
	% dentro de condición	5,88%	52,94%	35,29%	5,88%	100,00%

	% dentro de Grupo	3,33%	6,29%	5,26%	5,00%	5,54%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,513	0,384	-0,124	-0,102	
Analgesico 3	Recuento	0	2	0	0	2
	% dentro de condición	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	1,40%	0,00%	0,00%	0,65%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,442	1,107	-0,862	-0,361	
ARA 2	Recuento	2	7	13	4	26
	% dentro de condición	7,69%	26,92%	50,00%	15,38%	100,00%
	% dentro de Grupo	6,67%	4,90%	11,40%	20,00%	8,47%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,339	-1,469	1,077	1,772	
Diuretico	Recuento	0	7	4	3	14
	% dentro de condición	0,00%	50,00%	28,57%	21,43%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	4,90%	3,51%	15,00%	4,56%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,170	0,188	-0,526	2,186	
IECA	Recuento	4	14	9	3	30
	% dentro de condición	13,33%	46,67%	30,00%	10,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	13,33%	9,79%	7,89%	15,00%	9,77%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,624	0,007	-0,641	0,748	
Tamsulosina	Recuento	0	2	4	0	6
	% dentro de condición	0,00%	33,33%	66,67%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	1,40%	3,51%	0,00%	1,95%

	Residuos corregidos: contribuciones	-0,766	-0,475	1,187	-0,625	
Omeprazol	Recuento	3	13	12	2	30
	% dentro de condición	10,00%	43,33%	40,00%	6,67%	100,00%
	% dentro de Grupo	10,00%	9,09%	10,53%	10,00%	9,77%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,040	-0,261	0,258	0,033	
Benzodiacepina	Recuento	3	20	9	0	32
	% dentro de condición	9,38%	62,50%	28,13%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	10,00%	13,99%	7,89%	0,00%	10,42%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,072	1,320	-0,836	-1,444	
AAS	Recuento	7	15	12	3	37
	% dentro de condición	18,92%	40,54%	32,43%	8,11%	100,00%
	% dentro de Grupo	23,33%	10,49%	10,53%	15,00%	12,05%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,780	-0,538	-0,469	0,380	
Estatinas	Recuento	0	5	7	0	12
	% dentro de condición	0,00%	41,67%	58,33%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	0,00%	3,50%	6,14%	0,00%	3,91%
	Residuos corregidos: contribuciones	-1,083	-0,249	1,205	-0,884	
Total	Recuento	30	143	114	20	307
	% dentro de condición	9,77%	46,58%	37,13%	6,51%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total	9,77%	46,58%	37,13%	6,51%	100,00%

Tabla 36. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 35,151

p-valor: 0,3666

Interpretación: NO existe relación entre los tratamientos concomitantes y los grupos.

1.-% de grupos:

Tratamientos concomitantes	Grupo con mayor porcentaje
Metformina	GB
Analgesico 1	GC
Analgesico 2	GB
Analgesico 3	GB
ARA 2	GD
Diuretico	GD
IECA	GD
Tamsulosina	GC
Omeprazol	GC
Benzodiacepina	GB
AAS	GA
Estatinas	GA

2.-% de la distribución de tratamientos concomitantes:

La tabla 37 muestra el porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

Tratamientos concomitantes	GA	GB	GC	GD
Metformina	10,00	52,86	32,86	4,29
Analgesico 1	9,68	38,71	48,39	3,23
Analgesico 2	5,88	52,94	35,29	5,88
Analgesico 3	0,00	100,00	0,00	0,00
ARA 2	7,69	26,92	50,00	15,38
Diuretico	0,00	50,00	28,57	21,43
IECA	13,33	46,67	30,00	10,00
Tamsulosina	0,00	33,33	66,67	0,00
Omeprazol	10,00	43,33	40,00	6,67
Benzodiacepina	9,38	62,50	28,13	0,00
AAS	18,92	40,54	32,43	8,11
Estatinas	0,00	41,67	58,33	0,00

Tabla 37. Porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

La figura 40 muestra la distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

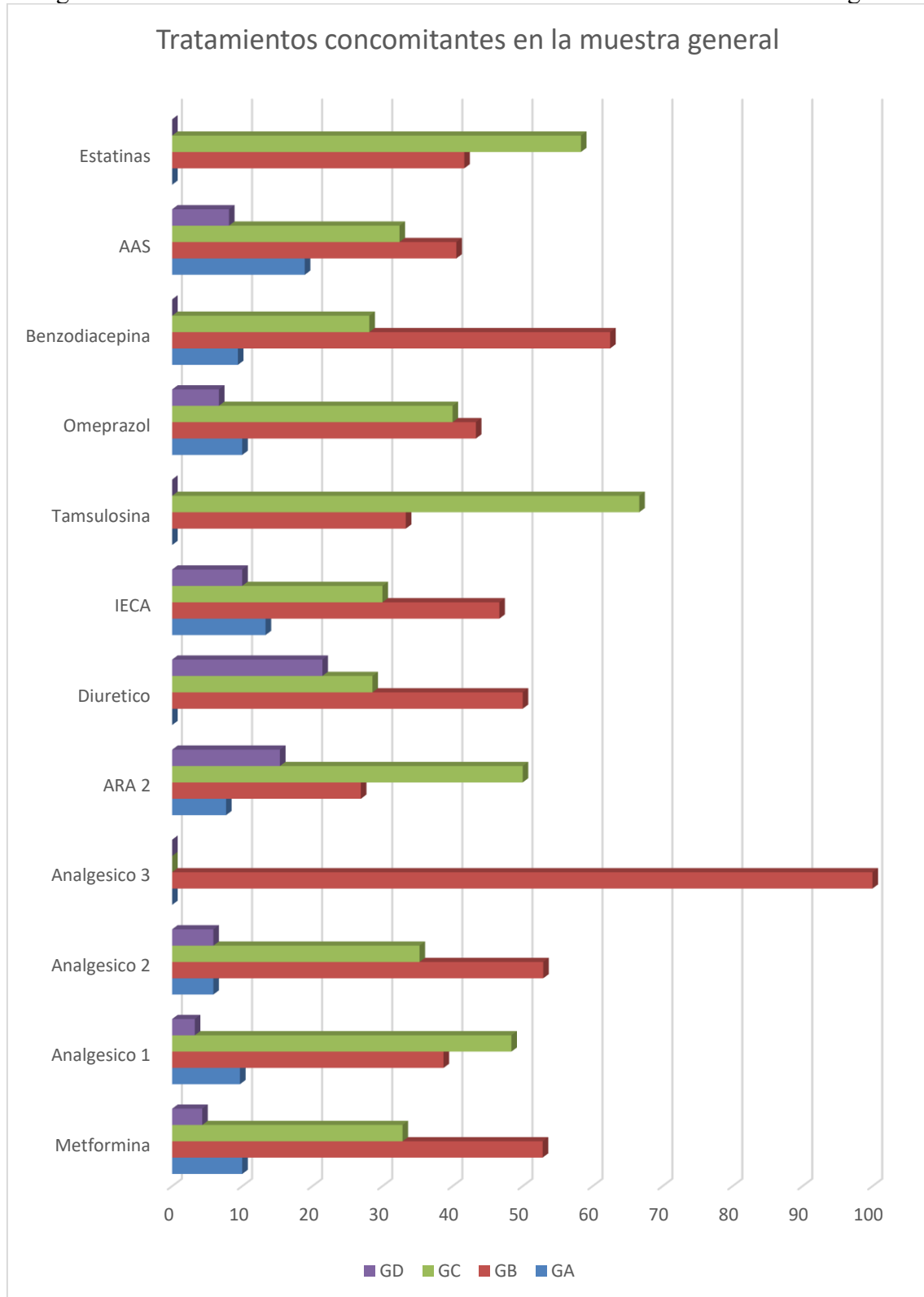


Figura 40. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

16.Relacion de los hallazgos anatomopatológicos y los grupos de la muestra general

En la tabla 38 se muestra la distribución de los hallazgos anatomopatológicos en los grupos.

Invasión de	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60
Invasión cápsula				
1=si	0	58	40	15
2=no	24	126	52	9
3=no consta	12	30	40	18
Invasión tejido adiposo perirrenal	GA	GB	GC	GD
1=si	4	36	38	24
2=no	24	148	62	12
3=no consta	8	30	32	6
Invasión linfáticos	GA	GB	GC	GD
1=si	0	2	18	15
2=no	24	134	88	21
3=no consta	12	78	26	6
Invasión pediculo vascular	GA	GB	GC	GD
1=si	4	20	26	12
2=no	28	174	96	30
3=no consta	4	20	10	0
Invasión suprarrenal	GA	GB	GC	GD
1=si	0	2	2	3
2=no	36	194	122	27
3=no consta	0	18	8	12
Márgenes quirurgicos	GA	GB	GC	GD
1=si	0	2	0	0
2=no	36	208	130	42
3=no consta	0	4	2	0

Tabla 38. Distribución de los hallazgos anatomopatológicos en los grupos.

La tabla 39 muestra el porcentaje de distribución de los hallazgos anatomopatológicos en los grupos.

Invasión de cápsula	GA, n=44	GB, n=304	GC, n=160	GD, n=60
1=si	0,00	19,08	25,00	25,00
2=no	54,55	41,45	32,50	15,00
3=no consta	27,27	9,87	25,00	30,00
Invasión tejido adiposo perirrenal	GA	GB	GC	GD
1=si	9,09	11,84	23,75	40,00
2=no	54,55	48,68	38,75	20,00
3=no consta	18,18	9,87	20,00	10,00
Invasión linfáticos	GA	GB	GC	GD
1=si	0,00	0,66	11,25	25,00
2=no	54,55	44,08	55,00	35,00
3=no consta	27,27	25,66	16,25	10,00
Invasión pediculo vascular	GA	GB	GC	GD
1=si	9,09	6,58	16,25	20,00
2=no	63,64	57,24	60,00	50,00
3=no consta	9,09	6,58	6,25	0,00
Invasión suprarrenal	GA	GB	GC	GD
1=si	0,00	0,66	1,25	5,00
2=no	81,82	63,82	76,25	45,00
3=no consta	0,00	5,92	5,00	20,00
Márgenes quirúrgicos	GA	GB	GC	GD
1=si	0,00	0,66	0,00	0,00
2=no	81,82	68,42	81,25	70,00
3=no consta	0,00	1,32	1,25	0,00

Tabla 39. Porcentaje de distribución de los hallazgos anatomopatológicos en los grupos.

Las variables significativas de los hallazgos anatomopatológicos que se relacionan en los grupos son (tabla 40):

Variables significativas	p	Intervalo de confianza	R-squared	Intercept
Invasión de cápsula (2)	0,0003	95%	0,0690	3,929129
Invasión tejido adiposo perirrenal (2)	0,0077		0,0761	
Invasión linfáticos (2) y (3)	0,0259 0,0001		0,1272 0,2571	
Invasión suprarrenal (2)	0,0027		0,2773	
La invasión del pedículo vascular no resultó significativa p=0,6466				
Los márgenes quirúrgicos no han sido significativos p= 0,6806				

Tabla 40. Distribución de las variables significativas en cada grado de Fuhrman.

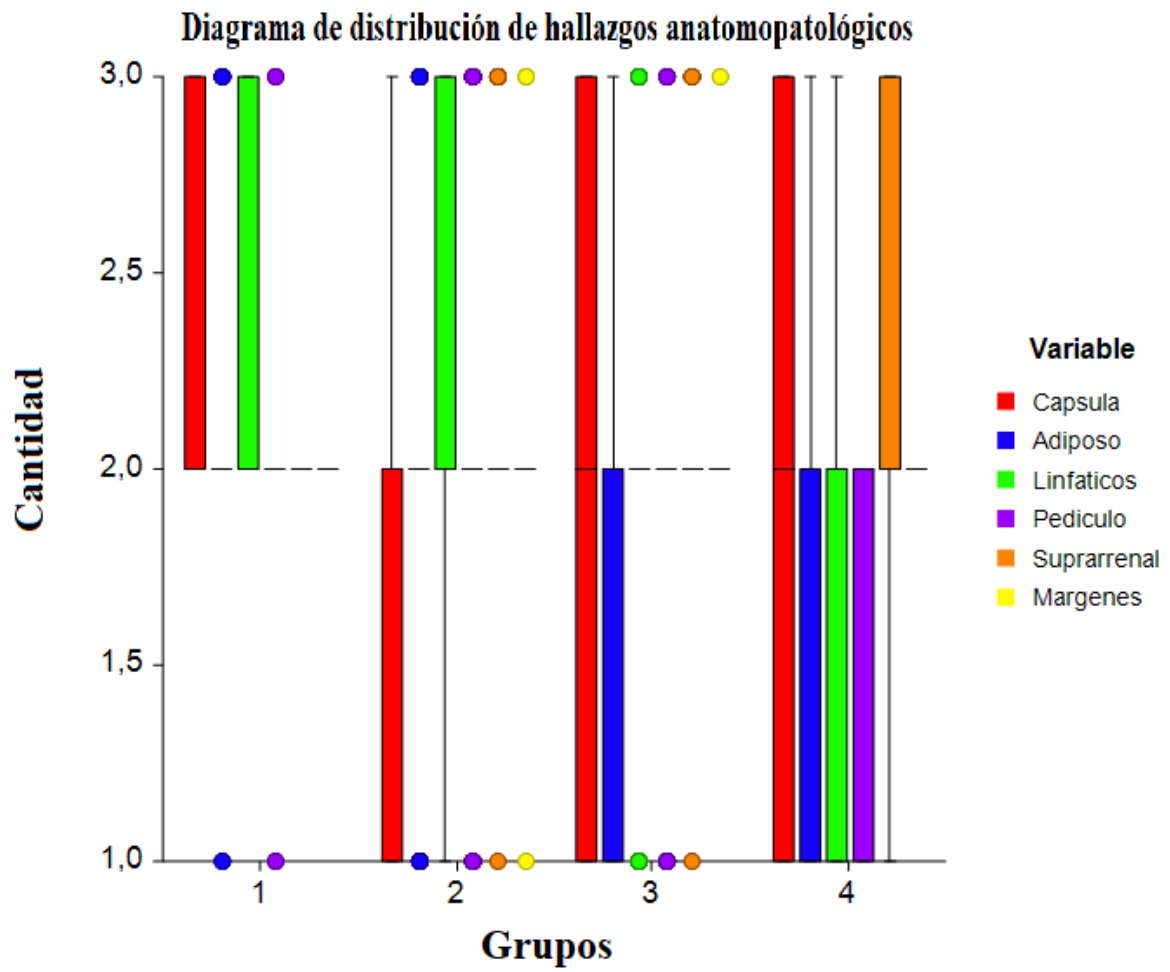


Figura 41. Distribucion de las variables significativas en los grupos.

17. Tiempo de supervivencia en la muestra general y grupos GA,GB,GC y GD.

La media del tiempo de supervivencia fue 56,35 meses , SD 45,18, mediana 44, rango 2-170 (figura 42).

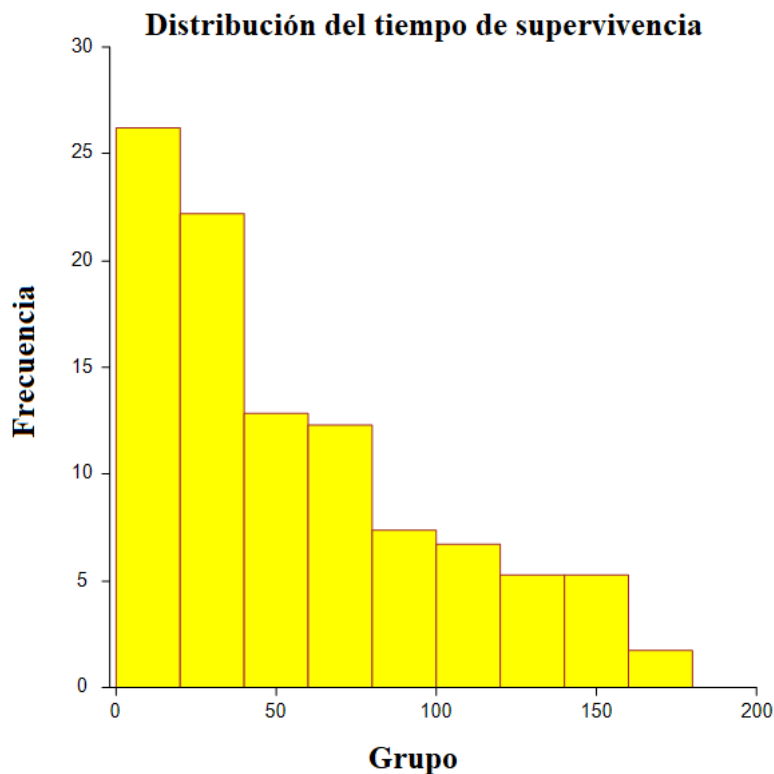


Figura 42. Distribución del tiempo de supervivencia en la muestra general.

La tabla 41 y las figuras 43 y 44 muestran el tiempo de supervivencia en los grupos. El tiempo de supervivencia en el grupo GD fue inferior ($p=0,0001$).

Grupo	Tiempo de supervivencia, media	Sd	Mediana	Rango
GA	56,72	32,31	64	8-120
GB	64,50	48,09	52,5	2-170
GC	54,76	42,46	39	2-146
GD	19	18,86	13	3-66

Tabla 41. Tiempo de supervivencia en GA, GB, GC y GD.

