

UNIVERSIDAD DE NAVARRA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA



**CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES:
FACTORES PRONÓSTICO INFLUYENTES EN
LA SUPERVIVENCIA Y MODELOS DE
RIESGO.**

JOSÉ MARÍA VELIS CAMPILLO

2021

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

**CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES:
FACTORES PRONÓSTICO INFLUYENTES EN
LA SUPERVIVENCIA Y MODELOS DE
RIESGO**



Director de tesis

José Enrique Robles García

Doctorando

José María Velis Campillo

Pamplona, 2021

D. José Enrique Robles García, Profesor Titular de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Consultor del Departamento de Urología de la Clínica Universidad de Navarra

Certifica:

Que **D. José María Velis Campillo** ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “Carcinoma de células renales: Factores pronóstico influyentes en la supervivencia y modelos de riesgo” para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado el mismo, estoy conforme para su presentación para ser juzgado.

Pamplona, 10 de noviembre de 2021


Prof. Dr. José Enrique Robles García

D. Juan Ignacio Pascual Piédrola, Profesor Titular de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Consultor del Departamento de Urología de la Clínica Universidad de Navarra

Certifica:

Que **D. José María Velis Campillo** ha realizado bajo mi co-dirección el trabajo titulado “Carcinoma de células renales: Factores pronóstico influyentes en la supervivencia y modelos de riesgo” para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado el mismo, estoy conforme para su presentación para ser juzgado.

Pamplona, 10 de noviembre de 2021

Prof. Dr. Juan Ignacio Pascual Piédrola

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar las gracias al Departamento de Urología de la Clínica Universidad de Navarra por darme la oportunidad de formar una pequeña parte de su historia. Por la excelente formación académica y humana recibida y por tan buenos momentos disfrutados. Gracias a todos los compañeros con los que conviví durante casi ocho años, por su paciencia, cariño y generosidad.

También a mis actuales compañeros del Servicio de Urología del Hospital Universitario de la Ribera, por su confianza y estímulo constante para seguir creciendo cada día como urólogo y como persona. ¡Y por lo bien que nos lo pasamos trabajando!

GRACIAS a mi amigo y director de tesis José Enrique Robles. Por su ejemplo edificante, su disponibilidad, su diligencia, su apoyo incondicional y su fe en que este laborioso trabajo saldría a la luz (a pesar de no habérselo puesto fácil).

También a Ignacio Pascual por su confianza inquebrantable, su comprensión y su buen hacer como urólogo y como persona.

Por otro lado, quisiera dar las gracias a mi amigo Antonio Presencia, que aunque no tiene nada que ver con el campo de la Medicina, ha sido un apoyo anímico y logístico imprescindible para poder llevar a cabo este estudio.

Por último, dar las gracias a mi familia, por ser cada uno como sois. Por la admiración que os tengo y porque os quiero.

Artículos científicos publicados relacionados con la tesis:

- Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, García A, Tienza A, Algarra R, Pascual JI, Robles JE. **Metastatic renal cell carcinoma with cytoreductive nephrectomy. Risk model of cancer-specific survival.** *EurUrolSuppl.* 2016 Mar;15(3):e532.
- Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, García A, Domenech P, Algarra R, Tienza A, Pascual JI, Robles JE. **Risk models in patients with localized renal cell carcinoma.** *ActasUrol Esp.* 2017 Nov;41(9):564-570.

Comunicaciones orales y pósters presentados en reuniones científicas relacionados con la tesis:

- **Adenocarcinoma renal no metastásico. Modelo de riesgo de supervivencia libre de recidiva tumoral.** Velis JM, Algarra R, Merino I, Hevia M, Tienza A, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Costa Adeje (Tenerife), 11-14 Junio 2014.*
- **Adenocarcinoma renal pT1-pT2 tratado con nefrectomía. Factores influyentes en la progresión.** Velis JM, Hevia M, Merino I, Tienza A, Algarra R, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Costa Adeje (Tenerife), 11-14 Junio 2014.*
- **Estudio comparativo entre los pacientes con adenocarcinoma renal metastásico tratados con nefrectomía y los nefrectomizados**

- que evidencian recidiva metastásica.** Velis JM, Hevia M, Merino I, Tienza A, Algarra R, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Costa Adeje (Tenerife), 11-14 Junio 2014.*
- **Nefrectomía en pacientes con adenocarcinoma renal no metastásico. Recidiva y factores pronósticos influyentes.** Velis JM, Algarra R, Hevia M, Merino I, Tienza A, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Costa Adeje (Tenerife), 11-14 Junio 2014.*
 - **Nefrectomía parcial. Estudio comparativo entre cirugía abierta y laparoscópica.** Velis JM, Hevia M, Merino I, Tienza A, Algarra R, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Costa Adeje (Tenerife), 11-14 Junio 2014.*
 - **Adenocarcinoma renal no metastásico tratado con cirugía. Factores influyentes en el pronóstico.** Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, Tienza A, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual Piédrola JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XXX Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Las Palmas de Gran Canaria, 17-18 Abril 2015.*
 - **Nefrectomía en pacientes con carcinoma de células renales no metastásico. Factores pronóstico influyentes en la recidiva y en la supervivencia cáncer-específica.** Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M,

Merino I, Tienza A, Rosell D, Diez-Caballero F, Pascual JI, Robles JE, Zudaire JJ. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXX Congreso Nacional de Urología. Salamanca, 10-13 Junio 2015.*

- **Nefrectomía en pacientes con carcinoma de células renales metastásicos. Factores pronóstico influyentes en la supervivencia cáncer específica.** Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, Tienza A, Rosell D, Diez-Caballero F, Pascual JI, Robles JE, Zudaire JJ. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXX Congreso Nacional de Urología. Salamanca, 10-13 Junio 2015.*
- **Carcinoma de células renales metastásico. Modelo de riesgo de supervivencia cáncer-específica.** Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, Tienza A, Rosell D, Diez-Caballero F, Pascual JI, Robles JE, Zudaire JJ. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. LXXX Congreso Nacional de Urología. Salamanca, 10-13 Junio 2015.*
- **Metastatic renal cell carcinoma with cytoreductive nephrectomy. Risk model of cancer-specific survival.** Velis JM, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, García A, Tienza A, Algarra R, Pascual JI, Robles JE. **31th Annual EAU Congress. Munich, 11-15 Marzo 2016.**
- **Cáncer renal metastásico con nefrectomía citorreductora. Factores influyentes en la supervivencia libre de progresión a tratamiento con inhibidores de la tirosin-kinasa. Modelo de riesgo de progresión al tratamiento sistémico.** Velis JM, García A, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, Diez-Caballero F, Rosell D, Robles García JE, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de*

Urología.LXXXI Congreso Nacional de Urología. Toledo, 15-18 Junio 2016.

- **Cáncer renal metastásico con nefrectomía citorreductora en la era de las terapias diana. Factores influyentes en la supervivencia cáncer-específica y modelo de riesgo.**Velis JM, García A, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles García JE, Pascual JI.*Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología*.LXXXI Congreso Nacional de Urología. Toledo, 15-18 Junio 2016.
- **Modelo de riesgo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de células renales pT1-pT2 no metastásicos.** Velis JM, Doménech P, García A, Ancizu FJ, Hevia M, Merino I, Díez-Caballero F, Rosell D, Robles García JE, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología*.LXXXII Congreso Nacional de Urología. Sevilla, 7-10 Junio 2017.
- **Validez del modelo de Leibovich en una serie uni-institucional de carcinoma renal localizado.** Velis JM, Chiva S, Doménech P, García A, Ancizu FJ, Hevia M, Rosell D, Díez-Caballero F, Robles JE, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología*.LXXXIII Congreso Nacional de Urología. Gijón, 13-16 Junio 2018.
- **¿Son equivalentes la afectación de la grasa perirrenal y presencia de trombo tumoral en vena renal en el pronóstico de los carcinomas de células renales pT3a?**Velis JM, Doménech P, Robles JE, Gutiérrez C, Chiva S, García A, Ancizu FJ, Díez-Caballero F, Rosell D, Pascual JI. *Clínica Universidad de Navarra*.Departamento de

Urología.LXXXIV Congreso Nacional de Urología. Bilbao, 12-15
Junio 2019.

ÍNDICE

ÍNDICE:

1. <u>Introducción</u>	27
1.1 Epidemiología	29
1.2 Etiología	30
1.3 Tipos histológicos	31
1.4 Presentación clínica y diagnóstico	34
1.5 Estadificación	36
1.6 Tratamiento	39
2. <u>Hipótesis y objetivos</u>	49
2.1 Hipótesis de trabajo	51
2.2 Objetivos concretos	51
3. <u>Material y métodos</u>	53
3.1 Población a estudio	55
3.2 Recogida de datos	56
3.3 Estudio preoperatorio	56
3.4 Tratamiento quirúrgico	56
3.5 Procesamiento anatomopatológico	57
3.6 Seguimiento	58
3.7 Análisis estadístico	58
4. <u>Resultados</u>	63
4.1 Estudio de todo el grupo	65
4.1.1 Estudio descriptivo	65

4.1.2	Análisis de SCE de toda la serie	69
4.2	Evolución del tipo de paciente con CCR a lo largo de dos etapas (1990-2003 versus 2004-2013)	71
4.2.1	Características clínico-patológicas y SCE de ambos grupos	71
4.2.2	Comparación de SLE y SCE de los pacientes con CCR localizado tratados con cirugía en ambas etapas	75
4.2.3	Comparación de SG en pacientes con CCR metastásico con nefrectomía citorreductora en ambas etapas	77
4.2.4	Análisis de tendencias con Joint-Point Regression	79
4.3	Estudio de los pacientes con CCR localizado tratados con cirugía	85
4.3.1	Características clínico-patológicas de los pacientes con CRcclocalizado	88
4.3.2	Supervivencia y factores pronóstico influyentes en la SLE y SCE de los pacientes con CRcc localizado	90
4.3.3	Elaboración de modelos de riesgo de SLE y de SCE de los pacientes con CRcc localizado	94
4.3.4	Validación externa del modelo de riesgo de Leibovich 2003 (Mayo Clinic) y comparación con modelo de riesgo de SLE CUN en pacientes con CRcc localizado	97
4.3.5	Validación externa del modelo de riesgo de GRANT (Grade, Age, Nodes, Tumor) y comparación con modelo de riesgo de SLE CUN en pacientes con CRcc localizado	100

4.3.6	Estudio comparativo características clínico-patológicas, SLE y SCE de los pacientes con CCR cromófobos y papilares localizado	102
4.3.7	Supervivencia y factores pronóstico influyentes en la SLE y SCE de los pacientes con CRncc localizado	105
4.3.8	Elaboración de modelo de riesgo de SLE en pacientes con CRncc localizado	109
4.4	Estudio de los pacientes con CRR metastásico	111
4.4.1	Análisis comparativo y de SG de pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico	111
4.4.2	Supervivencia y factores pronóstico influyentes en pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico, excluyendo a los pacientes oligometastásicos	119
4.4.3	Elaboración de modelo de riesgo de SG en pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico, excluyendo a los pacientes oligometastásicos	121
4.4.4	Supervivencia y factores pronóstico influyentes en pacientes con CCR oligometastásico sincrónico y metacrónico tratados mediante metastasectomía citorreductora	123
4.4.5	Elaboración de modelo de riesgo de SG en pacientes con CCR oligometastásico sincrónico y metacrónico, tratados mediante metastasectomía citorreductora	125
5.	<u>Discusión</u>	127

5.1 Evolución del tipo de paciente con CCR a lo largo de dos etapas (1990-2003 versus 2004-2013)	131
5.2 Factores pronóstico influyentes en la SLE y SCE de pacientes con CCR localizado y modelos de riesgo	138
5.3 Factores pronóstico influyentes en la SG de pacientes con CCR metastásico, sincrónico y metacrónico, y modelos de riesgo	145
5.4 Limitaciones	151
6. <u>Conclusiones</u>	153
7. <u>Bibliografía</u>	157

ABREVIATURAS

CCR: carcinoma de células renales.

CCRm: carcinoma de células renales metastásico.

CCRom: carcinoma de células renales oligometastásico.

CRcc: carcinoma renal de células claras.

CRncc: carcinoma renal no células claras.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

SCE: supervivencia cáncer-específica.

SG: supervivencia global.

CUN: Clínica Universidad de Navarra

TAC: tomografía axial computarizada.

RNM: resonancia nuclear magnética.

HR: hazard ratio.

IC: Intervalo de confianza.

NA: nefrectomía ampliada.

NAL: nefrectomía ampliada laparoscópica.

NP: nefrectomía parcial.

NPL: nefrectomía parcial laparoscópica.

NA Cec: nefrectomía ampliada con circulación extracorpórea.

1. Introducción

1. Introducción

1.1 Epidemiología:

El carcinoma renal supone alrededor de un 2-3% de todos los tumores diagnosticados y de causas de muerte por cáncer en el mundo, con unas proporciones de incidencia generalmente más elevadas en países desarrollados¹. Anualmente, se diagnostican unos 295.000 nuevos casos de cáncer renal y se registran alrededor de 134.000 muertes por esta causa a nivel mundial^{2,3}. En estados Unidos se diagnostican unos 63.000 nuevos casos y unas 14.000 muertes por año⁴, mientras que en Europa suponen unos 84.000 nuevos casos y unas 35.000 muertes por año⁵. Es más frecuente en varones que en mujeres (en razón de 2:1 de nuevos casos). Según datos de la SEOM (sociedad española de oncología médica), en España se diagnostican unos 6500 nuevos casos y unas 2300 muertes por año.

La mayor incidencia de carcinoma renal se da en la República Checa con una proporción de 22,1 y 9,9 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente, en el periodo entre 2003-2007⁶. La incidencia es muy alta en los países Bálticos y de Europa del Este, aunque las razones son desconocidas. La incidencia global ha ido aumentando en la última década, mientras que la mortalidad ha ido en descenso. Esta divergencia es particularmente evidente en países desarrollados. Por ejemplo, un análisis de la base de datos de Estados Unidos (SEER: Surveillance, Epidemiology, and EndResults), indica que el aumento de la incidencia en carcinoma de células renales se produce a expensas de tumores pequeños y localizados, probablemente, en parte al menos, por

el aumento del diagnóstico incidental de masas renales pequeñas (de un tamaño ≤ 4 cm de diámetro mayor) sin enfermedad metastásica a distancia⁷.

1.2 Etiología:

La incidencia aumenta de manera significativa con la edad y es mayor en hombres que en mujeres. En estados Unidos la incidencia varía en función del grupo étnico: siendo mayor en americanos nativos, indígenas de Alaska y afroamericanos y menor en americanos asiáticos y personas de las islas del Pacífico⁴.

Los factores de riesgo más establecidos para el desarrollo de carcinoma de células renales son el exceso de peso, la hipertensión arterial y ser fumador⁸, apareciendo aproximadamente en la mitad de los nuevos casos diagnosticados en Estados Unidos⁹. Otras características médicas que se han relacionado con el desarrollo de carcinoma renal son la insuficiencia renal crónica, la hemodiálisis, el trasplante renal, la enfermedad poliquística renal, un diagnóstico previo de carcinoma renal o la diabetes mellitus⁸.

Algunos factores como la dieta, el estilo de vida, el trabajo y algunos factores ambientales también se han asociado al desarrollo de carcinoma renal con distintos niveles de evidencia¹⁰. Por ejemplo, existen estudios contradictorios sobre el consumo de carne roja o el consumo moderado de alcohol (≥ 11 g. al día)^{11,12,13}.

También hay factores genéticos que aumentan el riesgo de padecer carcinoma de células renales: se ha podido comprobar que pacientes con

historia familiar de cáncer renal presentan el doble de probabilidades de padecerlo¹⁴. Las investigaciones en carcinoma de células renales familiar han descubierto mutaciones en al menos 11 genes (BAP1, FLCN, FH, MET, PTEN, SDHB, SDHC, SDHD, TSC1, TSC2 y VHL), algunas de las cuales se han asociado al desarrollo esporádico del carcinoma de células renales¹⁵. Un ejemplo destacado es la mutación del gen de vonHippel-Lindau (VHL), que se caracteriza por presentar elevadas probabilidades de desarrollo de carcinoma renal de células claras¹⁶. Los estudios de todo el genoma han asociado 6 locus con el desarrollo de cáncer renal: 2p21, 2q22.3, 8q24.21, 11q13.3, 12p11.23 y 12q24.31¹⁷⁻²⁰.

1.3 Tipos histológicos:

Carcinoma renal de células claras. Constituyen entre el 70-80% de los tumores renales, por lo que se considera como la variedad “convencional”²¹. Se trata de tumores muy vascularizados, que contienen una red de sinusoides vasculares intercalados entre acinos de células tumorales. Las células claras son típicamente redondas o poligonales, con abundante glucógeno, colesterol y fosfolípidos en su citoplasma, los cuales son fácilmente eliminados por los agentes disolventes utilizados en el proceso histológico de rutina²².

Alrededor de un 15% de los mismos son de características quísticas, lo cual confiere baja agresividad.

Entre un 2-5% de éstos, presentan características sarcomatoides, que son de mal pronóstico, y que se identifican por el tipo celular y la apariencia macroscópica: células fusiformes y aspecto nodular blanco-grisáceo.

Es la variedad histológica que con mayor frecuencia produce crecimiento tumoral vascular venoso²³.

Carcinoma Papilar. Llamado cromófilo en la antigua clasificación de Mainz, es el segundo más frecuente, representando entre un 10-15% de los tumores renales²⁴. Es más frecuente encontrarlos en pacientes con enfermedad renal terminal o con poliquistosis renal. Se trata de tumores en su mayoría hipovasculares. Al examen microscópico la mayoría están constituidos por células basófilas o eosinófilas, dispuestas configurando una arquitectura papilar, tubular o túbulo-papilar. Al menos el 75% del tumor debe tener esta estructura para ser considerado como tal, aunque hoy la definición es esencialmente genética. Una característica única del carcinoma papilar es su tendencia a la multicentricidad que se aproxima al 40% en muchas series²¹.

Se han descrito dos variantes en función de las características citológicas, inmunohistoquímicas y de expresión génica^{25, 26, 27}:

- *Papilar tipo I*: que es la variante más común. Constituida por células basófilas con escaso citoplasma.
- *Papilar tipo II*: más agresiva. Constituida por células eosinófilas con abundante citoplasma granular.

Los dos subtipos se corresponden con dos síndromes familiares de carcinoma de células renales: el síndrome del carcinoma renal papilar hereditario con el tipo I, y la leiomiomatosis hereditaria con carcinoma renal con el tipo II.

Las alteraciones citogénéticas asociadas con el carcinoma renal papilar son características e incluyen la trisomía del cromosoma 7 y 17 y la pérdida del cromosoma Y²⁸.

Carcinoma cromóforo. Descrito en 1985, es un subtipo histológico que parece derivarse de la porción cortical de los conductos colectores²⁹. Representa entre el 3-5% de los tumores renales. Las células tumorales muestran un citoplasma típicamente transparente, con un fino patrón reticular, que da una apariencia de “célula vegetal”. El nombre que recibe es debido a su naturaleza cromófora, sin embargo, también se han descrito variantes eosinofílicas que suponen un 30% de los casos^{30,31}. En cualquier caso, las características más distintivas del carcinoma renal de células cromóforas es el hallazgo de la presencia de un halo perinuclear y, a la microscopía electrónica, de numerosas microvesículas citoplasmáticas de unos 150-300 nm, que se colorean de azul con la tinción de hierro coloidal (tinción de Hale).

En análisis genéticos se objetivan múltiplesmonosomías en los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21, así como ADN hipodiploide en los análisis por citometría de flujo en la mayor parte de los casos³².

Carcinoma del conducto colector o Carcinoma de los conductos de Bellini.

Es un tipo histológico raro que supone menos del 1% de los tumores renales²⁹. Son tumores muy agresivos que, en la mayoría de los casos publicados, al diagnóstico, son de alto grado, se presentan en estadios avanzados y no responden a las terapias convencionales³³. Microscópicamente incluyen estructuras pseudo-tubulares, nidos o cordones, revestidas por una sola capa de células cuboidales, que a veces parecen tachuelas en medio de un vasto estroma laxo, creando a menudo una apariencia de “adoquín”. Presenta displasia de las células de los neotúbulos con tinción intensa a mucina del citoplasma³⁴.

Carcinoma medular renal. Es un tipo que ocurre casi exclusivamente en asociación con la enfermedad de células falciformes. Aunque también los hay asociados a leiomiomatosis uterina y cutánea (como ocurre en el síndrome de Reed, con alteración del gen fumarato-hidratasa). Suele diagnosticarse en afroamericanos jóvenes, a menudo en la tercera década de vida, y en muchos casos son localmente avanzados y metastásicos en el momento del diagnóstico^{35,36}. Este tumor comparte muchas características histológicas con el carcinoma del conducto colector, y algunos autores lo consideran un subtipo de carcinoma de conducto colector o al menos un tumor estrechamente relacionado^{29,36}. Tiene un curso muy agresivo. Se cree que tiene su origen en el epitelio calicular, cerca de las papilas renales, y que, junto a la asociación al rasgo falciforme, sugiere que un ambiente relativamente hipóxico puede contribuir a la carcinogénesis.

Carcinoma renal inclasificable. Representa una pequeña minoría de casos (<3%) de presunto carcinoma de células renales con características que permanecen indeterminadas incluso después de un minucioso análisis³⁷. La mayoría son poco diferenciados y están asociados con un comportamiento biológico altamente agresivo, lo que les confiere mal pronóstico³⁸. Dentro de éstos se encuentran aquellos con diferenciación sarcomatoide pero sin estirpe epitelial discernible.

1.4 Presentación clínica y diagnóstico:

Dada la localización de los riñones en el retroperitoneo, la mayor parte de las masas renales son asintomáticas y no palpables hasta fases muy avanzadas. En la actualidad, más del 60% de las masas renales se diagnostican de manera incidental, debido al uso cada vez más frecuente

de pruebas de imagen no invasivas para el estudio de múltiples síntomas inespecíficos³⁹.

Un tercio de los pacientes tienen metástasis en su presentación, a los que hay que sumar los pacientes clínicamente localizados que presentarán recidiva de su enfermedad a lo largo del seguimiento (alrededor de un 20-30%)^{40, 41}.

De entre los síntomas asociados con la aparición de carcinomas renales se encuentran aquellos derivados de la lesión a nivel local, de los posibles síndromes paraneoplásicos o de la presencia de enfermedad metastásica. A nivel local pueden producir hematuria, efecto masa, dolor y hematoma perirrenal o edema bilateral de extremidades inferiores y/o varicocele derecho en caso de obstrucción de la vena cava inferior por crecimiento tumoral vascular venoso. De entre los síndromes paraneoplásicos: hipercalcemia, hipertensión, policitemia, síndrome de Stauffer... Y debido a la enfermedad metastásica pueden producir entre otros: tos persistente, dolor óseo, síntomas constitucionales, adenopatías cervicales...

Afortunadamente, la tríada clásica consistente en dolor, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es de aparición rara en la actualidad, ya que casi siempre denota enfermedad avanzada. Otros indicadores de enfermedad avanzada son: la presencia de síntomas constitucionales (como la pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna) y algunos hallazgos en la exploración física (como la palpación de adenopatías cervicales, la presencia de varicocele o edema de extremidades inferiores).

Aproximadamente, un 20% de los pacientes con carcinoma de células renales presentan algún síndrome paraneoplásico y unos pocos se asocian

con una gran diversidad de síndromes como: una tasa de sedimentación eritrocitaria elevada, hipertensión, anemia, caquexia, pirosis, función hepática alterada, hipercalcemia, policitemia, neuromiopatía, amiloidosis... De hecho, era conocido como el tumor del internista, por la predominancia de síntomas sistémicos respecto a los locales. En la actualidad una denominación más apropiada sería el tumor del radiólogo, dada la elevada frecuencia de detección incidental⁴².