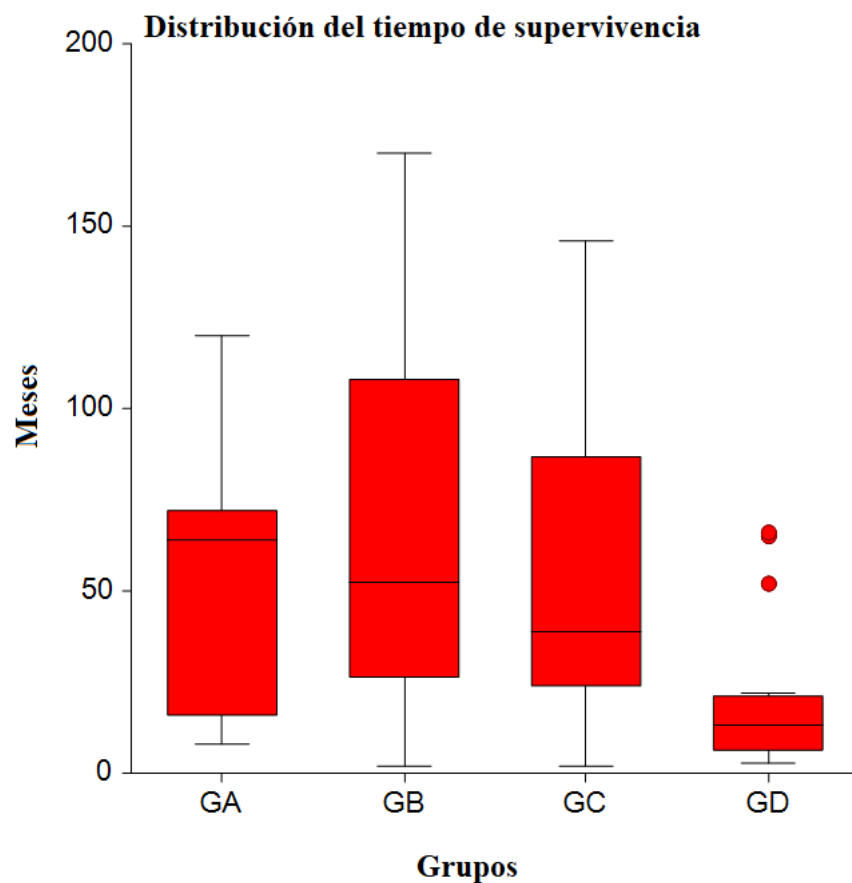


Figura 43. Distribución del tiempo de supervivencia.

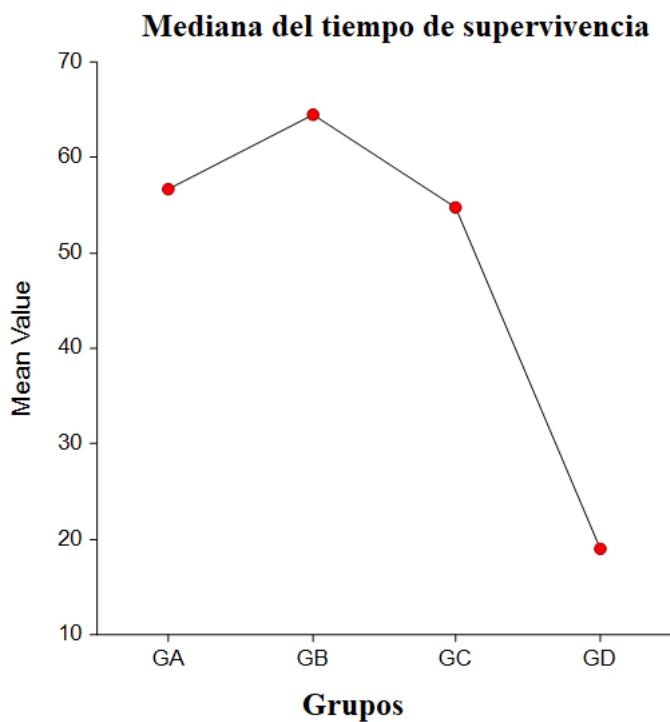


Figura 44. Media del tiempo de supervivencia.

18. Curvas de supervivencia en la muestra general.

La tabla 42 muestra la distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

Resumen de procesamiento de casos				
Grupo	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
A	44	8	36	81,8%
B	304	78	226	74,3%
C	159	72	87	54,7%
D	60	21	39	65,0%
Global	567	179	388	68,4%

Tabla 42. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

La tabla 43 muestra la mediana de la supervivencia en los diferentes grupos.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia				
Mediana				
Grupo	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
A
B
C	90,000	6,698	76,871	103,129
D	65,000	20,477	24,865	105,135
Global	136,000	12,446	111,605	160,395

Tabla 43. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

Interpretación: en el grado Fuhrman 3 el punto crítico de la supervivencia fueron 90 meses.

En el grado Fuhrman 4 el punto crítico de la supervivencia fueron 65 meses.

La tabla 44 muestra los percentiles de la supervivencia en los diferentes grupos.

Percentiles						
Grupo	25,0%		50,0%		75,0%	
	Estimación	Desv. Error	Estimación	Desv. Error	Estimación	Desv. Error
B					60,000	11,921
C	136,000	4,266	90,000	6,698	41,000	5,242
D	66,000	.	65,000	20,477	13,000	1,223
Global			136,000	12,446	53,000	5,543

Tabla 44. Percentiles de la supervivencia en los diferentes grupos.

En el mes 65 el 50% de la población presenta supervivencia en los grados Fuhrman, con una supervivencia global de 136 meses.

La tabla 45 muestra la prueba significativa de la tasa de supervivencia en los diferentes grupos.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	52,452	3	,0002
Breslow (Generalized Wilcoxon)	20,438	3	,000
Tarone-Ware	31,832	3	,0005

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupo.

Tabla 45: Significación de la supervivencia en los diferentes grupos.

La figura 45 muestra la distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

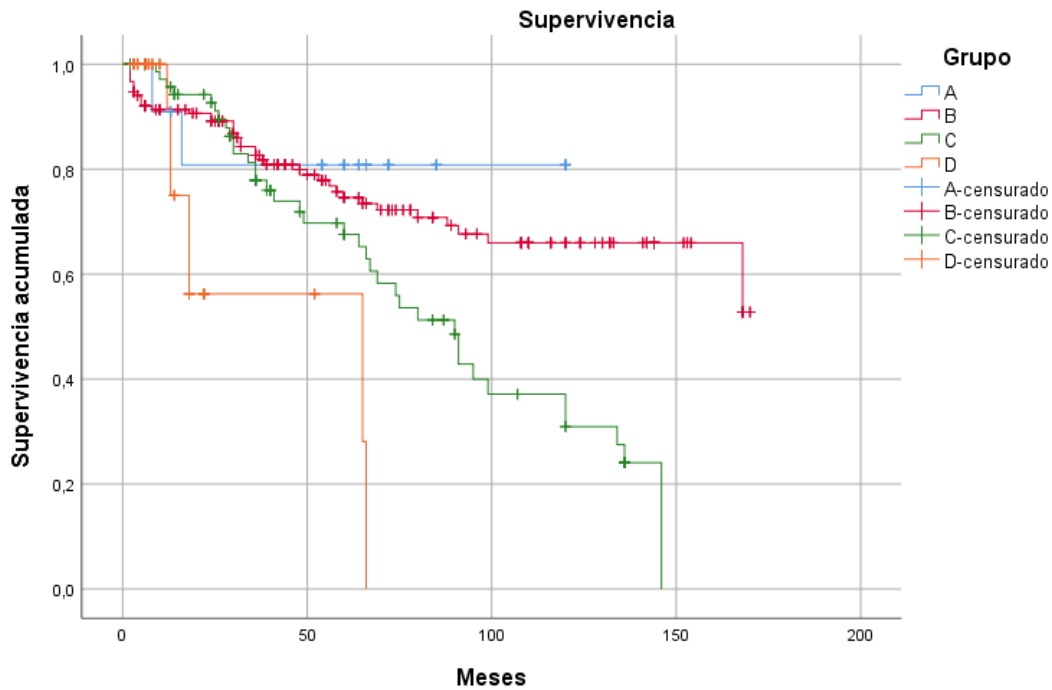


Figura 45. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

La figura 46 muestra la distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

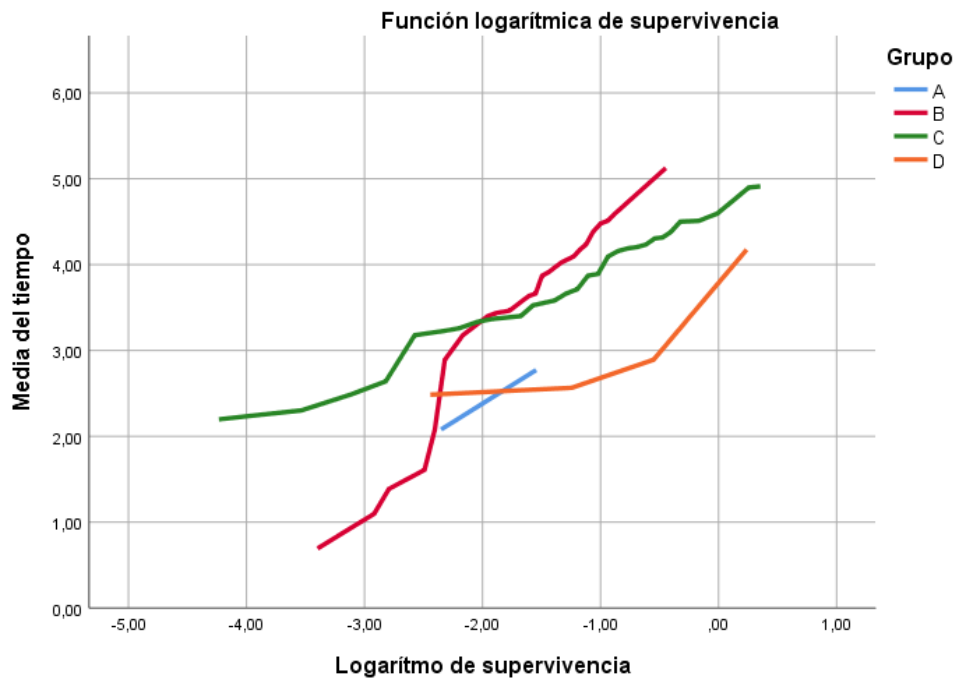


Figura 46. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

19.Relacion de los hallazgos anatomopatológicos y las características inmunohistoquímicas con la supervivencia

Las variables significativas que se relacionan con la supervivencia se muestran en la tabla 46:

Variables significativas	p	Intervalo de confianza	R-squared	Intercept
Fuhrman=3	0,00001	95%	0,0902	0,7268568
Fuhrman=4	0,0034		0,1163	
Estadiaje T4	0,0013		0,1329	
Vimentina positivo	0,0009		0,1373	
CD10 positivo	0,0277		0,1516	
Evolución oncológica (metástasis) =4	0,00001		0,2177	
Invasión de la cápsula=3	0,0091		0,2221	
Invasión Perirrenal=2	0,0052		0,2285	
Invasión linfático=2	0,0026		0,2572	
Invasión linfático=3	0,0283		0,2644	
Invasión Vascular=2	0,0290		0,2768	
Invasión Suprarrenal=3	0,0159		0,2971	

Tabla 46. Significación de la relación de las variables investigadas con la supervivencia.

Diagrama de la relación con la supervivencia de las variables anatomopatológicas e inmunohistoquímicas.

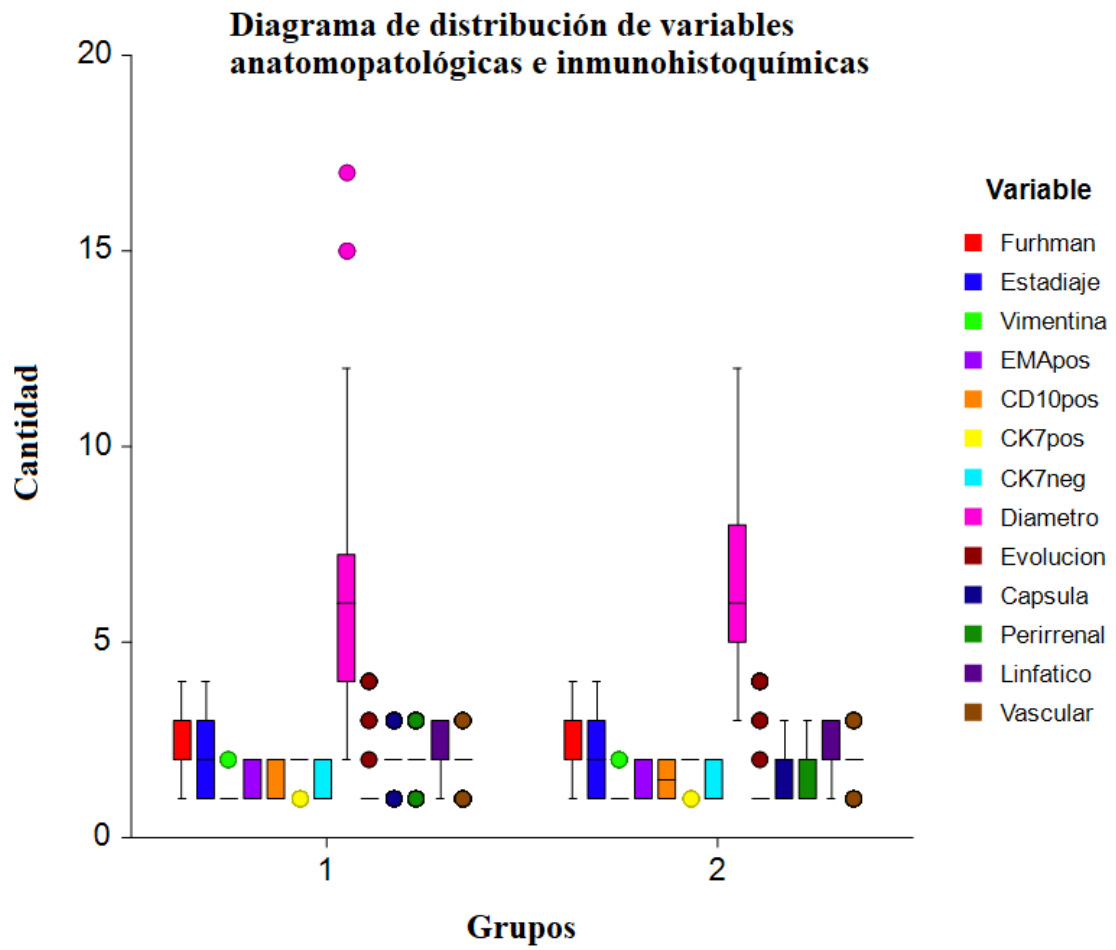


Figura 47. Distribución de las variables significativas en los grupos de supervivencia. Vivo=1 Muerto=2.

20.Relacion de las variables y la supervivencia

Las variables significativas que se relacionan el grupo general son (tabla 47):

Variables significativas	p
Diametro	0,8529
Edad	0,1009
IMC	0,5239
Sexo (hombres)	0,0952
ASA 2	0,8809
ASA 3	0,0014
Asintomático =2	0,7274
Dolor	0,0533
Masa	0,6794
Otros síntomas	0,0129
Fuhrman=2	0,1399
Fuhrman=3	0,0001
Fuhrman=4	0,1858
Estadiaje 2	0,7746
Estadiaje 3	0,0921
Estadiaje 4	0,0002
Vimentina positivo	0,0283
EMA negativa	0,1316
CD10 negativo	0,0861
CK7 positivo	0,2664
Evolución 2	0,0091
Evolución 3	0,6017

Evolución 4	0,0034
Complicaciones =2	0,5612
Invasión de la cápsula=2	0,1487
Invasión de la cápsula=3	0,0560
Invasión perirrenal=2	0,1364
Invasión perirrenal=3	0,4121
Invasión linfático=2	0,0226
Invasión linfático=3	0,0128
Invasión Vascular=2	0,0207
Invasión Suprarrenal=3	0,3647
Intervalo de confianza 95%	
Intercept 0,912043	

Tabla 47. Distribución de la significación de las variables en relación a la supervivencia.

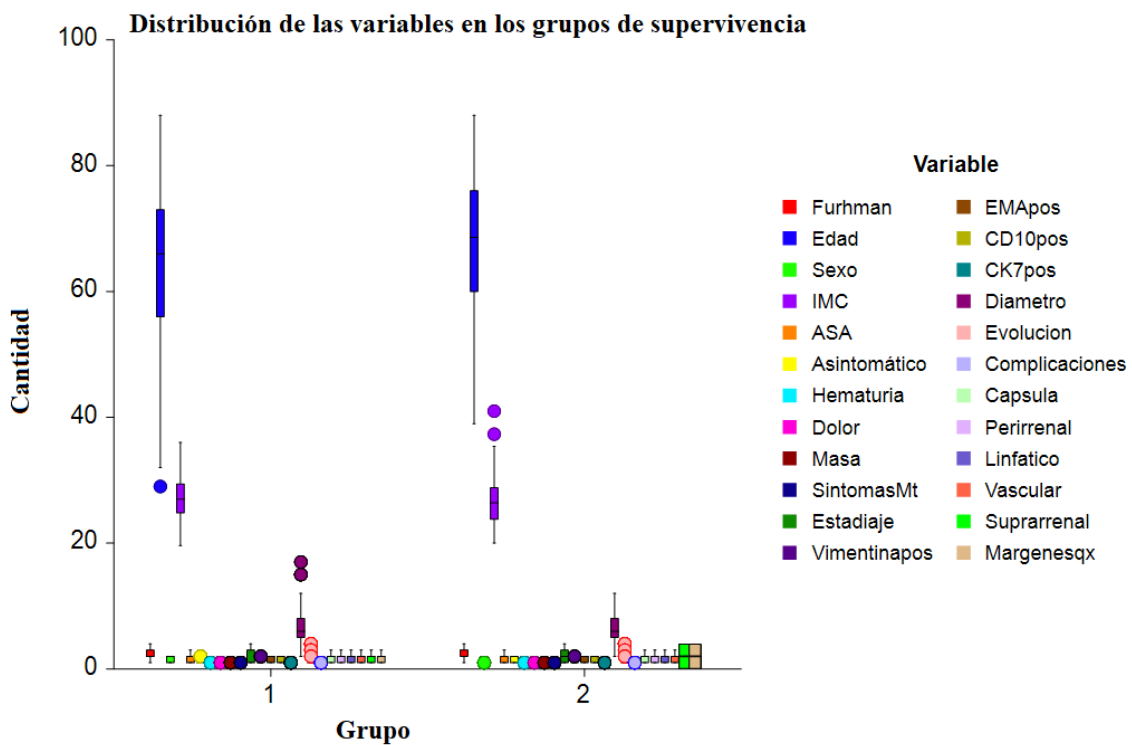


Figura 48. Distribución de las variables significativas en los grupos de supervivencia. Vivo: 1. Muerto: 2.

V. DISCUSIÓN

1.-La edad

La edad media de la muestra es de 64,78 años, con una mediana de 77 años con un rango entre 29 y 88 años. Estos datos corresponden con los reflejados en la literatura, que informan de que el CCR tiene su pico de incidencia de CCR entre la sexta y séptima década de edad (3).

En cuanto a la distribución de edad entre los grupos de estudio, encontramos que la edad fue significativamente inferior en el grupo GD (Fuhrman 4) con una media de edad 58,75 años, con un rango entre 36 y 77 años. Este aspecto ha sido ya estudiado en el pasado, tal como se refleja en el artículo de Sánchez-Ortiz, en el que concluyen que los pacientes jóvenes con CCR tienden a tener características histológicas más agresivas y una mayor tasa de incidencia de invasión de ganglios linfáticos que la cohorte de pacientes mayores (535).

En la mayor parte de las series publicadas, el CCR en pacientes jóvenes parece seguir una evolución clínica similar a la observada en pacientes ancianos, sin encontrar diferencias en la supervivencia libre de progresión entre jóvenes y ancianos (536).

En cambio en otras series publicadas, concluyen que una edad inferior a 55 años es un factor pronóstico independiente de supervivencia cáncer-específica y que los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad y, por tanto, menor supervivencia (537).

2.-El IMC

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), el IMC medio de la muestra es de 26,96 kg/m², con una mediana de 26,82 kg/m² con un rango entre 19,59 y 40,98 kg/m². Al igual que con la anterior variable estudiada, encontramos que los pacientes con el IMC inferior se encuentran en el grupo GD (Fuhrman 4) con un IMC medio de 24,47 kg/m².

En numerables estudios se ha relacionado un IMC elevado con un aumento de la complejidad quirúrgica, la morbilidad postoperatoria y la estancia hospitalaria (538-540).

La obesidad, además de ser un factor de riesgo para padecer CCR, juega un papel fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico provocando aumento de la

resistencia a la insulina, inflamación y angiogénesis entre otros factores, que podría tener una gran importancia en la carcinogénesis de CCR (541).

3.-Sexo

La distribución por sexo en nuestra muestra presenta un predominio de varones (73,42%) frente a mujeres (26,58%). Estos datos representan una proporción de más del doble de hombres que de mujeres. Estos datos corresponden con los hallados en la literatura, que describen una razón de 2,27-2,5 a 1. (86, 542).

En todos los grupos hay mayor proporción de hombres que de mujeres. El porcentaje de mujeres del 18,18% en GA, 30,92% en GB, 21,25% en GC y 25% en GD. El grupo con mayor proporción de mujeres es el GB (Fuhrman 2) en el que un 30,92% son mujeres. No obstante, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de sexos entre los grupos de estudio.

4.-Riesgo ASA

Con respecto al análisis del riesgo ASA encontramos que la gran mayoría de los pacientes presentan un ASA I (64,08%), seguido de ASA II (28,87%) y ASA III (7,04%), sin encontrar ningún paciente ASA IV. Estos hallazgos son debidos a que en la mayoría de los pacientes el diagnóstico es incidental y se trata de pacientes con muy buen estado de salud y, por lo tanto, ASA I.

En el análisis de nuestra muestra encontramos que existe una diferencia en la distribución de ASA en los diferentes grupos.

En el grupo GA (Fuhrman 1), la mayor parte de los pacientes (63,54%) son ASA I, seguido de 18,18% de ASA II y 18,18% de ASA III.

En el grupo GB (Fuhrman 2), también encontramos que la mayoría de los pacientes presentan ASA I (71,05%), de hecho es el grupo con mayor porcentaje de pacientes con ASA I. Debemos recordar que éste también era el grupo que tiene mayor proporción de mujeres. Además, también podemos destacar que es el grupo con mayor porcentaje de pacientes ASA III.

En el grupo GC (Fuhrman 3), la mitad de los pacientes (52,50%) son ASA I, seguido de 45% de ASA II y 2,5% de ASA III; pudiendo destacar que el grupo GC (Fuhrman 3) tiene mayor porcentaje de pacientes con ASA II en comparación con el resto de grupos.

En el grupo GD (Fuhrman 4), un 60% de los pacientes son ASA I, seguido de 30% de ASA II y 10% de ASA III. Debemos destacar que el grupo GD (Fuhrman 4) tiene pacientes con una edad inferior al resto de grupos y por ello es esperable que tenga una alta proporción de pacientes ASA I.

El riesgo ASA puede ser utilizado como factor pronóstico en pacientes con CCR. En el estudio de de Cássio Zequi, encontraron que la clasificación ASA tenía impacto en la supervivencia cáncer-específica y la supervivencia global ya que en su serie, una vez excluidos los pacientes con metástasis, la supervivencia cáncer-específica era menor en los grupos con mayor riesgo ASA (543).

5.-Días de ingreso y débito dle drenaje

Aunque sean dos variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico, que no están ligadas al pronóstico vital u oncológico por las características anatomopatológicas, hemos querido introducirlas en este análisis.

La media de los días de ingreso fue 7,98 días con una mediana de 7 días con un rango entre 2 y 50 días. Los días de ingreso fueron inferiores en el grupo GD (Fuhrman 4). Es curioso destacar este aspecto porque refleja que los días de ingreso no se han relacionado con la agresividad del tumor, sin embargo, el menor número de días de ingreso en este grupo puede ser debido a que eran pacientes más jóvenes y un riesgo ASA bajo.

En cuanto al débito del drenaje, media 224,80 cc, mediana 200c, rango 20 a 750 cc, siendo inferior débito del drenaje en el grupo GA (85,9cc).

6.-Diámetro del tumor

La media del diámetro del tumor fue 6,61 cm, con una mediana de 6cm, y un rango de 2 a 17cm.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución del diámetro del tumor en los grupos de estudio. Encontramos un diámetro del tumor significativamente inferior en GA, con un tamaño medio del tumor de 4,59 cm con un rango de 2 a 9 cm. En el resto de grupos encontramos una mediana de diámetro del tumor muy parecida, una dispersión mayor en GB (Furhman 2).

El diámetro tumoral tiene un papel fundamental en el diagnóstico y en la elección de la técnica quirúrgica a considerar en cada paciente. Por una parte, se trata de un parámetro que podemos obtener fácilmente con las pruebas de imagen convencional y que

utilizamos para la estadificación del tumor. Por otra parte, es de gran utilidad clínica para la indicación de cirugía preservadora de nefronas (338, 342).

En un artículo muy interesante de Delahunt y cols. defienden que la utilización del diámetro tumoral como variable continua es mejor modelo de predicción de la supervivencia. Además, concluye que hay que tener en cuenta otras variables ya que el tamaño del tumor tiene un valor relativo en cuanto a factor pronóstico de la enfermedad (348).

7.-Estadio tumoral

Al igual en la mayoría de las neoplasias malignas, la extensión tumoral guarda un papel fundamental en la evolución de la enfermedad. Valoramos en este apartado el estadio tumoral (TNM), teniendo en cuenta que en nuestra muestra se han excluido los N1 y M1, haremos hincapié en el valor de T.

Con respecto a la muestra general encontramos T1 en casi la mitad de los pacientes (49,47%), T2 en el 15,49%, T3 en un tercio de ellos (30,63%) y T4 en 4,4% de los pacientes de la muestra general.

Estos hallazgos corresponden con los hallados en la literatura, con series publicadas en las que la mitad de los pacientes son diagnosticados en estadio T1 y las dos terceras partes de los pacientes (60-70%) se encuadran en estadio T1 o T2 al diagnóstico (544).

Estos datos se deben a que gracias a el uso extendido de las pruebas de imagen se realiza un diagnóstico cada vez más precoz de los tumores renales, encontrándose éstos paulatinamente en estadios tumorales más tempranos (47).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución del estadio tumoral en los diferentes grupos, de manera que hay más T1 en GA (Fuhrman 1), T2 en GD (Fuhrman 4), T3 en GC (Fuhrman 3) y T4 en GD (Fuhrman 4).

Estos datos podrían ser explicados por los hallazgos encontrados en el trabajo de Huertos y cols, en el que concluyen que aquellos tumores con un grado nuclear más alto tienen una agresividad mayor y, por este motivo, afectan a estructuras vecinas, lo que explica un mayor estadio tumoral (545).

8.-Síntomas de inicio

En nuestra muestra un 70,85% de los pacientes debutaron de forma asintomática.

Tabla 48. Presentación de síntomas de inicio en la muestra general.

Síntomas de inicio	% de presentación en la muestra general
Asintomático	70,85%
Hematuria	9,55%
Dolor	6,03%
Masa palpable	6,87%
Otros (fiebre, malestar general, astenia, hipertensión arterial, etc)	6,7%

En nuestra muestra encontramos que los síntomas no se presentan frecuentemente como en la bibliografía revisada. En el capítulo de libro de Lorenzo se estima que la hematuria aparece en un 30-40% de los pacientes, en comparación con nuestra muestra en la que no alcanza el 10%. En dicha revisión también sugieren la aparición de masa palpable en un 15-25% de la muestra, mientras que en nuestra serie no alcanza un 7%. Además, en dicho capítulo también informa de existencia de dolor en un 25%, siendo en nuestra población de estudio alrededor del 6% (546).

Si hay diferencias en los síntomas de presentación o de consulta en los grupos:

El mayor porcentaje de pacientes asintomáticos se encuentra en el grupo GB, 77,22% de los Fuhrman 2 (GB) son asintomáticos.

La hematuria es más frecuente en el grupo GA, 18,18% de los pacientes con Fuhrman 1 tuvieron una forma de presentación con hematuria. El dolor también es más frecuente en el grupo GA (Fuhrman 1), 27,27% de estos pacientes presentaron dolor como motivo de consulta.

El síntoma de masa palpable es más frecuente en el grupo GB, 9,49% de los pacientes con Fuhrman 2 tuvieron masa palpable. La variable constituida por aparición de otros

síntomas menos frecuentes, definido como otros síntomas, también es más común en GB (8,23% de los pacientes con Fuhrman 2).

9.-Marcadores inmunohistoquímicos

El CCR de células renales tiene un perfil inmunohistoquímico característico, típicamente positivo para citoqueratinas de bajo peso molecular, EMA y vimentina, y negativo para CEA y citoqueratinas 7 y 20 (359, 385).

Tabla 49. Presentación de marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

Marcadores inmunohistoquímicos	% presentación en la muestra general
Vimentina+	39,64%
EMA+	19,35%
CD10+	17,83%
CK7+	6,96%
CK7-	16,23%

En la muestra general el marcador inmunohistoquímico más frecuentemente expresado es vimentina. Como refleja la literatura, aproximadamente el 80% de los CCR de células claras presentan este marcador (395).

El segundo marcador inmunohistoquímico más frecuente es EMA (antígeno de membrana epitelial) que se encuentra en la superficie de los epitelios, por ello también aparece en el epitelio del riñón sano (408).

Encontramos expresión de CD10 en casi un 18% de la muestra. Esto es debido a que CD10 se expresa fuerte y difusamente en CCR de células claras, y otros subtipos de CCR, lo que limita el uso de este marcador en el diagnóstico de estos tumores (402).

Observamos diferencias significativas en la presencia de estos marcadores inmunohistoquímicos entre los grupos de estudio.

En nuestra serie vimentina + fue más frecuente en GD, es decir, en el grupo con Fuhrman más agresivo (Fuhrman 4) existe un 65% de vimentina +. Esto se debe a que vimentina

se expresa fundamentalmente en las células fusiformes de alto grado de neoplasias epiteliales.

Vimentina un marcador que se ha asociado con el CCRcc, de utilidad limitada en este entorno, ya que muchas neoplasias epiteliales de células fusiformes de alto grado expresarán este antígeno, al igual que los tumores mesenquimales (400).

EMA+ fue más frecuente en GA, 45,83% de los Fuhrman 1 tuvieron EMA+. Es curioso, ya que la expresión de EMA se ha asociado con un grado tumoral más alto y un estadio tumoral más avanzado, así como mayor progresión en el subtipo de CCRcc. (408).

CD10+ fue más frecuente en GC (Fuhrman 3) con un 33,18% de los Fuhrman 3 presentando CD10+. Es curioso mencionar que tanto CK7+ como CK7- fue más frecuente en el grupo de Fuhrman 2, 8,98% y 21,45% respectivamente.

10.-Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general

En nuestra muestra general un 14,08% de los pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico, mientras que la gran mayoría (85,92%) no las presentaron.

Encontramos que si hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estas complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico en los grupos de manera que hubo más complicaciones en GA (Fuhrman 1), donde un 38,64% de los pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesitó analgesia específica para esta complicación.

El grupo que presentó menor número de complicaciones fue GB (Fuhrman 2), en el cual el 91,12% de los pacientes no presentaron ninguna complicación relacionada con el procedimiento quirúrgico.

Es curioso destacar que la agresividad del tumor no se ha relacionado con las variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico como los días de ingreso hospitalario, el débito del drenaje, las complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y la necesidad de tratamiento analgésico.

11.-Evolución oncológica

Inicialmente debemos tener en cuenta que éste es un estudio retrospectivo con un tiempo de seguimiento mínimo de 3 años.

En nuestra revisión la evolución oncológica fue clasificada en cuatro categorías: No hay recidiva ni metástasis, recidiva local, metástasis óseas, metástasis no óseas (hepáticas, pulmonares y retroperitoneales).

Tabla 50. Evolución oncológica en la muestra general.

Evolución oncológica	% presentación en la muestra general
No recidiva ni metástasis	89,26%
Recidiva local	2,29%
Metástasis óseas	1,76%
Metástasis no óseas (hepáticas, pulmonares y retroperitoneales)	6,69%

Estos datos de porcentaje de recurrencia tras nefrectomía corresponden con los hallados en la literatura, en los que se explica que puede existir una tasa de recurrencia o metástasis hasta en un 10% de los casos (547).

Encontramos diferencias significativas en la evolución oncológica entre los grupos, encontrando que hay mayor porcentaje de pacientes sin evidencia de recidiva ni metástasis en el grupo GC (Fuhrman 3), en el que el 92,5% de los pacientes están libres de recaída.

Es muy interesante destacar que se encontró el mayor porcentaje de recidivas locales en el grupo GA, en el que el 9,09% tiene recidiva local. Es curioso destacar este aspecto, ya que el factor histológico que más aumenta el riesgo de recidiva local es el grado histológico de Fuhrman, por lo tanto, deberíamos encontrar mayor tasa de recidiva local en los grupos con Fuhrman más agresivos. No obstante, podemos destacar que el segundo grupo con mayor porcentaje de pacientes que presentan recidiva local es el grupo GD (Fuhrman 4) con un 5% de los pacientes presentando recidiva local (548).

El grupo con mayor porcentaje de pacientes con metástasis óseas fue el grupo GC (Fuhrman 3), con un 3,75% de pacientes con metástasis de este tipo. El grupo en el que se presentó mayor número de pacientes con metástasis no óseas fue el grupo GD (Fuhrman 4), con un 10% de pacientes presentando este tipo de metástasis.

Estos son los resultados esperables, dado a que a mayor grado de Fuhrman mayor agresividad del tumor y mayor capacidad para desarrollar metástasis en la evolución de la enfermedad. Así lo refleja el trabajo de Rodríguez y cols, en el que se identifican los factores pronósticos más importantes en el cáncer renal localizado y locamente avanzado. En su estudio concluyen que es estadio tumoral y el grado de Fuhrman son los factores pronósticos más fuertes, teniendo la presencia de tumor palpable, dolor o pérdida de peso también una significancia estadística (549).