Mediante la ecografía podemos distinguir con claridad el componente sólido del líquido y establecer o no el diagnóstico de quiste renal simple. Existen criterios estrictos que definen los quistes renales simples: su forma redondeada u ovalada sin presencia de ecos en su interior, una pared lisa y refuerzo de la pared posterior. Una masa renal que no presente estrictamente estos criterios ecográficos debe ser estudiada mediante tomografía axial computarizada, siendo ésta la prueba más importante para evaluar la naturaleza de una masa renal. En general cualquier masa renal que realce con la administración de contraste endovenoso más de 15 unidades Hounsfield, debe considerarse un carcinoma de células renales mientras no se demuestre lo contrario⁴³. Entre un 10-20% de las masas sólidas renales los hallazgos del TAC son indeterminados y se necesita de pruebas alternativas o de exéresis quirúrgica de la misma para establecer el diagnóstico definitivo. La resonancia nuclear magnética es la alternativa estándar al TAC para la caracterización de las masas renales⁴³,

⁴⁴.

Además de para la caracterización de la masa renal que confirme el diagnóstico, un TAC de abdomen junto con el de tórax son necesarios para realizar el estudio de extensión, que podrá completarse mediante la realización de una gammagrafía ósea y/o una RNM cerebral en caso de

que el paciente presente síntomas que nos pudieran hacer sospechar metástasis óseas o cerebrales.

1.5 Estadificación:

El sistema de tumores, ganglios y metástasis (TNM) propuesto por la Unión Internacional contra el cáncer (UICC) ha sido adoptado por la comunidad científica como consenso de estadiaje del carcinoma de células renales⁴⁵. Este ha sufrido numerosas revisiones a lo largo del tiempo, siendo la última actualización, de uso en el momento actual, propuesta por parte de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en el año 2017 y en la que se presentan nuestros datos.

TUMOR PRIMARIO

T₁: tumor \leq 7 cm y confinado al riñón.

T_{1a}: tumor \leq 4 cm y confinado al riñón

T_{1b}: tumor $>$ 4 cm y \leq 7 cm y confinado al riñón.

T₂: tumor $>$ 7 cm y confinado al riñón.

T_{2a}: tumor $>$ 7 cm y \leq 10 cm y confinado al riñón.

T_{2b}: tumor $>$ 10 cm y confinado al riñón.

T₃: tumor que se extiende en la vena renal, tejido perinefrítico, sin afectar a la glándula suprarrenal ipsilateral y no más allá de la fascia de Gerota.

T_{3a}: tumor que se extiende a la vena renal o sus ramas (incluyendo su pared), invade tejido perirrenal o la grasa del seno renal, pero no sobrepasa la fascia de Gerota.

T_{3b}: tumor que se extiende dentro de la vena cava inferior por debajo del diafragma.

T_{3c}: tumor que se extiende dentro de la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la misma.

T₄: tumor que invade la fascia de Gerota o extensión contigua a la glándula suprarrenal ipsilateral.

GANGLIOS REGIONALES

N₀: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N₁: metástasis en ganglios linfáticos regionales.

METÁSTASIS A DISTANCIA

M₀: no hay metástasis a distancia.

M₁: metástasis a distancia.

Agrupación por estadios:

- **Estadio I:** T₁N₀M₀
- **Estadio II:** T₂N₀M₀
- **Estadio III:** T₃N₀₋₁M₀ y T₁₋₂N₁M₀
- **Estadio IV:** T₄N₀₋₁₋₂M₀, T₁₋₄N₂M₀ y T₁₋₄N₀₋₁M₁

Grado histológico: en la calificación tumoral, las características nucleares pueden ser muy variables. Así pues, la clasificación se ha basado principalmente en el tamaño y la forma nucleares y en la presencia o ausencia de nucléolos prominentes. El sistema de gradación de Furhman ha sido el de mayor consenso, reconociéndose como un factor pronóstico

independiente en los carcinomas de células renales y especialmente en los de células claras^{46,47}.

Grado de Furhman	Tamaño Nuclear	Estructura Nuclear	Nucléolos	Grado de diferenciación
I	10 mm	Redondo, uniforme	Ausente o discreto	Bien diferenciado
II	15 mm	Irregular	Pequeño	Moderadamente diferenciado
III	20 mm	Irregular	Prominente	Pobrementemente diferenciado
IV	>20 mm	Bizarro, a menudo multilobulado	Prominente, presencia de gruesos grumos de cromatina	Muy pobrementemente diferenciado

Estadificación del nivel de trombo tumoral en vena cava inferior:

I: adyacente al ostium de la vena renal.

II: que se extiende hasta la parte inferior del hígado.

III: que implica la porción intrahepática de la vena cava inferior por debajo del diafragma.

IV: que se extiende por encima del diafragma.

1.6 Tratamiento

1.6.1 Tratamiento del carcinoma de células renales localizado

Las perspectivas acerca del carcinoma de células renales cT₁ han cambiado sustancialmente en las dos últimas décadas. Anteriormente todas las masas renales se consideraban malignas y el tratamiento era agresivo mediante nefrectomía radical. Actualmente conocemos que

existe gran heterogenicidad en la biología molecular de estas lesiones, por lo que existen múltiples estrategias terapéuticas que incluyen la nefrectomía parcial, la nefrectomía radical, la ablación térmica o la vigilancia activa^{48, 49, 50}.

La **nefrectomía parcial** es el tratamiento estándar para las masas renales ≤ 4 cm (T_{1a}), siempre que sea posible, ya que la nefrectomía radical supone un sobretratamiento para la mayoría de estas lesiones, que tienden a tener un potencial biológico limitado⁴⁸. También es preferible en aquellos pacientes en los que es muy importante preservar toda la función renal posible, como aquellos con insuficiencia renal previa, con alteraciones del riñón contralateral o aquellos con carcinoma de células renales multifocal o familiar. La tasa de recurrencia local en pacientes tratados mediante nefrectomía parcial es del 1-2%, con una supervivencia global libre de enfermedad de más del 90%⁴⁸. Esta técnica exige realizar un estudio exhaustivo de la vascularización renal con el fin de preparar y valorar la idoneidad de la cirugía. En cuanto a la función renal tras la nefrectomía parcial, la mayoría de estudios indican que el factor más importante es la cantidad de nefronas preservadas, mientras que el tiempo de isquemia tendría un papel secundario, puesto que siempre que el tiempo de isquemia caliente sea limitado (<25 minutos) la mayoría de las nefronas recuperarán su función basal⁵¹.

Los carcinomas de células renales más grandes (T_{1b} o T_2), presentan un mayor potencial oncológico y con frecuencia ya han reemplazado una porción sustancial del parénquima renal, por lo que los beneficios de la nefrectomía parcial, con un riñón contralateral normal, son limitados y habrá que individualizar en cada caso.

Inicialmente la **nefrectomía radical**, con control y ligadura temprana del pedículo renal y disección primaria externa a la fascia de Gerota, incluía la adrenalectomía ipsilateral y una linfadenectomía extendida aorto-cava. Sin embargo, así como la realización de una nefrectomía perifascial es indudable, en la práctica de rutina la adrenalectomía ipsilateral no es necesaria^{52, 53}, salvo que la lesión renal infiltre la misma o exista gran dificultad para su disección por encontrarse muy adherida. Del mismo modo ocurre con la realización de una linfadenectomía extendida, que tampoco ha mostrado ninguna ventaja frente a no realizarla^{54, 55}. Además, los ganglios con mayor potencial de afectación oncológica suelen estar incluidos en la realización de la nefrectomía radical que suele incluir los ganglios perihiliares y pericavos o periaórticos adyacentes.

La vía de abordaje, tanto en la nefrectomía parcial como en la radical, vendrá determinada por el tamaño y localización del tumor, así como por los antecedentes médico-quirúrgicos del paciente. En la actualidad, la mayoría de los pacientes se manejan con abordaje laparoscópico, ya que ha permitido replicar los buenos resultados oncológicos de la cirugía abierta con las ventajas propias de la cirugía mínimamente invasiva de menor morbilidad. Así, de manera genérica, la cirugía abierta ha quedado para tumores de tamaño >10-12 cm o con afectación vascular venosa, así como para aquellos pacientes que por sus antecedentes médicos no puedan tolerar el neumoperitoneo durante el acto quirúrgico. Tanto en cirugía abierta como en cirugía laparoscópica el abordaje transperitoneal es el preferido por la mayor parte de los urólogos.

Las **terapias térmicas ablativas**, incluyendo la crioablación y la radiofrecuencia, han emergido como alternativas a la nefrectomía parcial en pacientes con carcinoma de células renales localizado⁵⁶. Ambas

técnicas se pueden realizar de manera percutánea o tras exposición por vía laparoscópica, reduciendo la morbilidad y ofreciendo una recuperación más rápida^{56, 57}. Así pues, constituyen alternativas razonables a la nefrectomía parcial en pacientes seleccionados. En general, su eficacia oncológica a largo plazo no está tan bien establecida como la exéresis quirúrgica, ya que los datos actuales sugieren tasas de recurrencia más altas que las de los abordajes quirúrgicos⁵⁸. Los candidatos ideales son pacientes con edad avanzada o con comorbilidades significativas que se decantan por una actitud activa, pero que no son candidatos óptimos para una cirugía convencional; pacientes con una recurrencia local tras haber sido tratados mediante nefrectomía parcial; o pacientes con carcinoma de células renales hereditario que presentan lesiones multifocales⁵⁸. La experiencia clínica y el seguimiento de los pacientes tras la crioablación, sugieren un buen control local en aproximadamente el 90% de los pacientes^{59,60}, aunque muchos estudios presentan un seguimiento limitado y, a menudo, incompleto. Además, el diagnóstico de la recidiva local es complicado, por la presencia de fibrosis en el lecho tumoral que puede ser difícil de distinguir del cáncer residual. La experiencia con la radiofrecuencia ha sido más variable, dependiendo de la experiencia del cirujano, de las diferentes plataformas a las que se puede acceder para realizar este procedimiento y a la incapacidad para monitorizar el procedimiento tan rigurosamente como la crioablación⁵⁶. El control local tras la radiofrecuencia es difícil de determinar, aunque la mayoría de los estudios estima que está entre el 80-90%^{48, 58}. La tecnología de la radiofrecuencia continúa mejorando y la mayoría de las series contemporáneas presentan unas tasas de recidiva local relativamente bajas, aunque algunos de los pacientes requieren tratamientos repetidos

para lograr un buen control local, lo cual es infrecuente en la crioablación y raro tras la cirugía⁵⁶. También se están desarrollando nuevas tecnologías como el HIFU o el Cyberknife.

El diagnóstico incidental de muchos carcinomas de células renales en pacientes ancianos asintomáticos o de riesgo quirúrgico alto ha permitido observar la tasa de crecimiento de estos tumores en pacientes que no pueden o no quieren someterse a cirugía^{61, 62}. Así pues, series de varios centros han confirmado que muchas masas renales pequeñas (<3cm) crecen lentamente (tasa de crecimiento medio de 0,12 a 0,34 cm/año) y que presentan una tasa baja de metástasis (1,2% a 2 % durante 2 a 4 años de seguimiento). Todo esto sugiere que la **vigilancia activa** pueda ser una estrategia de gestión razonable en pacientes cuidadosamente seleccionados^{63, 64}. En general la vigilancia activa no es apropiada para pacientes con masas renales > 3 cm, heterogéneas o mal definidas o cuando la biopsia indica que se trata de un carcinoma de células renales potencialmente agresivo, excepto en pacientes con esperanza de vida limitada. Tampoco es aconsejable en pacientes jóvenes, sanos con tumores pequeños y sólidos cuyas características radiológicas sugieran un carcinoma de células renales. La vigilancia activa requiere inicialmente la realización de una biopsia percutánea del tumor. El seguimiento es individualizado en función de la tasa de crecimiento que se calcula con un control de imagen con TAC o RNM a los 6 meses, y en función de la misma mediante nuevo TAC, RNM o ecografía al menos 1 vez al año.