12.-Diagnósticos secundarios

Diagnósticos secundarios	% presentación en la muestra general
HTA	52,74%
Diabetes mellitus	18,14%
Dislipemia	11,81%
Obesidad mórbida	2,95%
HBP	6,33%
Ansiedad	1,69%
Depresión	6,33%

Tabla 51. Diagnósticos secundarios en la muestra general

Es importante destacar en este apartado que los diagnósticos secundarios que poseen los pacientes pueden haber sido a su vez factores de riesgo para padecer CCR. Tal como es conocido en la literatura, la hipertensión, la obesidad y el tabaquismo son los factores de

riesgo más clásicamente relacionados con el CCR. En los últimos tiempos, se ha formulado la hipótesis de que varios mecanismos (HTA, dislipemia, diabetes) podrían influir en el desarrollo de CCR en los pacientes obesos. Estos mecanismos potenciarían la hipoxia tisular crónica, la resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia compensadora, el entorno endocrino alterado y producción de adipocinas, la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad, la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo; jugando un importante papel en la carcinogénesis de CCR. (550).

Por otra parte, no hay diferencias significativas de los diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de investigación ($p=0,1359$).

13.-Antecedentes quirúrgicos

En la muestra general un 57,14% de los pacientes tienen antecedentes de cirugía abdominal (más frecuente colecistectomía) y un 42,86% de cirugía pélvica (más frecuente apendicectomía, también se incluyó hernioplastias inguinales).

Se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio, presentando el grupo GA (Fuhrman 1) un 100% de pacientes con antecedentes de cirugía pélvica y el grupo GC con un 68,75% de pacientes con cirugía abdominal; sin embargo, estos hallazgos no tienen ninguna relevancia clínica para nuestra discusión.

14.-Tratamientos concomitantes

No observamos diferencias en la distribución de tratamientos concomitantes entre los grupos de estudio ($p=0,3666$), como se podría predecir al no encontrarse diferencias en los diagnósticos secundarios entre los grupos.

15.-Relación de los hallazgos anatomopatológicos

Se reflejan los hallazgos anatomopatológicos de la muestra general en la siguiente tabla:

Hallazgos anatomopatológicos	% presentación en la muestra general
Invasión de cápsula	19,89%
Invasión de tejido adiposo perirrenal	17,95%
Invasión linfática	6,16%
Invasión pedículo vascular	10,91%
Invasión suprarrenal	1,23%
Márgenes quirúrgicos positivos	0,35%

Tabla 52. Presentación de hallazgos anatomopatológicos en la muestra general.

Cuando realizamos el análisis multivariante de los hallazgos anatomopatológicos en los diferentes grupos de estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en la variable de invasión de la cápsula renal (p valor= 0,0003) encontrando menor porcentaje de invasión de la cápsula renal en el grupo GA (Fuhrman 1), sin ningún paciente con afectación de la cápsula renal, y mayor porcentaje de invasión capsular en el grupo GB (Fuhrman 2), con 19,08% de pacientes con dicho hallazgo anatomopatológico; siendo el porcentaje de invasión capsular similar en GC y GD, con 25% de afectación capsular en ambos grupos.

Estos datos confirman lo relatado en la bibliografía, el grado de Fuhrman es el factor anatomopatológico que más importantemente influye en el estadio tumoral y, por tanto, en la evolución oncológica de la enfermedad (123).

En cuanto a la invasión de tejido adiposo perirrenal, dentro de lo cual también se incluye la invasión de la grasa del seno renal, también se han encontrado diferencias significativas entre los grupos, siendo este tipo de invasión más frecuentemente en el grupo GC

(Fuhrman 3) y el grupo GD (Fuhrman 4), 23,75% y 40% respectivamente, con importancia significativa (p valor= 0,0077).

A la hora de analizar la invasión linfática debemos tener en cuenta que se han excluido los pacientes c N1. En el análisis multivariante, se encuentran diferencias significativas entre los grupos de estudio encontrando menor porcentaje de invasión linfática en los grupos GA y GB, con una tasa de invasión linfática de 0 y 0,66% respectivamente, en comparación con GD, con 25% de afectación linfática; sin tener significación en el grupo GC que tiene un 11,25% de afectación linfática.

Con respecto a la invasión suprarrenal, es curioso que en el análisis multivariante es significativo el menor porcentaje de pacientes con glándula suprarrenal no afecta en el grupo GD (Fuhrman 4), sin embargo, podemos observar que el grupo con mayor porcentaje de invasión suprarrenal es el grupo GD, lo que es esperable por su mayor agresividad.

No se han encontrado diferencias significativas al analizar las variables de invasión del pedículo vascular ni en la afectación de márgenes quirúrgicos.

16.-Tiempo de supervivencia en la muestra general y grupos GA, GB, GC y GD

La mediana de supervivencia en la muestra general fue de 56,35 meses, con una mediana de 44 meses, con un rango de 2 a 170 meses.

El grupo D (Fuhrman 4) tiene menor tiempo de supervivencia con una media de supervivencia de 19 meses con un rango de 3 a 66 meses, en comparación con los otros grupos que tienen una media de supervivencia superior y similar entre los grupos.

Estos son los datos esperables dado que en el grupo con tumores con mayor grado nuclear es previsible tener agresividad tumoral y por ello mayor mortalidad, datos que se corroboran en el siguiente apartado.

17.-Curvas de supervivencia

Al analizar la tasa de supervivencia encontramos, como es esperable, mayor mortalidad en el grupo GC y GD con un porcentaje de pacientes fallecidos de 45,3% y 35% respectivamente. En comparación con los grupos GA y GB con una tasa de mortalidad baja, de 18,2% y 25,7% respectivamente.

En el grupo GA y GB no se alcanza la mediana de tiempo de supervivencia. Para el grupo GC (Fuhrman 3) la mediana de tiempo de supervivencia es de 90 meses mientras es de 65 meses para el grupo con Fuhrman más agresivo (GD).

Si tenemos en cuenta el percentil 50% de la población, el límite inferior de supervivencia es de 66 meses y un límite superior de 136 meses.

En cuanto a la comparación de las curvas de supervivencia encontramos diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los grupos de estudio analizado con el test Log Rank (p valor=0,0002), siendo mayor la mortalidad en el grupo con Fuhrman más agresivo (GD) como era esperable.

18.-Relación de los hallazgos anatomopatológicos y las características inmunohistoquímicas con la supervivencia

En el análisis multivariante encontramos que existe una asociación entre la presencia de Fuhrman 3, Fuhrman 4, estadio tumoral 4 (T4) y mayor mortalidad; hallazgos esperables debido a que son los hallazgos anatomopatológicos con mayor agresividad los que deben relacionarse con mayor tasa de mortalidad.

En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, encontramos asociación significativa entre vimentina + con mayor supervivencia.

En lo referente a la evolución oncológica, como era previsible, se relacionó el desarrollo de metástasis con mayor mortalidad.

Si analizamos los hallazgos anatomopatológicos, es importante destacar que se relacionó significativamente la falta de invasión linfática y de invasión vascular con mayor supervivencia.

VI.-CONCLUSIONES

1.-El carcinoma renal de células claras afecta más a los varones, sobre todo Fuhrman I (73.42%). En Fuhrman II se encuentra hasta un 30.92% de mujeres. Los tumores renales más agresivos Fuhrman IV afectan a personas más jóvenes.

2.-El estado de salud general medido con el riesgo ASA se relaciona con la distribución del grado de Fuhrman. El carcinoma renal de células claras afecta más a personas más sanas: 64.08% son ASA I, 28.87% ASA II y 7.04% ASA III. Fuhrman II es el grupo donde hay mayor porcentaje de pacientes con ASA I (71.05%) y también mayor número de pacientes con ASA III (55% de los ASA III pertenecen a GB). El grupo con mayor porcentaje de ASA II es GC (Fuhrman III) con 45% de pacientes con ASA II. No hay diferencias específicas en los diagnósticos secundarios entre los distintos grados de Fuhrman.

3.-En nuestro medio es más frecuente el diagnóstico incidental del carcinoma renal de células claras. Los pacientes acuden por un motivo de consulta no específico directo hasta en un 70.85% de casos.

4.-El estadio menos avanzado (T1) se relaciona directamente con el grado Fuhrman menos agresivo (Fuhrman 1), y el estadio más avanzado (T4) se relaciona directamente con el grado Fuhrman más agresivo (Fuhrman 4). La cápsula renal está menos invadida en Fuhrman I y más en Fuhrman II. La grasa perirrenal está más afectada en Fuhrman III y IV. Fuhrman I y II se relacionan con N0, mientras que Fuhrman IV lo hace con N1 patológico.

5.-En la muestra general el marcador inmunohistoquímico más frecuente es la Vimentina positiva (39.64%) y el menos frecuente el CK7 positivo (6.96%). Hay diferencia en los marcadores según el Fuhrman: la Vimentina positiva es más frecuente en Fuhrman IV (65.00%), el EMA positivo es más frecuente en Fuhrman I (45.83%), el CD 10 positivo es más frecuente en Fuhrman III (33.18%), el CK7 positivo es más frecuente en Fuhrman II (8.98%) y el CK7 negativo es más frecuente en Fuhrman II (21.45%).

6.-La no progresión después de la nefrectomía se alcanza en el 89.26% de casos. En 2.29% ocurre recidiva local, 1.76% desarrollan metástasis óseas y 6.69% metástasis no óseas. La evolución oncológica sí se relaciona con el grado de Fuhrman: se encuentra más no progresión en los Fuhrman III (92.50%), los Fuhrman I presentan más recidiva local (9.09%), los Fuhrman II tienen más metástasis óseas (3.75%) y los Fuhrman IV más metástasis no óseas (10.00%).

7.-La mortalidad general cáncer específica es de 31.60%. Se relaciona directamente con el grado: la mortalidad cáncer específica en Fuhrman I es del 18.20%, en Fuhrman II es del 25.70%, en Fuhrman III es del 45.30%, en Fuhrman IV es del 65.00%. El límite inferior de supervivencia en el 50% de los pacientes nefrectomizados por cáncer renal de células claras son 65 meses y el límite superior del tiempo de supervivencia en este grupo son 136 meses.

8.-Existe relación significativa con la mortalidad cáncer específica del grado Fuhrman III y IV, el estadio T4, Vimentina positiva, el CD 10 positivo, aparición de metástasis, invasión de grasa perirrenal, ganglios linfáticos y vascular.

VII. ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

2SC: S-(2-succino)-cisteina

34betaE12: Antibodies against high molecular weight cytokeratin

5-FU: 5-Fluorouracilo

ABC: Arterial based complexity

ADN/DNA: Ácido desoxirribonucleico

AE1/AE3: Citoqueratina antihumana monoclonal de ratón

AINES: Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

AMACR: α -Metilacil coenzima A racemasa

APFIEQ-CyL: Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León

ARA 2: Antagonistas de los receptores de la angiotensina 2

ARID1A: AT-Rich Interaction Domain 1A

ASA: American Society of Anesthesiologists

ATGC: Atlas del Genoma del Cancer

AXL: Protooncogén

BAF180: Activador de transcripción asociado a factor 180

BAP-1: Gen que codifica la proteína 1 asociada a BRCA1 (gen supresor de tumores humano)

BHD: Gen Birt-Hogg-Dube

CAIX: Carboanhidrasa IX

CAM 5.2: Anti-citoqueratina de anticuerpo monoclonal de ratón

CCR: Carcinoma células renales

CCRcc: CCR de células claras

CCRcr: CCR cromóforo

CCRM: CCR metastásico

CCRp: CCR papilar

CD10: Antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda

CD57: Antígeno relacionado con la actividad enzimática del gen B3GAT1

CD82: Proteína humana codificada por el gen CD82 (gen supresor de metástasis)

CD117: Glucoproteína transmembrana que forma parte de receptor celular c-kit

CD227 : Mucina MUC1

CDK4: Quinasa dependiente de ciclina 4

CDKN2A: Inhibidor 2^a de quinasa dependiente de ciclina

CIMP: Fenotipo metilador de isla CpG (región de ADN que conforman un 40% de promotores de los genes de mamíferos)

CK7: Citoqueratina 7

CK18: Citoqueratina 18

CK19: Citoqueratina 19

CK20: Citoqueratina 20

cN1: Afectación de ganglios linfáticos en estadio clínico

cN+: Afectación de ganglios linfáticos en estadio clínico

CTLA-4: Antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos

DICER1: Ribonucleasa miembro de la familia de las ARANasa III

EAU: Asociación Europea de Urología

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EEUU: Estados Unidos de América

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EMA: Antígeno de membrana epitelial

EML4: Gen que codifica la proteína 4 asociada a los microtúbulos de equinodermo

FATA3: Gen que codifica la proteína acil-hidrolasa

FGRF (1,2,3,4): Receptores del factor de crecimiento de fibroblastos

FH : Gen de fumarato hidratasa (gen supresor tumoral)

FISH: Hibridación fluorescente in situ

FLCN: Folliculin gene

H2AX: Histone family member X

HIF: Factor inductor de hipoxia

hKim-1: Human Kidney injury molecule-1

HMB45: Anticuerpo monoclonal que reacciona contra un antígeno presente en tumores melanocíticos

HOOK1: Hook Microtubule Tethering Protein

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza
IDMC: Comisión Independiente de Monitoreo de Datos
IFN: Interferón
IFN- α : Interferón alfa
IL-2: Interleucina-2
IMC: Índice de masa corporal
IMDC: International Metastatic Renal Cancer Database Consortium
INI-1: Miembro del complejo de remodelación de la cromatina SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non Fermentable)
ISUP: International Society of Urological Pathology
ITT: Intención de tratar
IUCC: International Union Against Cancer
Ki67: Factor de proliferación celular
KIT: Receptor para factor de células madre
LDH: Lactatodeshidrogenasa
MART-1: Melanoma antigen recognized by T cells
MDM2: Murine doble minute 2
Melan-A: Melanoma antigen recognized by T cells
MEST: Tumores mixtos epiteliales y estromales
MET protooncogén: Hepatocyte growth factor receptor
MiTF/TFE: Microphthalmia-associated transcription factor/Transcription Factor binding to IGHM Enhancer
MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTOR: Mammalian Target of Rapamycin
MUC1: Mucina de superficie celular de tejidos epiteliales.
NE: Nivel de evidencia
NOTES: Natural orifice transluminal endoscopic surgery
NRF2-ARE: Nuclear Erythroid 2-related factor 2/Antioxidant response element
OMS: Organización Mundial de la Salud
p53 (TP53): Proteína supresora de tumores, también llamado el “guardian del genoma”
p63 4A4: Mouse monoclonal p63 antibody [4A4]
PAX2: Paired box gene-2 protein
PAX8: Paired box gene-8 protein

PBRM1: Polibromo-1

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PD-1: Anticuerpo monoclonal contra la muerte programada

PD-1L: Ligando de anticuerpo monoclonal contra la muerte programada

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones

phosS6: Phosphorylated Ribosomal Protein S6

phosAKT: Phosphorylated AKT

PI3K/AKT/MTOR: Vía de señalización intracelular importante para regular el ciclo celular

PS: Performance status

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

Ras p21: Protein activator 1 or RasGAP (Ras GTPase activating protein)

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RET protooncogene: Codifica un receptor tirosina quinasa para los miembros de la familia del factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales de las moléculas de señalización extracelular.

RMN: Resonancia magnética nuclear

RT: Radioterapia

S100 (A, P): Familia de proteínas de bajo peso molecular

SCE: Supervivencia cancer-específica

SDH (B, C, D): Succinate dehydrogenase complex

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SETD2: SET Domain Containing 2, Histone Lysine Methyltransferase

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SMARCA4: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4

SNC: Sistema nervioso central

SSING: Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma

STRN: Striatin protein

STRS: Radiocirugía estereotáctica

SWI/SNF: SWItch/Sucrose Non Fermentable

TC: Tomografía computerizada

TCCR: T-cell cytokine receptor
TFE3: Transcription Factor binding to IGHM Enhancer 3
TFEB: Transcription Factor binding to IGHM Enhancer B
TFG: Tasa de filtrado glomerular
TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa
TKIs: Inhibidores de la tirosin quinasa.
TNM: Tumor Node Metastases
TPM3: Tropomyosin 3
TRUCUT: Punción con aguja gruesa
TSC (1, 2): Tuberous Sclerosis Complex
TTF-1: Thyroid Transcription Factor-1
UCLA: Universidad de California, los Ángeles
UISS: University of California Integrated Staging System
VCL: Vinculin cytoskeletal protein
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
VHL: Von Hippel-Lindau
WHO: World Health Organization
WT1: Wilms' Tumor 1 protein

ANEXO 2

Leyenda de pie de figuras

Figura 1. TC toracoabdominopélvico en paciente con gran masa renal derecha con extensión a vena renal derecha y vena cava inferior. Archivo del Doctor Juan Moreno.

Figura 2. Clasificación Bosniak.

Figura 3. Evaluación del performance status.

Figura 4. Nomograma MSKCC para CCR localizado.

Figura 5. Nomograma UISS.

Figura 6. Nomograma SSING.

Figura 7. Nomogramas en CCR localizado y CCR metastásico.

Figura 8. Clasificación del riesgo de los pacientes con CCR según el documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales.

Figura 9. Pauta y frecuencia del seguimiento de los pacientes con CCR según el documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales.

Figura 10. Clasificación de Robson.

Figura 11. Clasificación TNM.

Figura 12. R.E.N.A.L. Nephrometry Scoring System.

Figura 13. Clasificación del grado ISUP.

Figura 14. Clasificación WHO.

Figura 15. Escalera analgésica de la OMS modificada.

Figura 16. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 17. Distribución de la edad.

Figura 18. Media de la edad.

Figura 19. Distribución de la IMC en la muestra general.

Figura 20. Distribución de la IMC.

Figura 21. Media de la IMC.

Figura 22. Distribución del sexo en la muestra general.

Figura 23. Distribución del ASA en la muestra general.

Figura 24. Distribución de los días de ingreso en la muestra general.

Figura 25. Distribución de los días de ingreso.

Figura 26. Media de los días de ingreso.

Figura 27. Distribución del gasto del drenaje en cc en la muestra general.

Figura 28. Distribución del gasto del drenaje.

Figura 29. Media del gasto del drenaje.

Figura 30. Distribución del diámetro del tumor (cm) en la muestra general.

Figura 31. Distribución del diámetro del tumor.

Figura 32. Media del diámetro del tumor.

Figura 33. Distribución del estadio tumoral en la muestra general.

Figura 34. Distribución de síntomas de inicio en la muestra general.

Figura 35. Distribución de marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

Figura 36. Distribución de Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en la muestra general.

Figura 37. Distribución de la evolución oncológica en la muestra general.

Figura 38. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Figura 39. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Figura 40. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

Figura 41. Distribución de las variables significativas en los grupos.

Figura 42. Distribución del tiempo de supervivencia en la muestra general.

Figura 43. Distribución del tiempo de supervivencia.

Figura 44. Media del tiempo de supervivencia.

Figura 45. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

Figura 46. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

Figura 47. Distribución de las variables significativas en los grupos de supervivencia.

Figura 48. Distribución de las variables significativas en los grupos de supervivencia.

ANEXO 3

Leyenda de pie de tablas

- Tabla 1. Clasificación TNM del carcinoma de células renales.
- Tabla 2. Codificación de antecedentes patológicos, diagnósticos secundarios médicos, quirúrgicos, tratamientos concomitantes y hábitos tóxicos.
- Tabla 3. Edad en GA, GB, GC y GD.
- Tabla 4. IMC en GA, GB, GC y GD.
- Tabla 5. Distribución del sexo en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 6. Comparación del sexo en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 7. Porcentaje de distribución del sexo en la muestra general.
- Tabla 8. Distribución del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 9. Comparación del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 10. Porcentaje de distribución del ASA en la muestra general.
- Tabla 11. Días de ingreso en GA, GB, GC y GD.
- Tabla 12. Gasto del drenaje en GA, GB, GC y GD.
- Tabla 13. Diámetro del tumor en GA, GB, GC y GD.
- Tabla 14. Distribución del estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 15. Comparación del estadio tumoral en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 16. Porcentaje de distribución del estadio tumoral en la muestra general.
- Tabla 17. Distribución de síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 18. Comparación de síntomas de inicio en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 19. Porcentaje de distribución de síntomas de inicio en la muestra general.
- Tabla 20. Distribución de marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 21. Comparación de marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes grupos de la muestra general.
- Tabla 22. Porcentaje de distribución de marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.
- Tabla 23. Distribución de complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 24. Comparación del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 25. Porcentaje de distribución del Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico y necesidad de tratamiento analgésico en la muestra general.

Tabla 26. Distribución de la evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 27. Comparación del evolución oncológica en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 28. Porcentaje de distribución del evolución oncológica en la muestra general.

Tabla 29. Distribución de los diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 30. Comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 31. Porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Tabla 32. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 33. Comparación de Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 34. Porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Tabla 35. Distribución de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 36. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 37. Porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

Tabla 38. Distribución de los hallazgos anatomopatológicos en los grupos.

Tabla 39. Porcentaje de distribución de los hallazgos anatomopatológicos en los grupos.

Tabla 40. Distribución de las variables significativas en cada grado de Fuhrman.

Tabla 41. Tiempo de supervivencia en GA, GB, GC y GD.

Tabla 42. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

Tabla 43. Distribución de la supervivencia en los diferentes grupos.

Tabla 44. Percentiles de la supervivencia en los diferentes grupos.

Tabla 45: Significación de la supervivencia en los diferentes grupos.

Tabla 46. Significación de la relación de las variables investigadas con la supervivencia.

Tabla 47. Distribución de la significación de las variables en relación a la supervivencia.

Tabla 48. Presentación de síntomas de inicio en la muestra general.

Tabla 49. Presentación de marcadores inmunohistoquímicos en la muestra general.

Tabla 50. Evolución oncológica en la muestra general.

Tabla 51. Diagnósticos secundarios en la muestra general

Tabla 52. Presentación de hallazgos anatomopatológicos en la muestra general

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013*. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30.
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2004;93(2):88-96.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2017;19(7):799-825.
5. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU international*. 2008;101(8):949-58.
6. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *European urology*. 2008;54(1):133-42.
7. Suh JH, Oak T, Ro JY, Truong LD, Ayala AG, Shen SS. Clinicopathologic features of renal cell carcinoma in young adults: a comparison study with renal cell carcinoma in older patients. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2009;2(5):489.
8. Tripathi RT, Heilbrun LK, Jain V, Vaishampayan UN. Racial disparity in outcomes of a clinical trial population with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2006;68(2):296-301.
9. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Duclos A, Arjane P, et al. Race affects access to nephrectomy but not survival in renal cell carcinoma. *BJU international*. 2009;103(7):889-93.
10. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *International journal of cancer*. 2015;137(1):238-42.
11. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *European urology*. 2016;70(3):458-66.
12. Thun M, Jemal A, Desantis C, Blackard B, Ward E. An overview of the cancer burden for primary care physicians. *Prim Care*. 2009;36(3):439-54.
13. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. Reply to Wentao Liu, Xiaokun Zhao, Zhaohui Zhong's Letter to the Editor re: Marcus G. Cumberbatch, Matteo Rota, James W.F. Catto, Carlo La Vecchia. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016;70:458-66. *European urology*. 2016;70(4):e106-e7.
14. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*. 2008;14(5):288-301.
15. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005;114(1):101-8.

16. Zhu Y, Horikawa Y, Yang H, Wood CG, Habuchi T, Wu X. BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2416-21.
17. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *British journal of cancer*. 2001;85(7):984-90.
18. Reeve BB, Stover AM, Jensen RE, Chen RC, Taylor KL, Clauser SB, et al. Impact of diagnosis and treatment of clinically localized prostate cancer on health-related quality of life for older Americans: a population-based study. *Cancer*. 2012;118(22):5679-87.
19. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert review of anticancer therapy*. 2009;9(7):975-87.
20. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*. 2007;335(7630):1134.
21. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9612):569-78.
22. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9455):217-23.
23. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):615-21.
24. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *American journal of epidemiology*. 2008;167(4):438-46.
25. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(3):801-7.
26. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):431-7.
27. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2172-81.
28. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(5):381-93.
29. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9416):1231-4.
30. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):566-74.
31. Grubb RL, 3rd, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *The Journal of urology*. 2007;177(6):2074-9; discussion 9-80.

32. Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(4):245-63.
33. Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD, Sudarshan S, Choyke PL, Linehan WM, et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *The Journal of urology*. 2008;179(1):67-70.
34. Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *The Urologic clinics of North America*. 2012;39(2):133-48, v.
35. Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutrition and cancer*. 2013;65(5):668-76.
36. Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(6):1730-9.
37. Allen NE, Roddam AW, Sieri S, Boeing H, Jakobsen MU, Overvad K, et al. A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*. 2009;125(4):982-7.
38. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, Serie DJ, Custer KM, Wu KJ, et al. Alcohol consumption, variability in alcohol dehydrogenase genes and risk of renal cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2018;142(4):747-56.
39. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, Van Den Brandt PA, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *International journal of cancer*. 2007;121(10):2246-53.
40. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Riccardi M, Rocco M, et al. Randomized trial on the effects of a 7-d low-glycemic diet and exercise intervention on insulin resistance in older obese humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(5):1222-9.
41. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environmental health perspectives*. 2004;112(15):1447-59.
42. Caldwell JC, Keshava N, Evans MV. Difficulty of mode of action determination for trichloroethylene: an example of complex interactions of metabolites and other chemical exposures. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2008;49(2):142-54.
43. Tsuzuki T, Iwata H, Murase Y, Takahara T, Ohashi A. Renal tumors in end-stage renal disease: A comprehensive review. *International Journal of Urology*. 2018;25(9):780-6.
44. Karami S, Yanik E, Moore L, Pfeiffer R, Copeland G, Gonsalves L, et al. Risk of renal cell carcinoma among kidney transplant recipients in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(12):3479-89.
45. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'corragain O, Edmonds P, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;108(3):205-12.

46. Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(6):1820-4.
47. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-5.
48. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma—age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1997). *Urology*. 2000;56(1):58-62.
49. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P, editors. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2002: Elsevier.
50. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32.
51. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han K-r, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1742-6.
52. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(3):454-63.
53. Magera Jr JS, Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2008;71(2):278-82.
54. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.
55. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(5):1325-38.
56. Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(2):e345-e55.
57. Choudhary S, Rajesh A, Mayer N, Mulcahy K, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clinical radiology*. 2009;64(5):517-22.
58. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-50.
59. Prasad SR, Dalrymple NC, Surabhi VR. Cross-sectional imaging evaluation of renal masses. *Radiologic clinics of North America*. 2008;46(1):95-111, vi-vii.
60. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World journal of urology*. 2010;28(3):253-61.
61. Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(3):747-55.
62. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *European journal of radiology*. 2007;62(2):295-301.

63. Kabala J, Gillatt D, Persad R, Penry J, Gingell J, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *The British journal of radiology*. 1991;64(764):683-9.
64. Krestin G, Gross-Fengels W, Marincek B. The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Der Radiologe*. 1992;32(3):121-6.
65. Putra LGJ, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009;74(3):535-9.
66. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2012;61(2):326-40.
67. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012;265(2):468-77.
68. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *European journal of radiology*. 2007;64(2):231-8.
69. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *Journal of ultrasound in medicine*. 2008;27(6):875-85.
70. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The lancet oncology*. 2006;7(9):735-40.
71. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU international*. 2009;103(5):615-9.
72. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95(7):939-42.
73. Defortescu G, Cornu JN, Bejar S, Giwerc A, Gobet F, Werquin C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2017;24(3):184-9.
74. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21 Spec No:S237-54.
75. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brainmetastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 1990;36(4):300-2.
76. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1992;26(4):363-6.
77. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *The Urologic clinics of North America*. 1997;24(3):507-22.

78. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *European urology*. 2015;68(6):1007-13.
79. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(2):563-70.
80. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2333-7.
81. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Wallace MJ, Jonasch E, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *The Journal of urology*. 2010;184(5):1877-81.
82. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*. 2011;21(2):393-401.
83. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *European urology*. 2016;69(4):660-73.
84. Medina Lopez RA, Conde Sanchez JM, Congregado Ruiz CB, Gonzalez Resina R, Marmol Navarro S, Torrubia Romero FJ. [Prognostic factors in renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*. 2009;33(5):575-83.
85. Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU international*. 2001;88(8):818-24.
86. Tsui K-H, SHVARTS O, SMITH RB, FIGLIN RA, deKERNION JB, BELLDEGRUN A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1090-5.
87. Budia Alba A, Gomez Perez L, Bango V, Ruiz-Cerda JI, Sempere A, Queipo JA, et al. [Prognostic factors for disease progression in patients with renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*. 2007;31(8):831-44.
88. Sanchez AS, Tebar JC, Martin MS, Bachs JM, Moreno MJ, Navarro HP, et al. Obstructive uropathy secondary to ureteral herniation in a pediatric en bloc renal graft. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(8):2074-7.
89. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 435.
90. Leibovich BC, Blute M, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1066-70.
91. Ficarra V, Guille F, Schips L, de la Taille A, Prayer Galetti T, Tostain J, et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104(10):2116-23.
92. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *European urology*. 2007;51(6):1490-500; discussion 501.

93. López RAM, Sánchez JMC, Ruiz CBC, Resina RG, Navarro SM, Romero FJT. Factores pronósticos del carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*. 2009;33(5):575-83.
94. 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 international*. 2007;99(4):821-4.
95. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1889-92.
96. Ortiz Gorraiz M, Vicente Prados F, Rosales Leal J, Honrubia Vélchez B, Martínez Morcillo A, Cózar Olmo J, et al. Valoración de factores pronósticos de la supervivencia en una serie de 202 pacientes intervenidos por carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*. 2005;29(2):179-89.
97. Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, Shvarts O, Freitas DG, Zisman A, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2003;61(2):314-9.
98. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Goncalves PD, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007;178(2):425-8; discussion 8.
99. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1997;158(1):45-9.
100. 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. *European urology*. 2004;46(3):331-5.
101. Ishimura T, Sakai I, Hara I, Eto H, Miyake H. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2004;11(5):264-8.
102. Madbouly K, Al-Qahtani SM, Ghazwani Y, Al-Shaibani S, Mansi MK. Microvascular tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma. *Urology*. 2007;69(4):670-4.
103. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *The Journal of urology*. 2004;171(2 Pt 1):598-601.
104. Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology*. 2007;69(6):1054-8.
105. Boorjian SA, Sengupta S, Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU international*. 2007;99(5 Pt B):1239-44.
106. Ficarra V, Galfano A, Verhoest G, Cavalleri S, Martignoni G, Artibani W, et al. Prognostic factors and staging systems for renal cell carcinoma. *European urology supplements*. 2007;6(10):623-9.

107. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer*. 2003;97(12):2995-3002.
108. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *European urology*. 1997;31(1):40-8.
109. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1853-62.
110. Karakiewicz PI, Trinh QD, Bhojani N, Bensalah K, Salomon L, de la Taille A, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *European urology*. 2007;51(6):1616-24.
111. Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(2):433-64.
112. Medina Lopez RA, Congregado Ruiz CB, Campoy Martinez P, Morales Lopez A, Sanchez Gomez E, Pascual del Pobil Moreno JL. [Renal cancer: descriptive analysis of a series of 267 intervened cases]. *Archivos espanoles de urologia*. 2001;54(5):423-8.
113. Siemer S, Uder M, Humke U, Lindenmeier T, Moll V, Rudenauer E, et al. [Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma]. *Urologe A*. 2000;39(2):149-53.
114. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *European urology*. 2000;37(5):521-7.
115. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1611-23.
116. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1090-5; quiz 295.
117. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1649-57.
118. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Chao DH, Gitlitz BJ, Moldawer N, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1368-74.
119. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt 1):1378-80.
120. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):859-63.
121. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-63.
122. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007;177(2):430-6.

123. Rioux-Leclercq N, Leray E, Fergelot P, Mejean A, Valeri A, Ficarra V, et al. THE NUCLEAR FURHMAN GRADE: A EUROPEAN MULTICENTRE STUDY FOR THE DETERMINATION OF THE OPTIMAL GRADING SYSTEM IN TERM OF PROGNOSIS. *European Urology Supplements*. 2006;5(2):67.
124. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2003;169(3):821-7.
125. Dall'Oglio MF, Arap MA, Antunes AA, Cury J, Leite KR, Srougi M. Impact of clinicopathological parameters in patients treated for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1687-91.
126. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2763-71.
127. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2517-25.
128. Martignoni G, Brunelli M, Gobbo S, Remo A, Ficarra V, Cossu-Rocca P, et al. Role of molecular markers in diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma. *Analytical and quantitative cytology and histology*. 2007;29(1):41-9.
129. Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(2):802-11.
130. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Ljungberg B. Different isoform patterns for vascular endothelial growth factor between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU international*. 2006;97(5):1102-8.
131. Ljungberg BJ, Jacobsen J, Rudolfsson SH, Lindh G, Grankvist K, Rasmuson T. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU international*. 2006;98(3):661-7.
132. Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Goze OF, Gultekin EY. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU international*. 2004;93(7):1087-93.
133. Invernizzi R, Travaglino E, Della Porta MG, Malcovati L, Galli A, Bastia R, et al. Vascular endothelial growth factor overexpression in myelodysplastic syndrome bone marrow cells: biological and clinical implications. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(7):1711-20.
134. Russo P, Goetzl M, Simmons R, Katz J, Motzer R, Reuter V. Partial nephrectomy: the rationale for expanding the indications. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(7):680-7.
135. Negrier S, Mejean A, Oudard S, Escudier B. [Metastatic kidney cancer: new therapeutic approaches]. *Prog Urol*. 2002;12(4):703-8.
136. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, Vaishampayan U, Tan MH, Knox J, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer*. 2011;117(12):2637-42.
137. Warren H, Fernando A, Thomas K, Austin C, Chowdhury S, O'Brien T. Surgery for high-risk locally advanced (pT3c) renal tumours: oncological outcomes and prognostic significance of a modified International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC) score. *BJU international*. 2019;124(3):462-8.

138. Professionals. Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines. 2019.
139. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology*. 2012;62(6):1097-117.
140. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995;45(1):34-40.
141. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. 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. *European urology*. 2011;59(4):543-52.
142. D'armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdoni S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *British journal of urology*. 1997;79(1):15-9.
143. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2008;179(2):468-73.
144. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *The Journal of urology*. 2009;181(1):55-62.
145. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(3):511-20.
146. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*. 2009;104(4):470-5.
147. Janssen M, Linxweiler J, Terwey S, Ruge S, Ohlmann C-H, Becker F, et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PloS one*. 2018;13(5):e0196427.
148. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology*. 2007;178(1):41-6.
149. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2010;183(2):473-9.
150. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *Journal of endourology*. 2008;22(5):953-8.
151. Bazzi WM, Stroup SP, Kopp RP, Cohen SA, Sakamoto K, Derweesh IH. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology*. 2012;80(5):1039-45.
152. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;67(5):891-901.