1.6.2 Tratamiento del carcinoma de células renales localmente avanzado

Una de las características únicas del carcinoma de células renales es su patrón frecuente de crecimiento intraluminal en la circulación venosa renal y que puede extenderse por la vena cava inferior en sentido cefálico hasta la aurícula derecha o más allá, como sucede entre un 4%-10% de los pacientes. Con el añadido de que muchos de éstos pacientes, a pesar del crecimiento tumoral por la vena cava inferior, no presentan metástasis⁶⁵,⁶⁶. Esto supone que un 45%-70% de éstos pacientes se pueden curar con un planteamiento quirúrgico agresivo que incluya la nefrectomía radical y la trombectomía. El abordaje quirúrgico se adapta en función del nivel del trombo tumoral, pero comienza siempre con la disección renal y una ligadura lo más temprana posible de la arteria renal⁶⁷. En general los trombos de nivel I se aíslan mediante la colocación de un clamp de Satinsky alrededor del ostium de la vena renal. Los trombos de nivel II requieren un control y clampaje de la vena cava inferior por encima y por debajo del trombo, con control de la vena contralateral y de venas lumbares. Se abre el ostium de la vena renal y se elimina el trombo, salvo que éste infiltre la pared de la cava, en cuyo caso habría que hacer resección de la misma intentando conseguir márgenes quirúrgicos negativos para disminuir el riesgo de recurrencia. El control vascular para los trombos de nivel III y nivel IV requieren una disección más extensa, circulación extracorpórea cardiopulmonar y parada cardíaca en hipotermia. Para los trombos de nivel III, la movilización del hígado con exposición de la vena cava inferior intrahepática puede permitir un aislamiento del trombo con clampaje de la cava por debajo de las venas

suprahepáticas, procediendo de manera similar a como se realiza con el trombo a nivel II.

En la mayoría de las series, el carcinoma de células renales invade estructuras adyacentes (T₄) en un 2% de los casos⁶⁸. Son pacientes que suelen presentar dolor, generalmente por la infiltración de la pared abdominal posterior, raíces nerviosas o músculos paraespinosos. Son tumores grandes que pueden infiltrar la glándula suprarrenal ipsilateral, aunque rara vez infiltran el hígado al que suelen desplazar, siendo más frecuentes la aparición de metástasis hepáticas que la infiltración local por contigüidad⁶⁹. La infiltración duodenal o pancreática es infrecuente. Sí es más frecuente la infiltración del colon y su mesenterio. Aproximadamente sólo un 40% de los pacientes en los que se sospecha infiltración de estructuras vecinas en el preoperatorio, se confirman posteriormente en el análisis patológico. Debido a que la terapia quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo del carcinoma de células renales, el tratamiento de estos pacientes es la nefrectomía radical con resección en bloque de las estructuras adyacentes afectadas. Por ello es importante una planificación exhaustiva de la cirugía, por si es necesaria la colaboración de otro equipo quirúrgico, así como advertir al paciente de la mayor probabilidad de morbilidad que presentan estas cirugías.

La necesidad de linfadenectomía extendida en pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado es controvertida en la actualidad, ya que los estudios realizados hasta el momento no demuestran una clara ventaja^{54, 55}.

1.6.3 Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico

El manejo de los pacientes con carcinoma de células renales metastásico es complejo y multidisciplinar. Será individualizado en cada paciente según su estado general, sus características clínico-patológicas, así como el número y la localización de las metástasis.

En cuanto al tratamiento sistémico distinguimos dos etapas: la de la inmunoterapia hasta el año 2005 y la de las terapias diana, a partir de ese año.

La valoración inicial de estos pacientes supone el planteamiento de la posibilidad de realizar una nefrectomía citorreductora, cuya indicación siempre ha sido controvertida. Inicialmente, en la etapa de la inmunoterapia, quedó demostrado con numerosos estudios retrospectivos y dos estudios fase III, multicéntricos, prospectivos y aleatorizados⁷⁰, que la nefrectomía citorreductora suponía una mejora significativa, tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de progresión de la enfermedad, en aquellos pacientes que presentaban un buen estado general. Del mismo modo, numerosos estudios retrospectivos avalaban la mejora significativa de la supervivencia en pacientes con CCRm tratados inicialmente con nefrectomía citorreductora y posterior tratamiento sistémico con terapias diana^{71, 72}. Recientemente se han publicado los resultados de dos estudios fase III, multicéntricos, prospectivos y aleatorizados: estudio CARMENA que compara nefrectomía citorreductora y Sunitinib frente a Sunitinib sólo⁷³ y el estudio SURTIME que valora si los beneficios de la nefrectomía citorreductora son mayores si el Sunitinib se administra antes o después del tratamiento quirúrgico⁷⁴. Ambos (especialmente el segundo) con importantes limitaciones en

cuanto al reclutamiento de pacientes. CARMENA concluye que el tratamiento con sunitinib sólo no es inferior al tratamiento inicial con nefrectomía citorreductora seguido de sunitinib en pacientes con CCRm de riesgo intermedio o alto riesgo de MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)⁷³. Sin embargo, con respecto a la valoración del aporte de supervivencia de la nefrectomía citorreductora, esto queda de nuevo obsoleto, puesto que las recomendaciones actuales de primera línea de tratamiento sistémico incluyen inhibidores de la tirosin-kinasa de segunda generación en combinación con anticuerpos monoclonales o inmunoterapia dual.

El siguiente paso es plantear la posibilidad de realizar, en aquellos pacientes con nefrectomía citorreductora y que sean oligometastásicos, la exéresis quirúrgica de las metástasis con intención de que queden libre de enfermedad. Los estudios retrospectivos realizados hasta el momento, indican que aquellos pacientes metastásicos a los que tras la nefrectomía y metastasectomía citorreductora se les deja libres de enfermedad, son los que mejor supervivencia global y libre de progresión presentan⁷⁵.

Por último, las terapias sistémicas. Como hemos mencionado hasta el año 2005 se basaban en inmunoterapia con citoquinas como el Interferón- α y la Interleuquina-2 a altas dosis. Pero desde entonces se han ido desarrollando numerosos tratamientos dirigidos. Entre ellos, los inhibidores de la tirosin-kinasa, dirigidos frente al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como el sorafenib, sunitinib, pazopanib inicialmente y una segunda generación como axitinib, lenvatinib y cabozantinib. Éstos últimos actualmente recomendados en combinación con anticuerpos monoclonales como tratamiento de primera línea en todos los grupos de riesgo de IMDC (International Metastatic Renal Cell

Carcinoma Database Consortium): axitinib + pembrolizumab, levatinib + pembrolizumab y cabozantinib + nivolumab. Además para pacientes con CCRm de riesgo intermedio y alto riesgo de IMDC también se puede utilizar como primera línea inmunoterapia dual con ipililumab + nivolumab⁷⁶.

2 Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis de trabajo:

Una vez expuesto el panorama actual del CCR trabajaremos bajo las siguientes hipótesis:

1. Ausencia de diferencias en las características clínico-patológicas, en la supervivencia, en el diagnóstico y en el tratamiento en los pacientes con CCR tratados con cirugía entre 1990-2003 versus 2004-2013.
2. Ausencia de diferencias entre nuestro propio modelo pronóstico con otros ya validados para pacientes con CCR localizado.
3. Ausencia de diferencias en las características clínico-patológicas y en la supervivencia de los pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico.

2.2 Objetivos:

Con estas hipótesis concretaremos el trabajo en los siguientes objetivos:

1. Estudio longitudinal para analizar la evolución en el tiempo (1990-2013) de los pacientes con CCR.
2. Estudio de los pacientes con carcinoma de células renales clínicamente localizado:
 - a) Estudio de la SLE y la SCE, así como las variables clínico-patológicas de influencia pronóstica en ambas, tanto para pacientes con CCRcc, como para los CCRncc.

b) Diseño de modelos de riesgo de SLE y de SCE en ambos grupos.

c) Comparación de nuestro modelo de riesgo de SLE para pacientes con CRcc con otros modelos de riesgo.

3. Estudio de los pacientes con CCRm:

a) Estudio comparativo de la SG y variables clínico-patológicas en pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico.

b) Estudio de las variables pronósticas influyentes en la SG de los pacientes con CCRm y CCRom y diseño de modelos de riesgo de SG para estos pacientes.

3. Material y métodos

3. Material y métodos

3.1 Población a estudio:

Entre enero de 1990 y diciembre de 2013, 722 pacientes con carcinoma de células renales (626 pacientes con CCR localizado y 96 con CCR metastásico al diagnóstico), han recibido tratamiento quirúrgico en nuestro centro, por el mismo grupo de cirujanos.

Realizamos un estudio analítico, observacional y retrospectivo de sus características y de todos los factores influyentes en la supervivencia libre de enfermedad y cáncer-específica.

Tal y como se puede observar en los objetivos, debido a la diferencia de pronóstico, distinguiremos dos grupos, que estudiaremos por separado: pacientes no metastásicos y pacientes metastásicos. Por lo que, suponiendo, según la literatura, una tasa de supervivencia cáncer específica en pacientes no metastásicos del 85%, con una proporción de pacientes no metastásicos del 90%, para poder determinar supervivencias en el grupo de metastásicos mayores o iguales al 70%, con un índice de confianza del 95%, un error de 0,05 y una potencia del 90%, se necesitarían un total de 623 pacientes: 560 no metastásicos y 63 metastásicos (cálculos realizados con MedCalcStatistical Software versión 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>;2018).

3.2 Recogida de datos:

Todas las variables han sido recogidas a partir de la historia clínica hospitalaria (revisadas una a una por el equipo médico) mediante un sistema de disociación de datos respetando la privacidad de los pacientes. Las variables recogidas quedan resumidas en el apartado de resultados.

3.3 Estudio preoperatorio:

Previamente al tratamiento quirúrgico, todos los pacientes fueron evaluados en consulta de urología realizando una historia clínica detallada con exploración física. El estudio de extensión se completó en todos los casos mediante TAC tóraco-abdominal. Como regla general, se realizó gammagrafía ósea a aquellos pacientes que referían síntomas que podían hacer sospechar la presencia de metástasis óseas. Asimismo, se realizó RNM cerebral a aquellos pacientes que clínicamente sugerían focalidad neurológica, para descartar posibles metástasis cerebrales.

3.4 Tratamiento quirúrgico:

En nuestro centro, hasta finales de los años 90 a todos los pacientes se les realizó una nefrectomía radical abierta, en la mayoría de los casos mediante abordaje transperitoneal. La técnica fue descrita por Robson en 1969⁷⁷, aunque en la actualidad, como hemos comentado en la introducción, no se realiza de manera sistemática la adrenalectomía ipsilateral ni la linfadenectomía aorto-cava extendida.

A partir de 1998 empezamos a generalizar la nefrectomía parcial en aquellos pacientes con masas renales pequeñas, siempre y cuando la

localización de las mismas permitiese esperar un buen resultado oncológico. En el caso de las nefrectomías parciales abiertas el abordaje más utilizado en nuestro caso ha sido el extraperitoneal.

El abordaje laparoscópico se realizó en nuestro centro por primera vez en el año 2004. La vía más utilizada en la mayor parte de los casos ha sido la transperitoneal tanto para nefrectomía parcial como radical, a excepción de algunos pocos casos que se han realizado por retroperitoneoscopia.

Así pues, desde 2004 el abordaje ha sido fundamentalmente laparoscópico, quedando la cirugía abierta para aquellos pacientes con tumores renales de gran tamaño o localmente avanzados o con afectación vascular; y también para aquellos pacientes con tumores renales pequeños de mayor complejidad quirúrgica para el abordaje laparoscópico, por su localización y/o tamaño, buscando siempre la mayor seguridad oncológica y de función renal postquirúrgica para el paciente.

3.5 Procesamiento anatomopatológico:

El examen de la pieza lo han realizado dos patólogos dedicados en exclusiva a la patología urológica, según las recomendaciones de la ISUP (International Society of Urological Pathology).

Macroscópicamente todas las piezas fueron pesadas, medidas, teñidas y talladas. Identificación inicial de las estructuras vasculares, del uréter y de la presencia o no de glándula suprarrenal. Apertura del uréter. Sección de la pieza en su eje mayor de lateral a medial. Se toman medidas de los diámetros mayores del tumor. Indicación de afectación de la grasa perirrenal o de la vena renal. Del tumor se suele realizar un corte por cada

cm, requiriendo un mínimo de tres cortes. Sin embargo, se realizan tantos cortes de la pieza como considere necesarios el patólogo, con el fin de poder realizar una buena valoración microscópica de la afectación de la grasa perirrenal, seno renal, pelvis renal, fascia de Gerota, invasión vascular, glándula suprarrenal, o algunas áreas de apariencia o consistencia diferente durante el análisis macroscópico que sugieran algunas características específicas de cada tumor como la diferenciación sarcomatoide o la presencia de necrosis tumoral.

3.6 Seguimiento:

Tras la cirugía, el seguimiento se realizó mediante TAC tóraco-abdominal cada 6 meses durante los 2 primeros años y posteriormente de carácter anual hasta los 5 años. A partir de los 5 años el seguimiento se realizó de manera individualizada, mediante ecografía abdominal o TAC tóraco-abdominal y con una determinada periodicidad en cada caso. Asimismo, durante el seguimiento, se realizó gammagrafía ósea o RNM cerebral sólo en aquellos pacientes que aquejaban síntomas que pudieran sugerir recidiva de la enfermedad a nivel óseo o cerebral.

3.7 Análisis estadístico:

Utilizamos la regresión Joint Point para el estudio de cambios de tendencia en el tiempo mediante el software de regresión Jointpoint (versión 4.6.0.0, USA National Cancer Institute). Estos análisis identifican los puntos de inflexión (denominados “jointpoints”) en los que se dan cambios significativos en la tendencia lineal. Se determinan el número y

localización de los jointpoints significativos para cada variable estudiada mediante modelos log-lineales. Estimamos el porcentaje de cambio anual (PCA) y calculamos los intervalos de confianza del 95% correspondientes para describir la magnitud del cambio en cada una de las tendencias identificadas. En estos modelos, las variables estudiadas son las dependientes, mientras que el año es la variable independiente. En todos los análisis, se considera significación estadística valores de $p < 0,05$.

Para comparación de variables cualitativas se utilizan tablas de contingencia y las pruebas de chi cuadrado o F exacta de Fisher. T de Student para comparación de medias en variables cuantitativas. La normalidad de las variables cuantitativas continuas ha sido determinada mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas estudiadas no siguen una distribución normal y para su comparación se han utilizado pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney).

Para el estudio de supervivencia actuarial utilizamos el modelo de Kaplan-Meier. Para la comparación de supervivencias, la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia Log-Rank (análisis por parejas sobre los estratos).

En pacientes con CCR localizado, definimos la recidiva como la aparición de nuevas lesiones visibles tanto a nivel local como a distancia, detectadas mediante cualquiera de las pruebas de imagen realizadas durante el seguimiento. Confirmando dicha recidiva mediante anatomía patológica obtenida por resección quirúrgica o bien mediante punción-biopsia de alguna de las lesiones de nueva aparición. Y definimos la muerte de causa

tumoral en aquellos pacientes con recidiva de la enfermedad que progresa de manera que finalmente condiciona el fallecimiento del paciente.

En los pacientes con CCR localizado, para el estudio de la supervivencia libre de enfermedad, el tiempo de estudio es el período entre la fecha de tratamiento quirúrgico hasta la fecha en que se diagnostica la recidiva tumoral, siendo el “endpoint” la aparición de recidiva tumoral.

En los pacientes con CCR localizado, para el estudio de la supervivencia cáncer-específica, el tiempo de estudio es el período entre la fecha de tratamiento quirúrgico hasta la fecha de muerte o de última revisión, siendo el “endpoint” la muerte de causa tumoral.

En los pacientes con CCR metastásico, para el estudio de la supervivencia global, el tiempo de estudio es el período entre la fecha de tratamiento quirúrgico hasta la fecha de muerte o de última revisión en el caso de los pacientes con CCRm sincrónico o del período entre la fecha de diagnóstico de la metástasis hasta la fecha de muerte o de última revisión en el caso de los pacientes con CCRm metacrónico, siendo el “endpoint” la muerte por cualquier causa.

Realizamos un estudio univariado de todos los posibles factores influyentes en la supervivencia de manera global y por grupos según sus características clínico-patológicas. Con aquellas variables significativas realizaremos un nuevo estudio multivariado para detectar las variables con influencia pronóstica independiente. Una vez obtenidas estas variables crearemos grupos de riesgo pronóstico para poder predecir la supervivencia. Diseñaremos los grupos de riesgo en función del número de variables favorables o desfavorables. Obtendremos de este modo

modelos predictivos según las diferentes variables preoperatorias y postoperatorias.

Para la determinación de variables influyentes en la supervivencia se han utilizado modelos de Cox (estudio univariado y multivariado), con sus valores p de significación estadística y de hazard ratio con sus respectivos intervalos de confianza.

Para establecer puntos de corte, en variables cuantitativas continuas, se realizó una aproximación inicial con curvas ROC buscando cual nos proporciona una mayor área bajo la curva.

El diseño de grupos de riesgo se ha realizado utilizando las variables influyentes. De acuerdo con la influencia pronóstica de cada una de ellas, se han diseñado modelos distintos que se han evaluado y comparado con modelos de Cox eligiendo el que mejor explica la supervivencia. Cuando diseñamos un modelo de riesgo de supervivencia valoramos el peso pronóstico de cada variable de influencia independiente (hazard ratio) y su comparación con las demás. Asignamos un valor numérico a cada variable dependiendo de su peso pronóstico de manera que en cada paciente se suman los valores numéricos de las variables presentes y el resultado es su valor dentro de una clasificación pronóstica. Comparamos todos los modelos numéricos posibles y escogemos el mejor por estudio multivariado (modelo de Cox).

Todos los análisis estadísticos se han realizado con la versión 25.0 del programa informático IBM SPSS (Statistical Product and Services Solutions, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Todos los datos son presentados como medias +/- desviación estándar. Un valor de p menor de 0,05 ha sido exigido para determinar la significación estadística.

4. Resultados

4. Resultados

4.1 Estudio de todo el grupo

4.1.1 Estudio descriptivo:

En la siguiente tabla se resumen todas las características clínico-patológicas:

Variables	n:722
Edad (años)	57,8 ± 11,7
Sexo	Varón: 553 (76,6%) Mujer: 169 (23,4 %)
Cr pre (mg/dl)	1,05 ± 0,5
Hb pre (mg/dl)	13,83 ± 1,8
Diagnóstico incidental	479 (66,3%)
Diagnóstico por dolor	50 (6,9 %)
Diagnóstico por masa	8 (1,1 %)
Diagnóstico por hematuria	111 (15,4 %)
Diagnóstico por dos o más de éstos síntomas	26 (3,6 %)
Diagnóstico por síntomas constitucionales	26 (3,6 %)
Diagnóstico por metástasis	22 (3 %)
Ecografía	sí: 552 (76,5 %) no: 170 (23,5 %)
TAC	sí: 714 (98,9 %)

	no: 8 (1,1 %)
RNM	sí: 61 (8,4 %) no: 661 (91,6 %)
Gammagrafía	sí: 349 (48,3 %) no: 373 (51,7 %)
Tipo de cirugía:	NA: 365 (50,6 %) NAL: 157 (21,7 %) NP: 116 (16,1 %) NPL: 54 (7,5 %) NA+T: 13 (1,8 %) NA Cec: 17 (2,3 %)
Complicaciones postoperatorias	220 (30,5 %)
Complicaciones postoperatorias clasificación Clavien-Dindo:	Ninguna: 502 (69,5 %) I: 14 (1,9 %) II: 174 (24,1 %) IIIa: 9 (1,2 %) IIIb: 18 (2,5 %) IVa: 5 (0,7 %) IVb: 0. V: 0.
Necesidad de transfusiones postoperatorias	197 (27,3 %)
Concentrados de hematíes en pacientes transfundidos	Mediana de 3 CH/paciente
Cr post (mg/dl)	1,34 ± 0,7
Hb post (mg/dl)	11,30 ± 1,5
Ingreso (días)	7,14 ± 3,6
Anatomía patológica:	Células claras: 530 (73,4 %) Cromóforo: 89 (12,3 %) Papilar: 103 (14,3 %)

pT1	432 (59,8 %) pT1a: 270 (37,4 %) pT1b: 162 (22,4 %)
pT2	92 (12,7 %) pT2a: 56 (7,8 %) pT2b: 36 (5,5 %)
pT3	185 (25,6 %) pT3a: 155 (21,5 %) pT3b: 21 (2,9 %) pT3c: 9 (1,2 %)
pT4	13 (1,8 %)
Ganglios	N0: 648 (89,8 %) N1: 74 (10,2 %)
Metástasis	M0: 626 (87 %) M1: 96 (13 %)
Grado de Furhman	I: 143 (19,8 %) II: 350 (48,5 %) III: 169 (23,4 %) IV: 60 (8,3 %)
Afectación grasa perirrenal	155 (21,5 %)
Afectación vascular linfática	23 (3,2 %)
Invasión de la pelvis renal	64 (8,9 %)
Multicentricidad	78 (10,8 %)
Necrosis tumoral	315 (43,6 %)
Características sarcomatoides	43 (6 %)
Márgenes quirúrgicos	26 (3,6 %)

Afectación vascular	No afectación: 584 (80,7 %) Microscópica: 36 (5,1 %) TVR: 72 (10 %) TVC: 30 (4,2 %)
Tamaño (cm)	5,77±3,6
Seguimiento (años)	Media: 7,2 ± 5 Mediana: 6,6

4.1.2 Análisis de supervivencia cáncer-específica de toda la serie:

	a 2 años (%)	a 5 años (%)	a 10 años (%)
SCE	89 ± 1	83 ± 1	77 ± 1
Pacientes en riesgo	592	448	209

Realizamos análisis de SCE en función de pT:

	SCE a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SCE a 5 años (%) (pacientes en riesgo)	SCE a 10 años (%) (pacientes en riesgo)
pT1	99 ± 0,5 (396)	97 ± 0,9 (339)	95 ± 1 (205)
pT2	89 ± 3 (76)	85 ± 3 (60)	74 ± 5 (36)
pT3	71 ± 3 (119)	55 ± 3 (75)	40 ± 4 (29)
pT4	16 ± 10 (2)		

Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos

pTNM		pT1		pT2		pT3		pT4	
		χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	pT1			38,94	0,000	231,58	0,000	416,81	0,000
	pT2	38,94	0,000			23,95	0,000	73,37	0,000
	pT3	231,58	0,000	23,95	0,000			30,69	0,000
	pT4	416,81	0,000	73,37	0,000	30,69	0,000		

4.2 Evolución del tipo de paciente con CCR a lo largo de dos etapas (1990-2003 versus 2004-2013):

Dividimos a los pacientes en dos grupos sucesivos en el tiempo y por tanto en orden cronológico: hasta 2003 incluido y de 2004 en adelante.

Elegimos este punto de corte puesto que es el que mejor divide a los pacientes en cuanto a número y homogeneidad de las muestras, a la vez que se encuentra cercano en el tiempo a los dos cambios más importantes que se han producido en este tiempo en cuanto al tratamiento: el inicio de la cirugía laparoscópica (en el año 2004 en nuestro centro) y la utilización de las nuevas terapias diana en el tratamiento sistémico pacientes con CCRm (en 2005).