153. Wood EL, Adibi M, Qiao W, Brandt J, Zhang M, Tamboli P, et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. *The Journal of urology*. 2018;199(2):393-400.
154. Tabayoyong W, Abouassaly R, Kiechle JE, Cherullo EE, Meropol NJ, Shah ND, et al. Variation in surgical margin status by surgical approach among patients undergoing partial nephrectomy for small renal masses. *The Journal of urology*. 2015;194(6):1548-53.
155. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb III RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology*. 2011;77(6):1400-3.
156. Antic T, Taxy JB. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. *American journal of clinical pathology*. 2015;143(5):645-51.
157. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2009;181(6):2430-6; discussion 6-7.
158. Xu C, Niu Z, Lu J, Wang J. Adrenal sparing surgery for renal cell carcinoma. *Chinese medical journal*. 1998;111(10):877-80.
159. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European urology*. 2009;55(1):28-34.
160. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1224-7.
161. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard JJ, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(6):1212-20.
162. May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Preoperative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The British journal of radiology*. 2009;82(981):724-31.
163. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*. 2009;74(1):154-9.
164. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *The British journal of radiology*. 2007;80(950):96-102.
165. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez R, Kauffmann GW. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*. 2006;178(4):391-9.
166. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology*. 2004;64(5):909-13.
167. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, Hansen J, Abdollah F, Hanna N, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU international*. 2013;111(1):67-73.

168. Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Duclos A, Jolivet-Tremblay M, et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU international*. 2009;103(7):899-904; discussion 169.
169. Xing M, Kokabi N, Zhang D, Ludwig JM, Kim HS. Comparative Effectiveness of Thermal Ablation, Surgical Resection, and Active Surveillance for T1a Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-linked Population Study. *Radiology*. 2018;288(1):81-90.
170. Huang WC, Pinheiro LC, Russo P, Lowrance WT, Elkin EB. Surveillance for the management of small renal masses: Utilization and outcomes in a population-based cohort. *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
171. Hyams ES, Pierorazio PM, Mullins JK, Clemens G, Thompson CB, Allaf ME. 1679 PARTIAL NEPHRECTOMY VS. NON-SURGICAL MANAGEMENT FOR SMALL RENAL MASSES: A POPULATION-BASED COMPARISON OF DISEASE-SPECIFIC AND OVERALL SURVIVAL. *The Journal of urology*. 2012.
172. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109(9):1763-8.
173. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004;100(4):738-45.
174. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *European urology*. 2011;60(1):39-44.
175. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118(4):997-1006.
176. Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*. 2007;110(5):1010-4.
177. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *The Journal of urology*. 2008;180(2):505-9.
178. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*. 2009;115(13):2844-52.
179. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, Badani K, Benson MC, McKiernan J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *The Journal of urology*. 2010;183(5):1698-702.
180. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*. 2005;66(5):23-8.
181. Desai MM, Aron M, Berger A, Canes D, Stein R, Haber GP, et al. Transvesical robotic radical prostatectomy. *BJU international*. 2008;102(11):1666-9.
182. Guillotreau J, Haber G-P, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *European urology*. 2012;61(5):899-904.
183. Klatt T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *Journal of endourology*. 2011;25(6):991-7.

184. Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, Briles K, Mehrazin R, Gold RE, et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology*. 2013;81(4):775-80.
185. Goyal J, Verma P, Sidana A, Georgiades CS, Rodriguez R. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *Journal of endourology*. 2012;26(11):1413-9.
186. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU international*. 2007;99(2):395-8.
187. Haber GP, Lee MC, Cruzet S, Kamoi K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU international*. 2012;109(1):118-24.
188. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *European urology*. 2012;61(5):899-904.
189. Klatt T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *Journal of endourology*. 2011;25(6):991-7.
190. Pan XW, Cui XM, Huang H, Huang Y, Li L, Wang ZJ, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2015;31(12):649-58.
191. Jones A, Dinino M, Wakefield M, Murray K, Pokala N. MP100-20 CRYOTHERAPY AND THERMAL ABLATION FOR RENAL MALIGNANCY OVER 3 CENTIMETERS-COMPARATIVE ANALYSIS OF SURVIVAL WITH SMALL RENAL MASSES. *The Journal of urology*. 2017;197(4S):e1338-e.
192. Bhindi B, Wallis CJ, Boorjian SA, Thompson RH, Farrell A, Kim SP, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2018;121(5):684-98.
193. Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, Boorjian SA, Tollefson MK, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for nonmetastatic renal cell carcinoma: a propensity score-based analysis. *European urology*. 2017;71(4):560-7.
194. Maxwell N, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady A. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *The British journal of radiology*. 2007;80(950):96-102.
195. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez R, Kauffmann G. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2006;178(4):391-9.
196. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, Walsh GL, Schrupp DS, Swanson DA, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(6):1592-600.
197. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *The Journal of urology*. 1991;145(1):20-3.
198. Neves R, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *British journal of urology*. 1987;59(5):390-5.

199. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1703-8.
200. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *European urology*. 2007;52(3):658-62.
201. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *The Journal of urology*. 2004;171(2):598-601.
202. Kaplan S, Ekici S, Doğan R, Demircin M, Özen H, Paşaoğlu I. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *The American Journal of Surgery*. 2002;183(3):292-9.
203. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gunham M, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*. 2003;61(1):89-92.
204. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Annals of surgery*. 1989;210(3):387.
205. Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, Mourtzinis A. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU international*. 2006;98(2):289-97.
206. Faust W, Ruthazer R, Topjian L, Libertino J. 624 MINIMAL ACCESS VERSUS MEDIAN STERNOTOMY FOR CARDIOPULMONARY BYPASS IN THE MANAGEMENT OF RENAL CELL CARCINOMA WITH VENA CAVAL AND ATRIAL INVOLVMENT. *The Journal of urology*. 2013;189(4S):e255-e.
207. Chan AA, Abel EJ, Carrasco A, Zainfeld DE, Ifokwe JI, Vaporciyan AA, et al. 1764 IMPACT OF PREOPERATIVE RENAL ARTERY EMBOLIZATION ON SURGICAL OUTCOMES AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AND INFERIOR VENA CAVA THROMBUS. *The Journal of urology*. 2011.
208. Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, Hofmann F, Marconi L, Dabestani S, et al. Systematic review of surgical management of nonmetastatic renal cell carcinoma with vena caval thrombus. *European urology*. 2016;70(2):265-80.
209. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*. 1996;77(12):2560-6.
210. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2521-.
211. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(16):3133-40.
212. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2-and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *British journal of cancer*. 2005;92(5):843.

213. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;363(9409):594-9.
214. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T, editors. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma—past, present, and future. *Seminars in oncology*; 2013: Elsevier.
215. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: the ARISER randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2017;3(7):913-20.
216. Santoni M, Conti A, Montironi R, Battelli N. Editorial on “Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial”. *Translational Cancer Research*. 2018;7(1):S74-S6.
217. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Atkins MB, Wilding G, Pins M, et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
218. Motzer RJ, Escudier B, Ravaud A. Reply to Francesco Massari, Vincenzo Di Nunno, and Andrea Ardizzoni's Letter to the Editor re: Robert J. Motzer, Alain Ravaud, Jean-Jacques Patard, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol* 2018; 73: 62–8. *European urology*. 2018;73(3):e73.
219. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, Gustavo R, Sweeney C, Choueiri TK. Meta-analysis of disease free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in localized renal cell carcinoma (RCC). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
220. Lenis AT, Donin NM, Johnson DC, Faiena I, Salmasi A, Drakaki A, et al. Adjuvant therapy for high risk localized kidney cancer: emerging evidence and future clinical trials. *The Journal of urology*. 2018;199(1):43-52.
221. Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *European urology*. 2018;74(5):611-20.
222. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1071-6.
223. Mickisch G, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):966-70.
224. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(23):1655-9.
225. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3).
226. Culp SH. Cytoreductive nephrectomy and its role in the present-day period of targeted therapy. *Therapeutic advances in urology*. 2015;7(5):275-85.
227. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1853-62.

228. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5):417-27.
229. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *European urology*. 2011;60(3):448-54.
230. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez R, Kauffmann G, editors. Präoperative und palliative Embolisation des Nierenzellkarzinoms: Nachsorge von 49 Patienten. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2006: © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York.
231. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):115-24.
232. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(22):3584.
233. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The lancet oncology*. 2013;14(2):141-8.
234. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TB, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e549-e61.
235. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat S, Trinh Q-D, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of Oncology*. 2011;23(4):973-80.
236. Weiss L, Harlos J, Torhorst J, Gunthard B, Hartveit F, Svendsen E, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1988;114(6):605-12.
237. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(5):1653-7.
238. Winter H, Meimarakis G, Angele MK, Hummel M, Staehler M, Hoffmann R-T, et al. Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2010;184(5):1888-94.
239. McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Knox JJ, Bjarnason GA, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *European urology*. 2014;65(3):577-84.
240. Nguyen Q-N, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, et al. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76(4):1185-92.
241. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu S-M, Tannir NM, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *JBJS*. 2007;89(8):1794-801.

242. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *The Journal of urology*. 2009;182(3):881-6.
243. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2011;185(2):439-44.
244. Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ, et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(7):1932-8.
245. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World journal of urology*. 2010;28(4):543-7.
246. Sheehan JP, Sun M-H, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(2):342-9.
247. Nieder C, Spanne O, Nordøy T, Dalhaug A, editors. *Treatment of brain metastases from renal cell cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2011: Elsevier.
248. Wronski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the MD Anderson Cancer Center. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37(4):753-9.
249. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;48(5):1389-93.
250. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(7):1641-8.
251. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(6):W240-W7.
252. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, Esper P, Redman B. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncologica*. 2007;46(7):1012-8.
253. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *The Journal of urology*. 2003;170(4):1141-5.
254. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. 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. *The Lancet*. 2010;375(9715):641-8.
255. Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, De Clermont H, Dilhuydy M, Ravaud A. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology*. 2011;80(3-4):214-8.

256. Collaborators MRCRC. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):14-7.
257. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(22):2271-81.
258. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(8):622-32.
259. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2004;23(1):133-41.
260. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(16):3127.
261. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clinical cancer research*. 2010;16(22):5539-47.
262. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2455-65.
263. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England journal of medicine*. 2012;366(26):2517-9.
264. Hammers HJ, Plimack ER, Sternberg C, McDermott DF, Larkin JM, Ravaud A, et al. CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
265. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1803-13.
266. Escudier B, Tannir N, McDermott D, Frontera O, Melichar B, Plimack E, et al. LBA5CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab+ ipilimumab (N+ I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).
267. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. 2019.
268. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti R, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(24):7215-20.
269. Patard JJ. Renal cell carcinoma with inferior vena cava invasion: an orphan disease? *European urology*. 2006;50(2):208-10.
270. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. 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*. 2009;27(34):5794-9.

271. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;69(1):64-72.
272. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Wagstaff J, Salman P, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. 2010.
273. Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *American Society of Clinical Oncology*; 2012.
274. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9669):1119-32.
275. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
276. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1287-94.
277. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *International journal of cancer*. 2014;134(2):384-96.
278. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1814-23.
279. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(6):591.
280. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(13):2137.
281. Kadaveru K, Vyas J, Schiller MR. University of Connecticut Health Center, Department of Molecular, Microbial, and Structural Biology, Biological Systems Modeling Group, 263 Farmington Ave., Farmington, CT, 06030-3305. *Frontiers in Bioscience*. 2008;13:6455-71.
282. Calvo E, Escudier B, Motzer R, Oudard S, Hutson T, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European Journal of Cancer*. 2012;48(3):333-9.
283. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *European urology*. 2015;67(1):100-10.
284. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy. *European urology*. 2016;69(1):4-6.
285. Sánchez P, Emiliano C, Ignacio D. Non-Clear Cell Advanced Kidney Cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2011;22(S9-S14).

286. Koh Y, Lim H, Ahn J, Lee J-L, Rha SY, Kim YJ, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Annals of oncology*. 2012;24(4):1026-31.
287. Tannir NM, Plimack E, Ng C, Tamboli P, Bekele NB, Xiao L, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *European urology*. 2012;62(6):1013-9.
288. Ravaud A, Oudard S, De Fromont M, Chevreau C, Gravis G, Zanetta S, et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Annals of Oncology*. 2015;26(6):1123-8.
289. Escudier B, Molinie V, Bracarda S, Maroto P, Szczylik C, Nathan P, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *European Journal of Cancer*. 2016;69:226-35.
290. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *European urology*. 2016;69(5):866-74.
291. Fernandez-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *European urology*. 2017;71(3):426-36.
292. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):378-88.
293. Kreshover JE, Richstone L, Kavoussi LR. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *Journal of endourology*. 2013;27(12):1468-70.
294. Petros FG, Metcalfe MJ, Yu K-J, Keskin SK, Fellman BM, Chang CM, et al. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience. *World journal of urology*. 2018;36(7):1093-101.
295. Bansal RK, Tanguay S, Finelli A, Rendon R, Moore RB, Breau RH, et al. Positive surgical margins during partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Results from Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative. *Canadian Urological Association Journal*. 2017;11(6):182.
296. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU international*. 2014;113(3):416-28.
297. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2009;181(5):2044-51.
298. Mouracade P, Chavali JS, Kara O, Dagenais J, Maurice MJ, Nelson RJ, et al., editors. *Imaging strategy and outcome following partial nephrectomy*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2017: Elsevier.
299. Rieken M, Kluth LA, Fajkovic H, Capitanio U, Briganti A, Krabbe L-M, et al. Predictors of cancer-specific survival after disease recurrence in patients with renal cell carcinoma: the effect of time to recurrence. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(4):e903-e8.

300. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU international*. 2009;103(11):1496-500.
301. Scoll BJ, Wong Y-N, Egleston BL, Kunkle DA, Saad IR, Uzzo RG. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *The Journal of urology*. 2009;181(2):506-11.
302. Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LA, Bostad L, Hjelle KM. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World journal of urology*. 2016;34(8):1087-99.
303. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):407-16.
304. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(23):2246-54.
305. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(7):1663-71.
306. KATTAN MW, REUTER V, MOTZER RJ, KATZ J, RUSSO P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(1):63-7.
307. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*. 2005;104(7):1362-71.
308. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *European urology*. 2007;51(6):1490-501.
309. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2005;173(1):48-51.
310. Stewart-Merrill SB, Thompson RH, Boorjian SA, Psutka SP, Lohse CM, Cheville JC, et al. Oncologic surveillance after surgical resection for renal cell carcinoma: a novel risk-based approach. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4151-7.
311. Doehn C, Grünwald V, Steiner T, Follmann M, Rexer H, Krege S. The diagnosis, treatment, and follow-up of renal cell carcinoma. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(35-36):590.
312. Juárez Á, Álvarez-Ossorio J, Carballido J, Llarena R, Medina R, Moreno J, et al. Documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*. 2018;42(6):381-8.
313. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU international*. 2016;117(4):555-62.
314. Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, Yossepowitch O, Kagiwada M, Russo P, editors. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clinic proceedings*; 2008: Elsevier.

315. Snow DC, Bhayani SB. Rapid communication: chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic t1a lesions. *Journal of endourology*. 2008;22(2):337-42.
316. Jeldres C, Patard J-J, Capitanio U, Perrotte P, Suardi N, Crepel M, et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology*. 2009;73(6):1300-5.
317. Hofbauer SL, de Martino M, Seemann C, Zamani N, Lucca I, Haitel A, et al. Associations between presenting symptoms, clinicopathological parameters, and prognosis in a contemporary series of patients with renal cell carcinoma. *Korean J Urol*. 2014;55(8):505-10.
318. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, Flye MW, Doppman JL, Rosenberg SA. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases. A prospective study. *Cancer*. 1979;43(3):913-6.
319. Absalom A, De Keyser R, Struys M, Boerma E, Kaiferova K, Konijn A, et al. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 108 (5): 2052-2057, 2011 UMCg Afdeling: ANE CEL FAR MMB RKI Ref. ID: 542 UT: WOS: 000286804700057 Buiten, MS, DeJongste, MJL, Beese, U., Kliphuis, C., Durenkamp, A., Staal, MJ Subcutaneous Electrical Nerve Stimulation: A Feasible and New Method for the Treatment of Patients With Refractory Angina. NEUROMODULATION 14 (3): 258-264, 2011. NEUROMODULATION. 2011;14(3):258-64.
320. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology guidelines regarding adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *European urology*. 2017;71(5):719-22.
321. Casalino DD, Remer EM, Bishoff JT, Coursey CA, Dighe M, Harvin HJ, et al. ACR appropriateness criteria post-treatment follow-up of renal cell carcinoma. *Journal of the American College of Radiology*. 2014;11(5):443-9.
322. Sunela KL, Lehtinen ET, Kataja MJ, Kujala PM, Soimakallio S, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Development of renal cell carcinoma (RCC) diagnostics and impact on prognosis. *BJU international*. 2014;113(2):228-35.
323. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU international*. 2006;97(5):933-8.
324. Sandhu SS, Symes A, A'hern R, Sohaib SA, Eisen T, Gore M, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU international*. 2005;95(4):522-5.
325. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *The Journal of urology*. 2005;173(2):391-4.
326. Patard J-J, Shvarts O, Pantuck AJ, Ficarra V, Kim HL, Cindolo L, et al. "Safety And Efficacy Of Partial Nephrectomy For All T1 Tumors Based On An International Multicenter Experience". *Journal Of Urology* 2004;171(4s):437-.
327. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;100(1):1-5.
328. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging

- system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*. 2000;89(3):604-14.
329. Flocks R, Kadesky M. Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *The Journal of urology*. 1958;79(2):196-201.
330. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1963;89:37-42.
331. Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma. A clinicopathologic study of 82 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1993;17(3):275-86.
332. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology*. 2002;60(2):209-17.
333. Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G. [TNM classification of malignant tumors: the new 1987 edition]. *Rontgen-Blatter; Zeitschrift fur Rontgen-Technik und medizinisch-wissenschaftliche Photographie*. 1987;40(6):200.
334. Kuroda M, Meguro N, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, et al. Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2002;9(3):129-33.
335. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, Guinan PD. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients. *The Journal of urology*. 1994;152(5):1389-92.
336. Guinan P, Saffrin R, Stuhldreher D, Frank W, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: comparison of the TNM and Robson stage groupings. *Journal of surgical oncology*. 1995;59(3):186-9.
337. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *European urology*. 2006;49(2):324-31.
338. Li Q-L, Guan H-W, Zhang Q-P, Zhang L-Z, Wang F-P, Liu Y-J. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *European urology*. 2003;44(4):448-51.
339. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, Janssen M, Wegener G, Merseburger AS, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *European urology*. 2011;59(2):258-63.
340. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *The Journal of urology*. 2009;181(5):2027-32.
341. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology*. 2004;22(5):307-15.
342. Brierley R. UICC World Cancer Congress. *The Lancet Oncology*. 2008;9(10):923.
343. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *European urology*. 2015;68(6):980-92.
344. Spaliviero M, Poon BY, Aras O, Di Paolo PL, Guglielmetti GB, Coleman CZ, et al. Interobserver variability of RENAL, PADUA, and centrality index nephrometry score systems. *World journal of urology*. 2015;33(6):853-8.

345. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin H-Y, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(1):e13-e8.
346. Kriegmair MC, Mandel P, Moses A, Lenk J, Rothamel M, Budjan J, et al. Defining renal masses: comprehensive comparison of RENAL, PADUA, NePhRO, and C-Index Score. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(2):248-55. e1.
347. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*. 2016;70(1):93-105.
348. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(6):957-60.
349. Doros LA, Rossi CT, Yang J, Field A, Williams GM, Messinger Y, et al. DICER1 mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to DICER1-renal sarcoma. *Modern Pathology*. 2014;27(9):1267.
350. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *The Journal of urology*. 2012;188(2):391-7.
351. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(1):71-7.
352. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499(7456):43.
353. Ledezma RA, Negron E, Paner GP, Rjepaj C, Lascano D, Haseebuddin M, et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World journal of urology*. 2016;34(5):687-93.
354. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. *European journal of cancer*. 2012;48(15):2347-52.
355. Ůrge T, Hes O, Ferda J, Chudáček Z, Eret V, Michal M, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World journal of urology*. 2010;28(4):513-7.
356. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *The American journal of pathology*. 1998;153(5):1467-73.
357. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1469-89.
358. Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E, et al. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI insight*. 2017;2(12).
359. Eble J. World Health Organization classification of tumours. *Pathology and Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004;10.
360. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(8):1149-60.
361. Hora M, Ůrge T, Trávníček I, Ferda J, Chudáček Z, Vaněček T, et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X; 1 or X or 17)]. *SpringerPlus*. 2014;3(1):245.

362. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, et al. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(12):1840-9.
363. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(3):384-92.
364. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, Pasquier D, Cussenot O, Callard P, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Archiv*. 2007;451(5):905-9.
365. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(2):141-53.
366. Foshat M, Eyzaguirre E. Acquired Cystic Disease–Associated Renal Cell Carcinoma: Review of Pathogenesis, Morphology, Ancillary Tests, and Clinical Features. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141(4):600-6.
367. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, Dudas ME, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel–Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Modern Pathology*. 2011;24(9):1207.
368. Adam J, Couturier J, Molinié V, Vieillefond A, Sibony M. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology*. 2011;58(7):1064-71.
369. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(17):1260-2.
370. Consortium ML. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nature genetics*. 2002;30(4):406.
371. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(10):1578-85.
372. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate hydratase–deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(7):865-75.
373. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology*. 2012;80(1):140-6.
374. Husillos A, Herranz-Amo F, Subirá D, Lledó E, Molina-Escudero R, Hernández-Fernández C. Collecting duct renal cell carcinoma. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2011;35(6):368-71.
375. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, Rao P, Lim ZD, Jonasch E, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU international*. 2017;120(6):782-92.
376. Iacovelli R, Modica D, Palazzo A, Trenta P, Piesco G, Cortesi E. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from

- 18 years of medical literature. *Canadian Urological Association Journal*. 2015;9(3-4):E172.
377. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Sarnaik S. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: a systematic review. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(10):1694-9.
378. Beckermann KE, Sharma D, Chaturvedi S, Msaouel P, Abboud MR, Allory Y, et al. Renal medullary carcinoma: establishing standards in practice. *Journal of oncology practice*. 2017;13(7):414-21.
379. Sodji Q, Klein K, Sravan K, Parikh J. Predictive role of PD-L1 expression in the response of renal Medullary carcinoma to PD-1 inhibition. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2017;5(1):62.
380. Ged Y, Chen Y-B, Knezevic A, Donoghue MT, Carlo MI, Lee C-H, et al. Mucinous Tubular and Spindle-Cell Carcinoma of the Kidney: Clinical Features, Genomic Profiles, and Treatment Outcomes. *Clinical genitourinary cancer*. 2019.
381. Bhatt NR, Davis NF, Flynn R, McDermott T, Thornhill J, Manecksha RP. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Canadian Urological Association Journal*. 2015;9(9-10):E709.
382. Kawaguchi S, Fernandes KA, Finelli A, Robinette M, Fleshner N, Jewett MA. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *The Journal of urology*. 2011;186(4):1218-22.
383. Falzarano SM, McKenney JK, Montironi R, Eble JN, Osunkoya AO, Guo J, et al. Renal Cell Carcinoma Occurring in Patients With Prior Neuroblastoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(7):989-97.
384. Berens S, Vogt P, Alkadhi H, Berger N, Moch H. Das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom. *Der Pathologe*. 2014;35(1):83-7.
385. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown AM. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Applied immunohistochemistry*. 1995;3(2):99-107.
386. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Akre MK, Leibovich BC, Thompson RH, et al. ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Modern Pathology*. 2012;25(11):1516.
387. Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer*. 2012;118(18):4427-36.
388. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Modern pathology*. 2011;24(3):430.
389. Deml K-F, Schildhaus H-U, Compérat E, von Teichman A, Storz M, Schraml P, et al. Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma and Renal Angiomyoadenomatous Tumor—Two Variants of a Morphologic, Immunohistochemical and Genetic Distinct Entity of Renal Cell Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(7):889.
390. Kuhn E, De Anda J, Manoni S, Netto G, Rosai J. Renal cell carcinoma associated with prominent angioleiomyoma-like proliferation: Report of 5 cases and review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(11):1372-81.
391. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1518.

392. McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, Krishnan B, et al. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'Renal Cell Carcinoma Marker'. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(12):1485-92.
393. Chu P, Arber DA. Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms: frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *American journal of clinical pathology*. 2000;113(3):374-82.
394. Adley BP, Papavero V, Sugimura J, Teh BT, Yang XJ. Diagnostic value of cytokeratin 7 and parvalbumin in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Analytical and quantitative cytology and histology*. 2006;28(4):228-36.
395. Young AN, de Oliveira Salles PG, Lim SD, Cohen C, Petros JA, Marshall FF, et al. Beta defensin-1, parvalbumin, and vimentin: a panel of diagnostic immunohistochemical markers for renal tumors derived from gene expression profiling studies using cDNA microarrays. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(2):199-205.
396. Rocca PC, Brunelli M, Gobbo S, Eccher A, Bragantini E, Mina MM, et al. Diagnostic utility of S100A1 expression in renal cell neoplasms: an immunohistochemical and quantitative RT-PCR study. *Modern pathology*. 2007;20(7):722.
397. Yusenko MV, Zubakov D, Kovacs G. Gene expression profiling of chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas by Affymetrix GeneChip using pooled and individual tumours. *International journal of biological sciences*. 2009;5(6):517.
398. Kuehn A, Paner GP, Skinnider BF, Cohen C, Datta MW, Young AN, et al. Expression analysis of kidney-specific cadherin in a wide spectrum of traditional and newly recognized renal epithelial neoplasms: diagnostic and histogenetic implications. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(10):1528-33.
399. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(6):747-54.
400. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, Group IiIDUP. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(8):e35-e49.
401. Simsir A, Chhieng D, Wei XJ, Yee H, Waisman J, Cangiarella J. Utility of CD10 and RCCma in the diagnosis of metastatic conventional renal-cell adenocarcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Diagnostic cytopathology*. 2005;33(1):3-7.
402. Bahrami S, Malone JC, Lear S, Martin AW. CD10 expression in cutaneous adnexal neoplasms and a potential role for differentiating cutaneous metastatic renal cell carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(9):1315-9.
403. Butnor KJ, Nicholson AG, Allred DC, Zander DS, Henderson DW, Barrios R, et al. Expression of renal cell carcinoma-associated markers erythropoietin, CD10, and renal cell carcinoma marker in diffuse malignant mesothelioma and metastatic renal cell carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(6):823-7.
404. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, Anjana K, Coffey D, Krishnan B, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Modern Pathology*. 2011;24(6):751.

405. Ohta Y, Suzuki T, Shiokawa A, Mitsuya T, Ota H. Expression of CD10 and cytokeratins in ovarian and renal clear cell carcinoma. *International journal of gynecological pathology*. 2005;24(3):239-45.
406. Luan D, Steven S. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms". *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(1):92-109.
407. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU international*. 1999;84(4):405-11.
408. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Expression of MUC1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Modern Pathology*. 2004;17(2):180.
409. Leroy X, Zini L, Leteurtre E, Zerimech F, Porchet N, Aubert J-P, et al. Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. *Modern pathology*. 2002;15(11):1126.
410. Bonsib SM, Fischer J, Plattner S, Fallon B. Sarcomatoid renal tumors. Clinicopathologic correlation of three cases. *Cancer*. 1987;59(3):527-32.
411. Lien H-C, Hsiao Y, Lin Y, Yao Y, Juan H, Kuo W, et al. Molecular signatures of metaplastic carcinoma of the breast by large-scale transcriptional profiling: identification of genes potentially related to epithelial–mesenchymal transition. *Oncogene*. 2007;26(57):7859.
412. Shannon BA, Cohen RJ, Segal A, Baker EG, Murch AR. Clear cell renal cell carcinoma with smooth muscle stroma. *Human pathology*. 2009;40(3):425-9.
413. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(11):1608-21.
414. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(8):1239-45.
415. Amy-Bazille C, Allory Y, Molinie V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, Cussenot O, et al. 775: Immunohistochemical Characterisation of the Main Histological Types of Epithelial Renal Tumours Using Tissue Micro-Arrays: A Study of 310 Cases. *The Journal of urology*. 2004.
416. Allory Y, Bazille C, Vieillefond A, Molinie V, Cochand-Priollet B, Cussenot O, et al. Profiling and classification tree applied to renal epithelial tumours. *Histopathology*. 2008;52(2):158-66.
417. Hes O, Michal M, Kuroda N, Martignoni G, Brunelli M, Lu Y, et al. Vimentin reactivity in renal oncocytoma: immunohistochemical study of 234 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(12):1782-8.
418. Taki A, Nakatani Y, Misugi K, Yao M, Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1999;12(3):310-7.
419. Weinreb I, Cunningham KS, Perez-Ordoñez B, Hwang DM. CD10 is expressed in most epithelioid hemangioendotheliomas: a potential diagnostic pitfall. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(12):1965-8.

420. Shen SS, Ro JY, Tamboli P, Truong LD, Zhai Q, Jung S-J, et al. 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*. 2007;11(1):13-21.
421. Kobayashi N, Matsuzaki O, Shirai S, Aoki I, Yao M, Nagashima Y. Collecting duct carcinoma of the kidney: an immunohistochemical evaluation of the use of antibodies for differential diagnosis. *Human pathology*. 2008;39(9):1350-9.
422. Molinié V, Balaton A, Rotman S, Mansouri D, De Pinieux I, Homsy T, et al. Alpha-methyl CoA racemase expression in renal cell carcinomas. *Human pathology*. 2006;37(6):698-703.
423. Tretiakova MS, Sahoo S, Takahashi M, Turkyilmaz M, Vogelzang NJ, Lin F, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(1):69-76.
424. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(5):656-70.
425. Ivanov S, Liao S-Y, Ivanova A, Danilkovitch-Miagkova A, Tarasova N, Weirich G, et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *The American journal of pathology*. 2001;158(3):905-19.
426. Gupta R, Balzer B, Picken M, Osunkoya AO, Shet T, Alsabeh R, et al. Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(2):241-7.
427. Zhai QJ, Ozcan A, Hamilton C, Shen SS, Coffey D, Krishnan B, et al. PAX-2 expression in non-neoplastic, primary neoplastic, and metastatic neoplastic tissue: a comprehensive immunohistochemical study. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2010;18(4):323-32.
428. Tong GX, Yu WM, Beaubier NT, Weeden EM, Hamele-Bena D, Mansukhani MM, et al. Expression of PAX8 in normal and neoplastic renal tissues: an immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2009;22(9):1218-27.
429. Albadine R, Schultz L, Illei P, Ertoy D, Hicks J, Sharma R, et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(7):965-9.
430. Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Pathology*. 2010;42(4):369-73.
431. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(2):203-10.
432. Bakshi N, Kunju LP, Giordano T, Shah RB. Expression of renal cell carcinoma antigen (RCC) in renal epithelial and nonrenal tumors: diagnostic implications. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2007;15(3):310-5.
433. Meyer PN, Clark JI, Flanigan RC, Picken MM. Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *American journal of clinical pathology*. 2007;128(1):70-9.
434. Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Pathology*. 2010;42(4):369-73.
435. Osunkoya AO, Cohen C, Lawson D, Picken MM, Amin MB, Young AN. Claudin-7 and claudin-8: immunohistochemical markers for the differential diagnosis of

- chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Human pathology*. 2009;40(2):206-10.
436. Hsiao W, Kraft KH, Hornsby CD, Yin-Goen Q, Cohen C, Lawson D, et al. 715: Claudin-7 Expression in Renal Epithelial Neoplasms: A Candidate Immunohistochemical Marker Identified by Gene Expression Profiling. *The Journal of urology*. 2006;175(4s):231-2.
437. Hewitt KJ, Agarwal R, Morin PJ. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues. *BMC cancer*. 2006;6(1):186.
438. Cossu-Rocca P, Contini M, Brunelli M, Festa A, Pili F, Gobbo S, et al. S-100A1 is a reliable marker in distinguishing nephrogenic adenoma from prostatic adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(7):1031-6.
439. Chuang A-Y, DeMarzo AM, Veltri RW, Sharma RB, Bieberich CJ, Epstein JI. Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(8):1246-55.
440. Higgins JP, Wang L, Kambham N, Montgomery K, Mason V, Vogelmann SU, et al. Gene expression in the normal adult human kidney assessed by complementary DNA microarray. *Molecular biology of the cell*. 2004;15(2):649-56.
441. Parkkila S, Pan P-w, Ward A, Gibadulinova A, Oveckova I, Pastorekova S, et al. The calcium-binding protein S100P in normal and malignant human tissues. *BMC clinical pathology*. 2008;8(1):2.
442. Kauffman E, Barocas D, Chen Y, Yang XJ, Scherr D, Tu J. Differential expression of KAI1 metastasis suppressor protein in renal cell tumor histological subtypes. *The Journal of urology*. 2009;181(5):2305-11.
443. Lijovic M, Somers G, Frauman AG. KAI1/CD82 protein expression in primary prostate cancer and in BPH associated with cancer. *Cancer Detection and Prevention*. 2002;26(1):69-77.
444. Petit A, Castillo M, Santos M, Mellado B, Alcover JB, Mallofré C. KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(5):676-8.
445. Zigeuner R, Ratschek M, Langner C. Kit (CD117) immunoreactivity is rare in renal cell and upper urinary tract transitional cell carcinomas. *BJU international*. 2005;95(3):315-8.
446. Castillo M, Petit A, Mellado B, Palacin A, Alcover JB, Mallofre C. C-kit expression in sarcomatoid renal cell carcinoma: potential therapy with imatinib. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Part 1):2176-80.
447. Pan C-C, Chen PC-H, Chiang H. Overexpression of KIT (CD117) in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *American journal of clinical pathology*. 2004;121(6):878-83.
448. Huo L, Sugimura J, Tretiakova MS, Patton KT, Gupta R, Popov B, et al. C-kit expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Human pathology*. 2005;36(3):262-8.
449. Sengupta S, Cheville JC, Corless CL, Lohse CM, Heinrich MC, Kwon ED, et al. Rare expression of KIT and absence of KIT mutations in high grade renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(1):53-6.
450. Krüger S, Sotlar K, Kausch I, Horny H-P. Expression of KIT (CD117) in renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Oncology*. 2005;68(2-3):269-75.

451. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Human pathology*. 2010;41(2):163-71.
452. Comp erat E, Camparo P, Haus R, Chartier-Kastler E, Bart S, Delcourt A, et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Archiv*. 2006;448(3):319-24.
453. Buza N, Cohen PJ, Hui P, Parkash V. Inverse p16 and p63 expression in small cell carcinoma and high-grade urothelial cell carcinoma of the urinary bladder. *International journal of surgical pathology*. 2010;18(2):94-102.
454. Westfall DE, Folpe AL, Paner GP, Oliva E, Goldstein L, Alsabeh R, et al. Utility of a comprehensive immunohistochemical panel in the differential diagnosis of spindle cell lesions of the urinary bladder. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(1):99-105.
455. Houghton O, McCluggage WG. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Advances in anatomic pathology*. 2009;16(5):316-21.
456. Mastropasqua MG, Maiorano E, Pruneri G, Orvieto E, Mazzarol G, Vento AR, et al. Immunoreactivity for c-kit and p63 as an adjunct in the diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the breast. *Modern pathology*. 2005;18(10):1277.
457. Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, et al. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(1):1-10.
458. Ordonez NG. Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology*. 1997;31(1):25-30.
459. Mhaweche P, Uchida T, Pelte M-F. Immunohistochemical profile of high-grade urothelial bladder carcinoma and prostate adenocarcinoma. *Human pathology*. 2002;33(11):1136-40.
460. Ohtsuka Y, Kawakami S, Fujii Y, Koga F, Saito K, Ando N, et al. Loss of uroplakin III expression is associated with a poor prognosis in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU international*. 2006;97(6):1322-6.
461. Kaufmann O, Volmerig J, Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *American journal of clinical pathology*. 2000;113(5):683-7.
462. Lapinski JE, Chen L, Zhou M. Distinguishing clear cell renal cell carcinoma, retroperitoneal paraganglioma, and adrenal cortical lesions on limited biopsy material: utility of immunohistochemical markers. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2010;18(5):414-21.
463. Mete  , Kapran Y, G ll ođlu MG, Kılıçaslan I, Erbil Y, Őeny rek YG, et al. Anti-CD10 (56C6) is expressed variably in adrenocortical tumors and cannot be used to discriminate clear cell renal cell carcinomas. *Virchows Archiv*. 2010;456(5):515-21.
464. Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, Montgomery KD, Bonventre JV, Higgins JP, et al. Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell renal cell carcinoma: a study of 248 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(5):678.
465. Crundwell M. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *BJU international*. 2004;94(4):675-.
466. Takehara K, Koga S, Nishikido M, Kanetake H, Hayashi T, Hara S, et al. Breast cancer metastatic to the kidney. *Anticancer research*. 1999;19(6C):5571-3.

467. Salem Y, Pagliaro LC, Manyak MJ. Primary small noncleaved cell lymphoma of kidney. *Urology*. 1993;42(3):331-5.
468. Davis RI, Corson JM. Renal metastases from well differentiated follicular thyroid carcinoma. A case report with light and electron microscopic findings. *Cancer*. 1979;43(1):265-8.
469. Luan FL, Barrantes F, Roth RS, Samaniego M. Early hospital readmissions post-kidney transplantation are associated with inferior clinical outcomes. *Clinical transplantation*. 2014;28(4):487-93.
470. Eble JL, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs: WHO classification of tumours: World Health Organization; 2004.
471. Azabdaftari G, Alroy J, Banner BF, Ucci A, Bhan I, Cheville JC. S100 protein expression distinguishes metanephric adenomas from other renal neoplasms. *Pathology-Research and Practice*. 2008;204(10):719-23.
472. Olgac S, Hutchinson B, Tickoo SK, Reuter VE. Alpha-methylacyl-CoA racemase as a marker in the differential diagnosis of metanephric adenoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):218-24.
473. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1518-31.
474. Azam F, Abubakerr M, Gollins S. Tongue metastasis as an initial presentation of renal cell carcinoma: a case report and literature review. *Journal of medical case reports*. 2008;2(1):249.
475. Lordan JT, Fawcett WJ, Karanjia ND. Solitary liver metastasis of chromophobe renal cell carcinoma 20 years after nephrectomy treated by hepatic resection. *Urology*. 2008;72(1):230. e5-. e6.
476. Rabbani SA, Mazar AP. Evaluating distant metastases in breast cancer: from biology to outcomes. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2007;26(3-4):663-74.
477. Sharma SG, Gokden M, McKenney JK, Phan DC, Cox RM, Kelly T, et al. The utility of PAX-2 and renal cell carcinoma marker immunohistochemistry in distinguishing papillary renal cell carcinoma from nonrenal cell neoplasms with papillary features. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2010;18(6):494-8.
478. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Human pathology*. 2010;41(2):163-71.
479. Bukowski RM. S9 Renal Cell Carcinoma: Developing Therapeutic Approaches (Keynote Lecture, Symposium 9 「Recent Trend of Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma」). *The Japanese Journal of Urology*. 2006;97(2):155.
480. Weinbreck N, Marie B, Bressenot A, Montagne K, Joud A, Baumann C, et al. Immunohistochemical markers to distinguish between hemangioblastoma and metastatic clear-cell renal cell carcinoma in the brain: utility of aquaporin1 combined with cytokeratin AE1/AE3 immunostaining. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(7):1051-9.
481. Ingold B, Wild P, Nocito A, Amin M, Storz M, Heppner F, et al. Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2008;52(6):674-81.
482. Jung S-M, Kuo T-t. Immunoreactivity of CD10 and inhibin alpha in differentiating hemangioblastoma of central nervous system from metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Modern pathology*. 2005;18(6):788.

483. Rivera AL, Takei H, Zhai J, Shen SS, Ro JY, Powell SZ. Useful immunohistochemical markers in differentiating hemangioblastoma versus metastatic renal cell carcinoma. *Neuropathology*. 2010;30(6):580-5.
484. Mertz KD, Demichelis F, Sboner A, Hirsch MS, Cin PD, Struckmann K, et al. Association of cytokeratin 7 and 19 expression with genomic stability and favorable prognosis in clear cell renal cell cancer. *International journal of cancer*. 2008;123(3):569-76.
485. Boysen G, Bausch-Fluck D, Thoma CR, Nowicka AM, Stiehl DP, Cima I, et al. Identification and functional characterization of pVHL-dependent cell surface proteins in renal cell carcinoma. *Neoplasia*. 2012;14(6):535-IN17.
486. Stillebroer AB, Mulders PF, Boerman OC, Oyen WJ, Oosterwijk E. Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy. *European urology*. 2010;58(1):75-83.
487. Al-Ahmadie HA, Alden D, Qin L-X, Olgac S, Fine SW, Gopalan A, et al. Carbonic anhydrase IX expression in clear cell renal cell carcinoma: an immunohistochemical study comparing 2 antibodies. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(3):377-82.
488. Bing Z, Lal P, Lu S, Ziober A, Tomaszewski JE. Role of carbonic anhydrase IX, α -methylacyl coenzyme a racemase, cytokeratin 7, and galectin-3 in the evaluation of renal neoplasms: a tissue microarray immunohistochemical study. *Annals of diagnostic pathology*. 2013;17(1):58-62.
489. Donato DP, Johnson MT, Yang XJ, Zynger DL. Expression of carbonic anhydrase IX in genitourinary and adrenal tumours. *Histopathology*. 2011;59(6):1229-39.
490. Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, Fu Y, Wang Y, Argani P, et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(6):873-9.
491. Skinnider BF, Amin MB, editors. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Seminars in diagnostic pathology*; 2005: Elsevier.
492. Abrahams N, MacLennan G, Khoury J, Ormsby A, Tamboli P, Doglioni C, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology*. 2004;45(6):593-602.
493. Thoenes W, Rumpelt H-J. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Archiv B*. 1985;48(1):207-17.
494. Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, Bouvier R, Dauge-Geffroy MC, Deslignieres S, et al. Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(10):1081-6.
495. Elwood H, Chaux A, Schultz L, Illei PB, Baydar DE, Billis A, et al. Immunohistochemical analysis of SMARCB1/INI-1 expression in collecting duct carcinoma. *Urology*. 2011;78(2):474. e1- e5.
496. Carvalho JC, Thomas DG, McHugh JB, Shah RB, Kunju LP. p63, CK7, PAX8 and INI-1: An optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated urothelial cell carcinoma from high-grade tumours of the renal collecting system. *Histopathology*. 2012;60(4):597-608.
497. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Biernat W, Czapiewski P, Kopczynski J, et al. Sox10—A marker for not only Schwannian and melanocytic

- neoplasms but also myoepithelial cell tumors of soft tissue. A systematic analysis of 5134 tumors. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(6):826.
498. He H, Magi-Galluzzi C. Epithelial-to-mesenchymal transition in renal neoplasms. *Advances in anatomic pathology*. 2014;21(3):174-80.
499. Karafin M, Parwani AV, Netto GJ, Illei PB, Epstein JI, Ladanyi M, et al. Diffuse expression of PAX2 and PAX8 in the cystic epithelium of mixed epithelial stromal tumor, angiomyolipoma with epithelial cysts, and primary renal synovial sarcoma: evidence supporting renal tubular differentiation. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(9):1264-73.
500. Lau WK, Chevillie JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(4):532-7.
501. Brunelli M, Delahunt B, Gobbo S, Tardanico R, Eccher A, Bersani S, et al. Diagnostic usefulness of fluorescent cytogenetics in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma: a validation study combining metaphase and interphase analyses. *American journal of clinical pathology*. 2010;133(1):116-26.
502. Antonelli A, Portesi E, Cozzoli A, Zanotelli T, Tardanico R, Balzarini P, et al. The collecting duct carcinoma of the kidney: a cytogenetical study. *European urology*. 2003;43(6):680-5.
503. Inamura K, Fujiwara M, Togashi Y, Nomura K, Mukai H, Fujii Y, et al. Diverse fusion patterns and heterogeneous clinicopathologic features of renal cell carcinoma with t (6; 11) translocation. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(1):35-42.
504. van Houwelingen KP, van Dijk BA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schouten LJ, Gorissen HJ, Schalken JA, et al. Prevalence of von Hippel-Lindau gene mutations in sporadic renal cell carcinoma: results from The Netherlands cohort study. *BMC cancer*. 2005;5:57.
505. Rechsteiner MP, von Teichman A, Nowicka A, Sulser T, Schraml P, Moch H. VHL gene mutations and their effects on hypoxia inducible factor HIF α : identification of potential driver and passenger mutations. *Cancer research*. 2011;71(16):5500-11.
506. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, Sonnet S, Kully C, Gasser T, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2002;196(2):186-93.
507. Yao M, Yoshida M, Kishida T, Nakaigawa N, Baba M, Kobayashi K, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(20):1569-75.
508. Kim JH, Jung CW, Cho YH, Lee J, Lee S-H, Kim HY, et al. Somatic VHL alteration and its impact on prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncology reports*. 2005;13(5):859-64.
509. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *European urology*. 2009;55(4):851-63.
510. Sonpavde G, Choueiri TK. Biomarkers: the next therapeutic hurdle in metastatic renal cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2012;107(7):1009-16.
511. Duffy MJ. Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clinical chemistry*. 2005;51(3):494-503.
512. Kroeze S, Bijenhof A, Bosch J, Jans J. Diagnostic and prognostic tissue markers in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2010;7(6):261-8.

513. Di Napoli A, Signoretti S. Tissue biomarkers in renal cell carcinoma: issues and solutions. *Cancer*. 2009;115(10 Suppl):2290-7.
514. Peña C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: results from sorafenib phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Clinical cancer research*. 2010;16(19):4853-63.
515. Tang PA, Vickers MM, Heng DY. Clinical and molecular prognostic factors in renal cell carcinoma: what we know so far. *Hematology/Oncology Clinics*. 2011;25(4):871-91.
516. Cho I-C, Chung J. Current status of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Korean J Urol*. 2012;53(4):217-28.
517. Tostain J, Li G, Gentil-Perret A, Gigante M. Carbonic anhydrase 9 in clear cell renal cell carcinoma: a marker for diagnosis, prognosis and treatment. *European journal of cancer*. 2010;46(18):3141-8.
518. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, Schultz N, Chen Y-B, Gonen M, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(12):3259-67.
519. Hakimi AA, Chen Y-B, Wren J, Gonen M, Abdel-Wahab O, Heguy A, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *European urology*. 2013;63(5):848-54.
520. Pawłowski R, Mühl SM, Sulser T, Krek W, Moch H, Schraml P. Loss of PBRM1 expression is associated with renal cell carcinoma progression. *International journal of cancer*. 2013;132(2):E11-E7.
521. Kapur P, Christie A, Raman JD, Then MT, Nuhn P, Buchner A, et al. BAP1 immunohistochemistry predicts outcomes in a multi-institutional cohort with clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2014;191(3):603-10.
522. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, Eckel-Passow JE, Parasramka M, Ho T, et al. Loss of BAP1 protein expression is an independent marker of poor prognosis in patients with low-risk clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014;120(7):1059-67.
523. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011;469(7331):539.
524. Sandlund J, Oosterwijk E, Grankvist K, Oosterwijk-Wakka J, Ljungberg B, Rasmuson T. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU international*. 2007;100(3):556-60.
525. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clinical cancer research*. 2005;11(10):3714-21.
526. Noon AP, Polański R, El-Fert AY, Kalirai H, Shawki H, Campbell F, et al. Combined p53 and MDM2 biomarker analysis shows a unique pattern of expression associated with poor prognosis in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy. *BJU international*. 2012;109(8):1250-7.
527. Gayed BA, Youssef RF, Bagrodia A, Kapur P, Darwish OM, Krabbe L-M, et al. Prognostic role of cell cycle and proliferative biomarkers in patients with clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1662-7.
528. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles R, Hora M, et al. *Renal Cell Carcinoma*. 2016.

529. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
530. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al., editors. Renal cell carcinoma. 29th EAU Annual Congress, Stockholm [Internet]; 2014.
531. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control*. 2000;7(2):149-56.
532. Gallego CF. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas profesión*. 2004;5(18):5-13.
533. Lorenzo-Gómez Maria-Fernanda. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. In: Comisión-de-Investigación-del-Complejo-Asistencial-Universitario-de-Salamanca©, editor. Guía de buenas prácticas en investigación. 1. Salamanca: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.
534. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2014.
535. Sanchez-Ortiz RF, Rosser CJ, Madsen LT, Swanson DA, Wood CG. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2160-5.
536. Rodríguez A, Patard J, Lobel B. Renal cell carcinoma in young adults: incidence, disease outcome and review of the literature. *Archivos españoles de urología*. 2002;55(8):969-75.
537. Sabanegh Jr ES, Ragheb AM. Male fertility after cancer. *Urology*. 2009;73(2):225-31.
538. Zhai T, Zhang B, Qu Z, Chen C. Elevated visceral obesity quantified by CT is associated with adverse postoperative outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal clear cell carcinoma patients. *International urology and nephrology*. 2018;50(5):845-50.
539. Padilla Fernández B, Gil Vicente A, Virseda Rodríguez A, Nieto Huertos A, Silva Abuín J, Lorenzo Gómez Maria-Fernanda. Tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres intervenidas de incontinencia de esfuerzo. . LXXVIII Congreso Nacional de Urología Granada2013. p. 239.
540. Padilla-Fernández B, Virseda-Rodríguez A, Collazos-Robles R, Hernández-Hernández D, Tamayo-Jover M, Antúnez-Plaza P, et al., editors. Influencia del índice de masa corporal en las variables dependientes de la técnica quirúrgica en nefrectomías realizadas por distintas patologías. XX Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas; 2014 23-10-2014; Albacete. España.: Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas©.
541. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*. 2016;160(2).
542. Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'Amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *European urology*. 2002;41(2):190-8.
543. de Cassio Zequi S, de Campos EC, Guimaraes GC, Bachega W, Jr., da Fonseca FP, Lopes A. The use of the American Society of Anesthesiology Classification as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *Urologia internationalis*. 2010;84(1):67-72.
544. Fiori E, De AC, Galati G, Bononi M, D'Andrea N, Barbarosos A, et al. Prognostic significance of primary-tumor extension, stage and grade of nuclear differentiation in

patients with renal cell carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2002;21(2):229-32.

545. Huertos Aguado T, Tapia Durán N, Rodríguez Martí M, Delgado García R, Álvarez-Ossorio Rodal A, Fernandes Ribeiro D. Relación entre agresividad tumoral según grado de fuhrman y estadio t en tumores renales de células claras. In: Lorenzo-Gomez, Maria-Fernanda, editor.; Universidad de Salamanca.2018.

546. Lorenzo Gómez Maria-Fernanda, Macías Núñez J. Nefrourología. Lorenzo. MF, editor. Salamanca2013.

547. Marín RAT, Salas EM, Cohen IR, Lagarza PR. Recurrencia de carcinoma renal localizado de células claras. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2011;9(2):103-5.

548. Morales-Garcia MR, Lopez-Mendez J, Pless R, Garcia-Morales E, Kosanke H, Hernandez-Castro R, et al. Brucellosis outbreak in a rural endemic region of Mexico - a comprehensive investigation. *Veterinaria italiana*. 2015;51(3):185-90.

549. Jasso RV, Brambila SE, Alcaraz ME. [Prognostic factors in localised and regionally advanced renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*. 2008;32(3):320-4.

550. Atan A. Metabesity and urological cancers. *Turkish journal of urology*. 2017;43(4):410-3.