4.2.1 Características clínico-patológicas y SCE de ambos grupos:

Al realizar la división como hemos comentado en el párrafo anterior, nos quedan dos grupos:

- Etapa 1990-2003: con un total de 332 (46 %) pacientes.
- Etapa 2004-2013: con un total de 390 (54 %) pacientes.

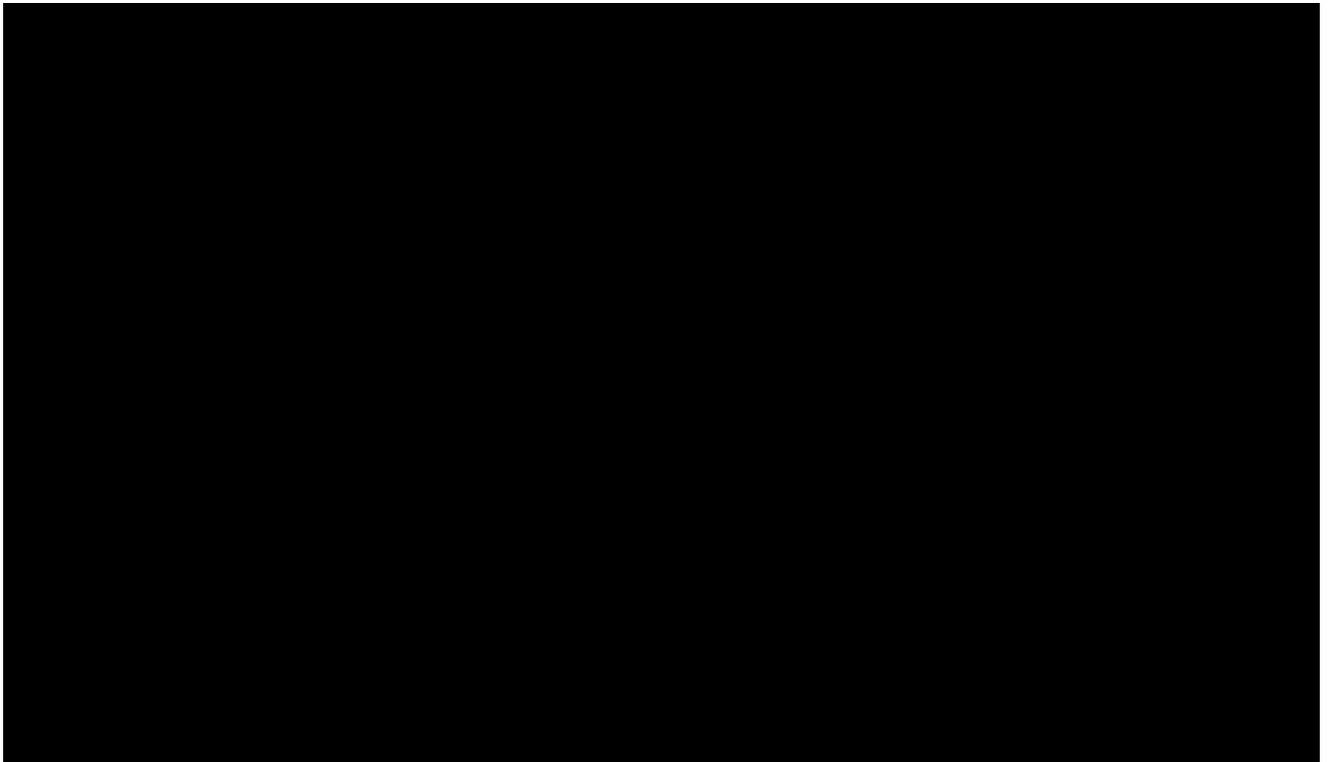
En la siguiente tabla resumimos la comparación de las características clínico-patológicas en ambos grupos:

	1990-2003 (n:332)	2004-2013 (n:390)	p
Edad	57,5 ± 12,2	58,0 ± 11,4	0,591
Cr preoperatoria	1,08 ± 0,51	1,03 ± 0,61	0,315
Hb preoperatoria	13,76 ± 1,90	13,90 ± 1,71	0,316
Dg incidental	202 (60,8 %)	278 (71,2 %)	0,003
Anatomía patológica			
Células claras	241 (72,6%)	289 (74,1%)	
Cromóforo	45 (13,5%)	44 (11,3%)	
Papilar	46 (13,8%)	57 (14,6%)	0,645
Ecografía	277 (83,4 %)	275 (70,5)	< 0,001
TAC	327 (98,4 %)	387 (99,2 %)	0,481
Gammagrafía	221 (66,5 %)	128 (32,8 %)	< 0,001
pT1	167 (50,3 %)	264 (67,6 %)	
pT2	55 (16,5 %)	37 (9,4 %)	
pT3	102 (30,7 %)	84 (21,5 %)	
pT4	8 (2,4 %)	5 (1,2 %)	<0,001
n0	295 (88,8 %)	353 (90,5 %)	
n1	37 (11,1 %)	37 (9,4 %)	0,008
m0	274 (82,5 %)	352 (90,2 %)	
m1	58 (17,4 %)	38 (9,7 %)	0,024
Furhman			
I	70 (21,0 %)	73 (18,7 %)	
II	150 (45,1 %)	200 (51,2 %)	
III	83 (25,0 %)	86 (22,0 %)	
IV	29 (8,7 %)	31 (7,9 %)	0,443
Tipo de cirugía			

<i>Ampliada</i>	287 (86,4 %)	265 (67,9 %)	
<i>Parcial</i>	45 (13,5 %)	125 (32,0 %)	< 0,001
Complicaciones postoperatorias			
	126 (37,9 %)	94 (24,1 %)	< 0,001
Clavien-Dindo			
<i>I</i>	4 (1,2 %)	10 (2,5 %)	
<i>II</i>	106 (31,9 %)	68 (17,4 %)	
<i>IIIa</i>	3 (0,9 %)	6 (1,5 %)	
<i>IIIb</i>	9 (2,7 %)	9 (2,3 %)	
<i>IVa</i>	4 (1,2 %)	1 (0,2 %)	0,056
Tranfundidos	115 (34,6 %)	82 (21,0 %)	< 0,001
Nº concentrados	4,5 ± 4,4	4,4 ± 3,0	0,884
Cr postoperatoria	1,43 ± 0,93	1,26 ± 0,58	0,004
Hb postoperatoria	11,18 ± 1,46	11,40 ± 1,64	0,063
Días de ingreso	8,2 ± 4,2	6,1 ± 2,5	< 0,001
Seguimiento (años)			
<i>Media</i>	8,8 ± 6,0	5,8 ± 3,5	< 0,001
<i>Mediana</i>	8,6	5,6	

Además, estudiamos la SCE en ambos grupos:

	SCE a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SCE a 5 años (%) (pacientes en riesgo)	SCE a 10 años (%) (pacientes en riesgo)
1990-2003	85 ± 2 (264)	79 ± 2 (226)	72 ± 2 (153)
2004-2013	92 ± 1 (332)	87 ± 1 (225)	81 ± 2 (58)



$p=0,001$

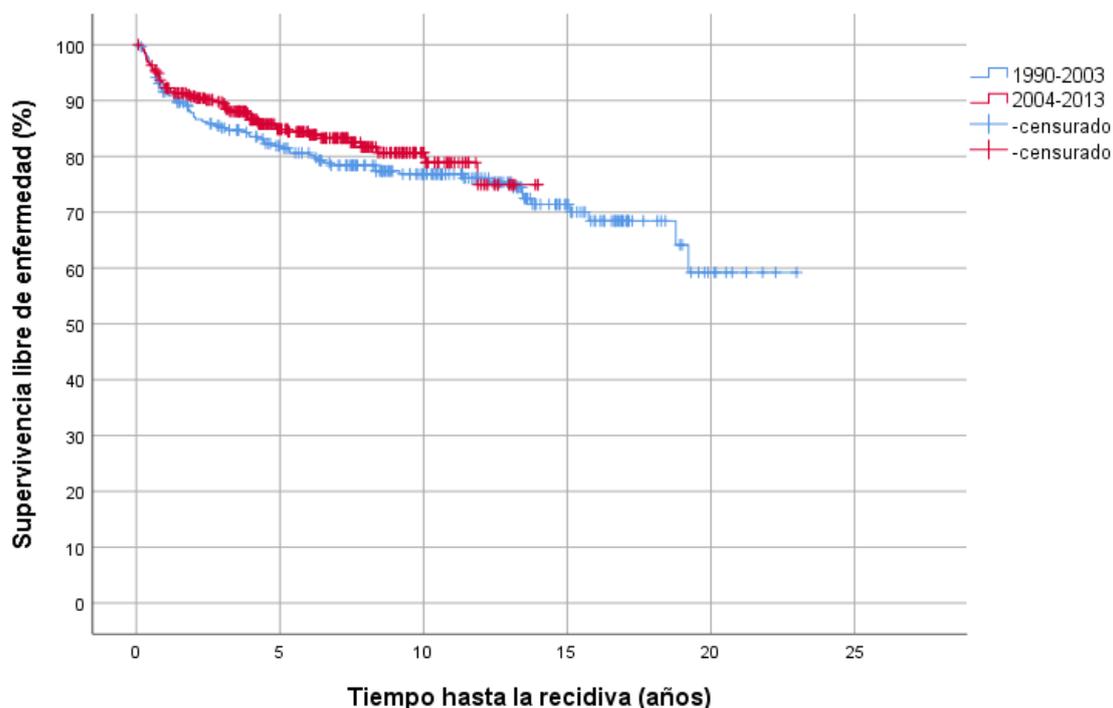
4.2.2 Comparación de SLE y SCE de los pacientes con CCR localizado tratados con cirugía en ambas etapas:

En este caso analizamos sólo a los pacientes con CCR localizado, que suponen un total de 626 pacientes, que divididos como en el apartado anterior quedan de la siguiente manera:

- Etapa 1990-2003: con un total de 274 (43,8 %) pacientes.
- Etapa 2004-2013: con un total de 352 (56,2 %) pacientes.

En este grupo de pacientes analizaremos en primer lugar la SLE, en la que no observamos diferencias significativas:

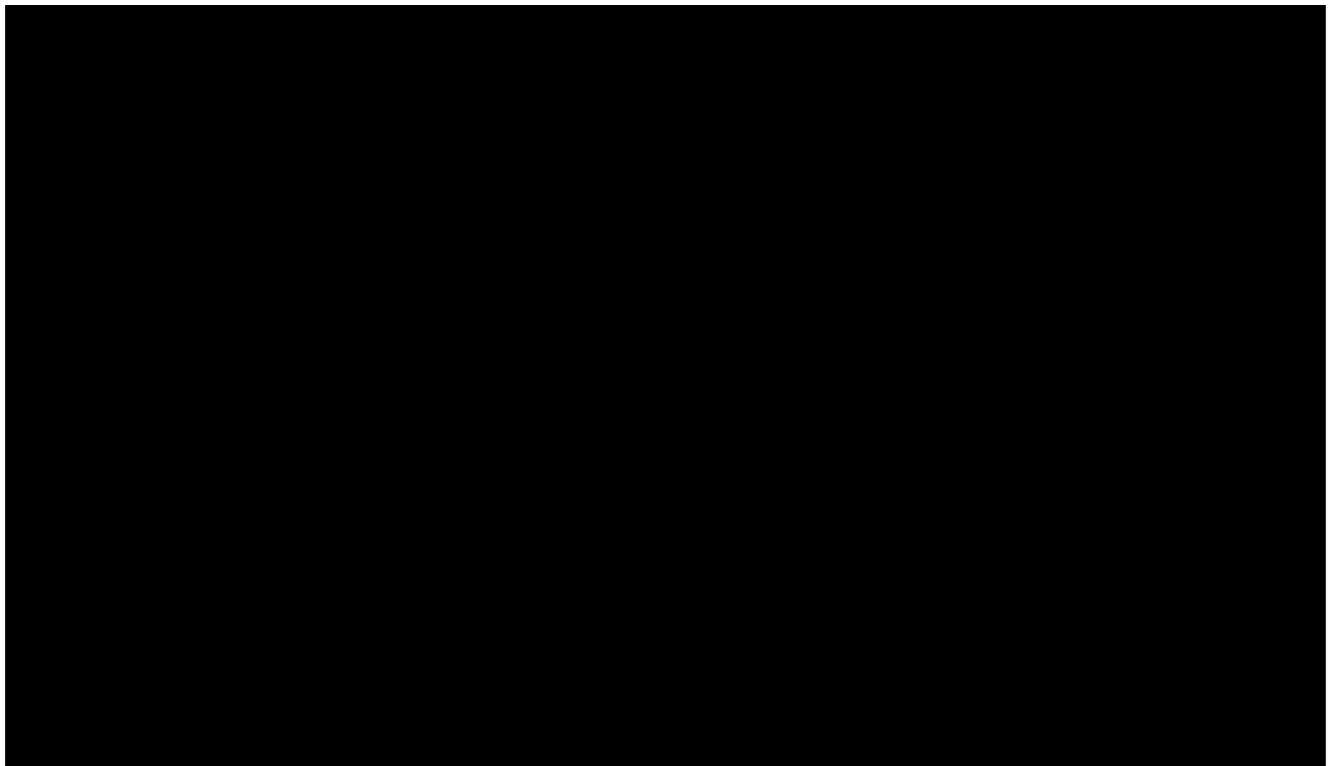
CCR localizado	SLE a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SLE a 5 años (%) (pacientes en riesgo)	SLE a 10 años (%) (pacientes en riesgo)
1990-2003	87 ± 2 (229)	81 ± 2 (198)	76 ± 2 (137)
2004-2013	90 ± 1 (293)	84 ± 2 (139)	80 ± 2 (81)



p=0,340

Y en segundo lugar la SCE, en la que sí encontramos diferencias significativas:

CCR localizado	SCE a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SCE a 5 años (%) (pacientes en riesgo)	SCE a 10 años (%) (pacientes en riesgo)
1990-2003	94 ± 1 (244)	89 ± 1 (214)	84 ± 2 (148)
2004-2013	98 ± 0,7 (333)	95 ± 1 (218)	89 ± 2 (58)



p=0,011

4.2.3 Comparación de SG en pacientes con CCRm sincrónico con nefrectomía citorreductora en ambas etapas:

En este caso analizamos sólo a los pacientes con CCRm sincrónico, que suponen un total de 96 pacientes, que divididos como en los dos apartados anteriores quedan de la siguiente manera:

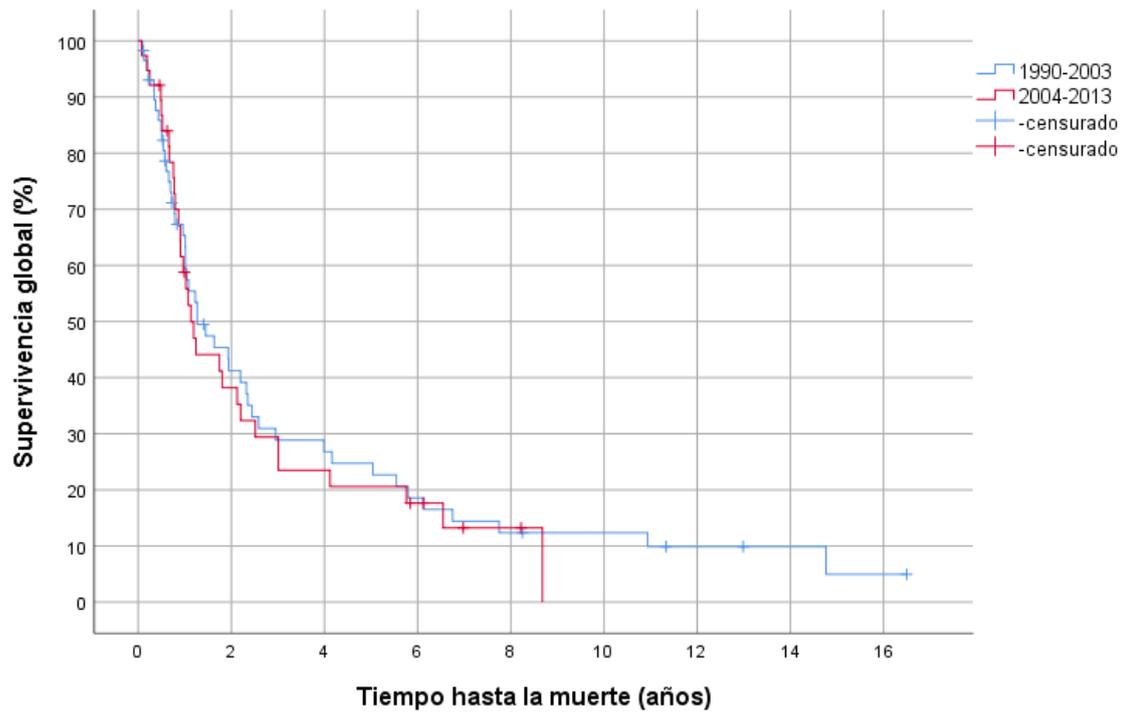
- Etapa 1990-2003: con un total de 58 (60,4 %) pacientes.
- Etapa 2004-2013: con un total de 38 (39,6 %) pacientes.

En este grupo de pacientes analizaremos exclusivamente la SG, no apreciándose diferencias significativas:

CCR metastásico	SG a 1 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)
1990-2003	65 ± 6 (33)	41 ± 6 (20)	24 ± 6 (12)
2004-2013	58 ± 8 (21)	38 ± 8 (13)	20 ± 6 (7)

Mediana de SG para 1990-2003: 1,26 años.

Mediana de SG para 2004-2013: 1,13 años.

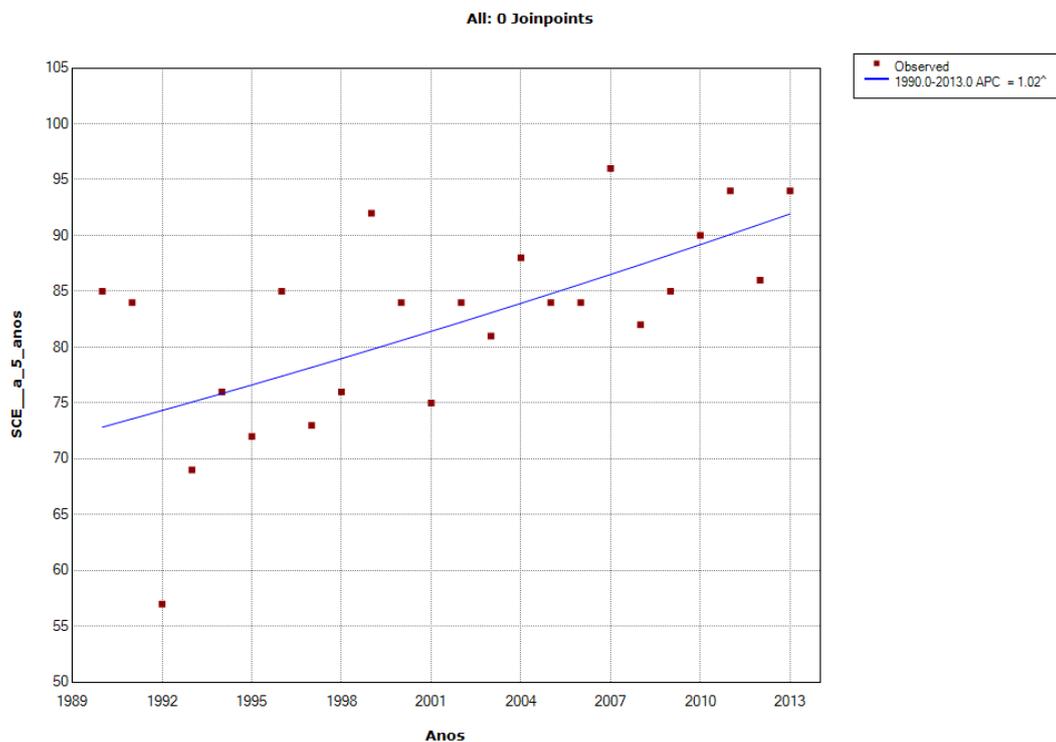


p=0,722

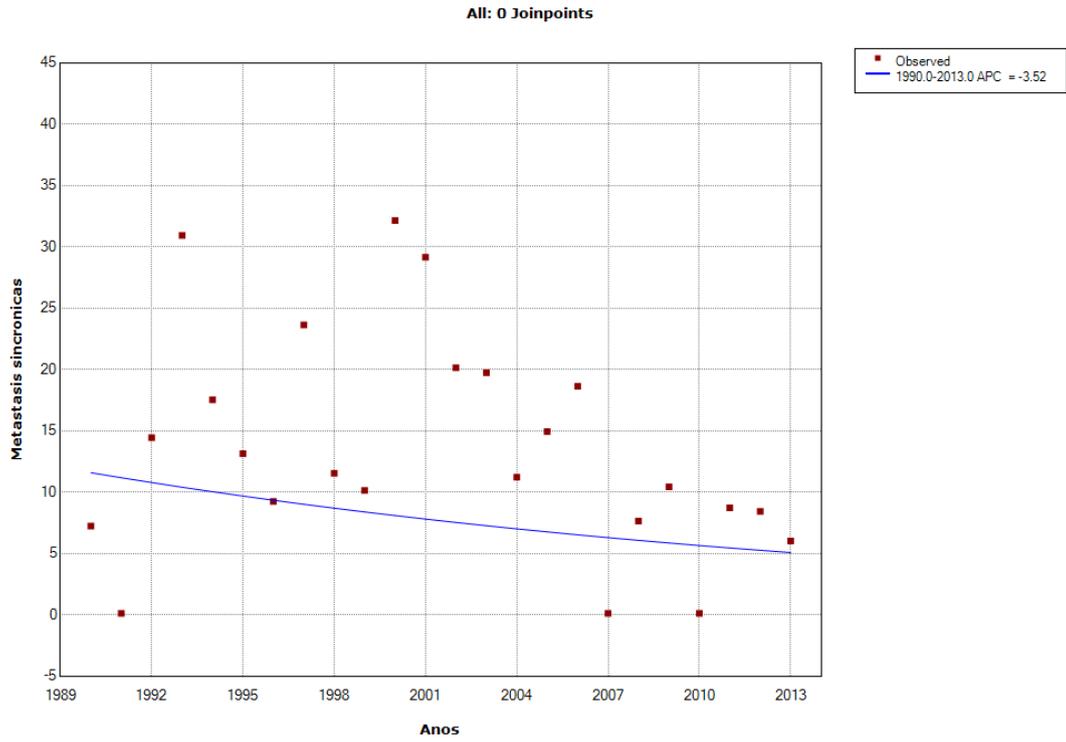
4.2.4 Análisis de tendencias con Joint-Point Regression:

Además, con intención de valorar la evolución del tipo de paciente de manera continua en el tiempo (y no de manera dicotómica), utilizamos la herramienta estadística Joint-Point Regression, que permite una mayor precisión en análisis de tendencia con el paso de los años y la posibilidad de hallar puntos de inflexión (joint-points) en los cambios de la misma, estadísticamente significativos.

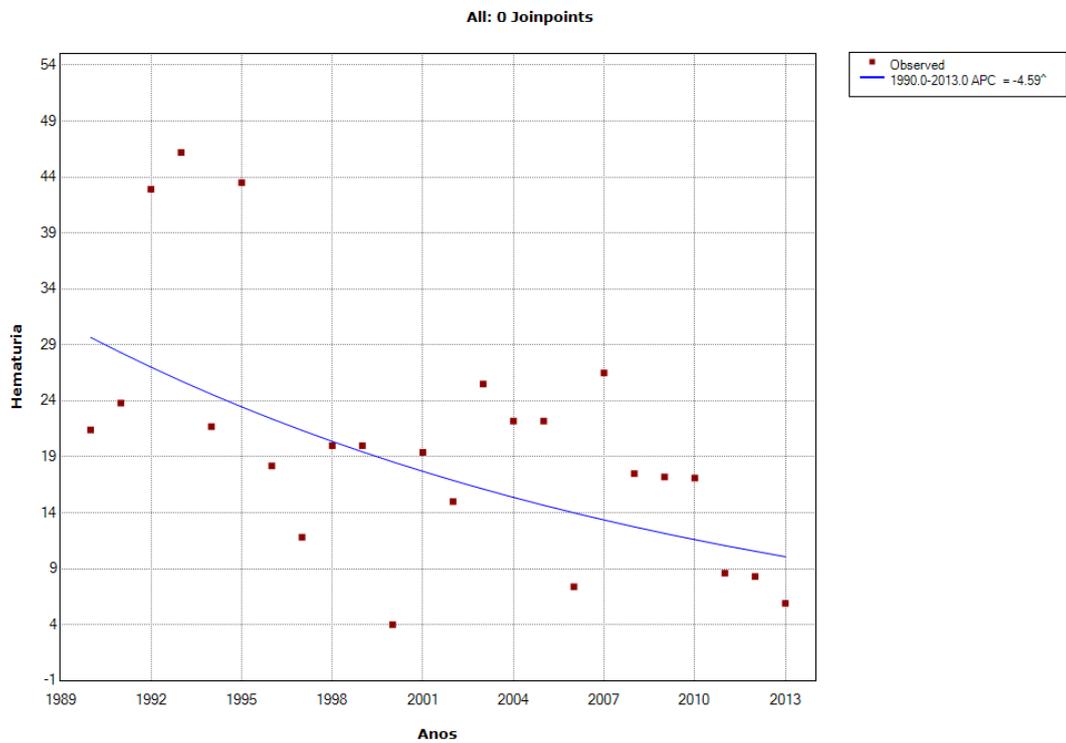
A continuación se muestran gráficamente los resultados:



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

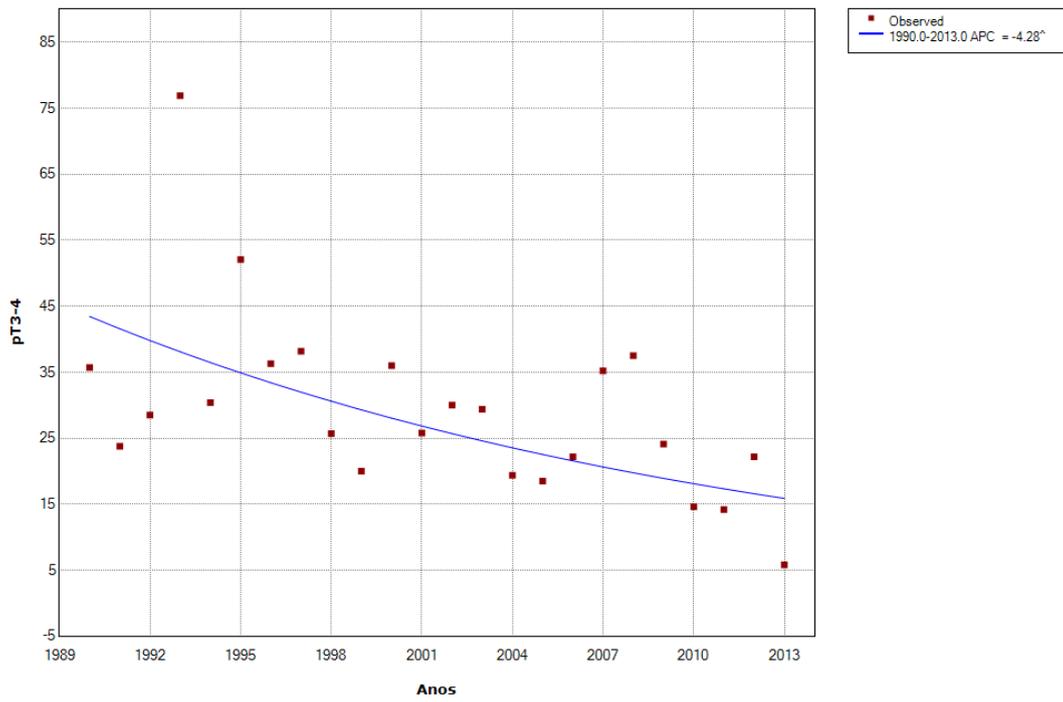


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
 Final Selected Model: 0 Joinpoints.



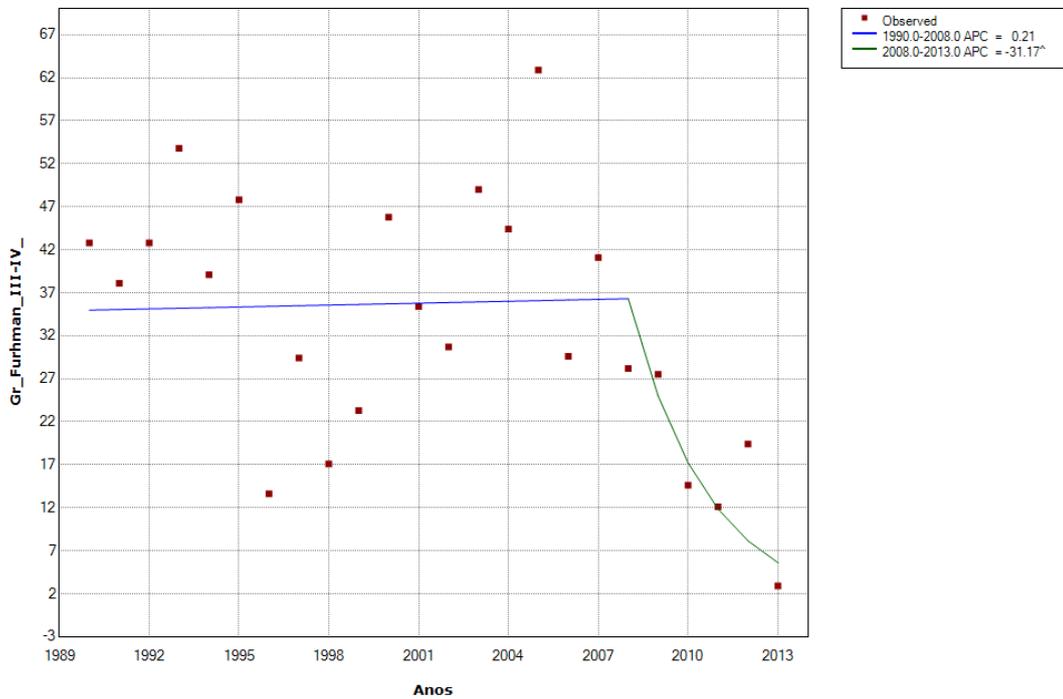
^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
 Final Selected Model: 0 Joinpoints.

All: 0 Joinpoints



[^] Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

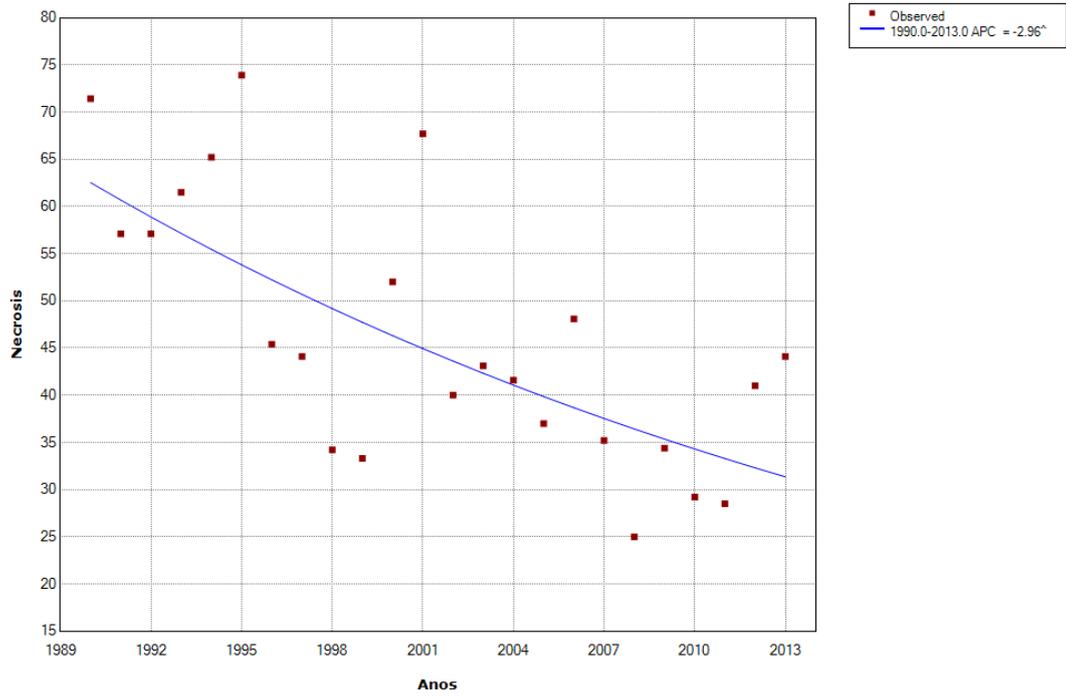
All: 1 Joinpoint



[^] Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

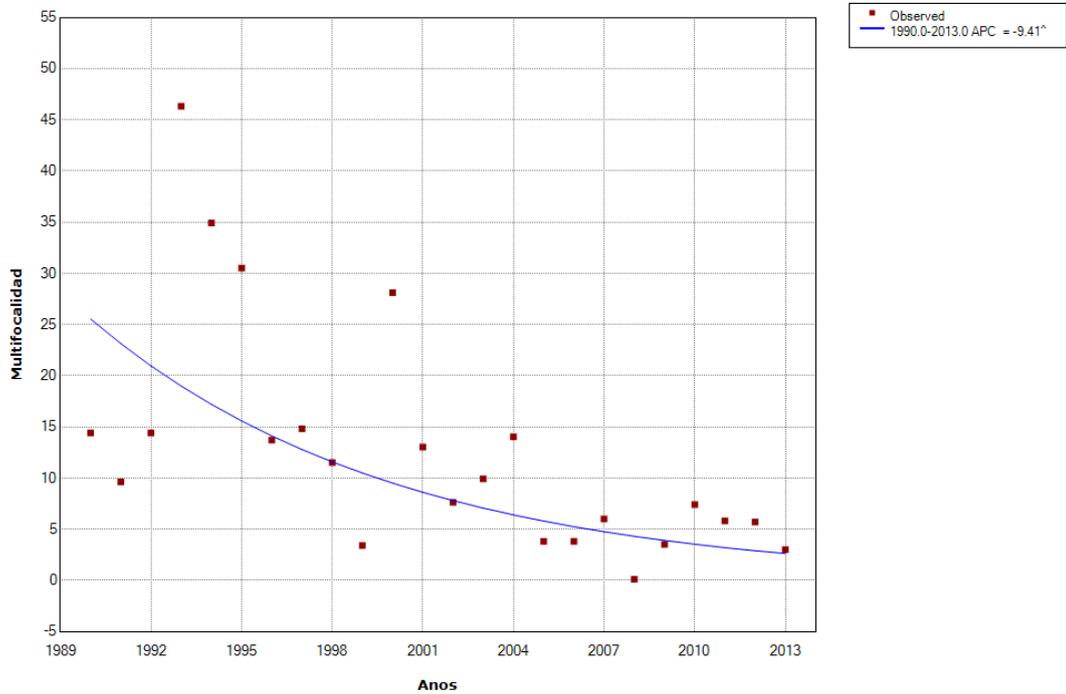
PCA de -32.2, IC95%(-48.8,-7.4), p<0,001

All: 0 Joinpoints

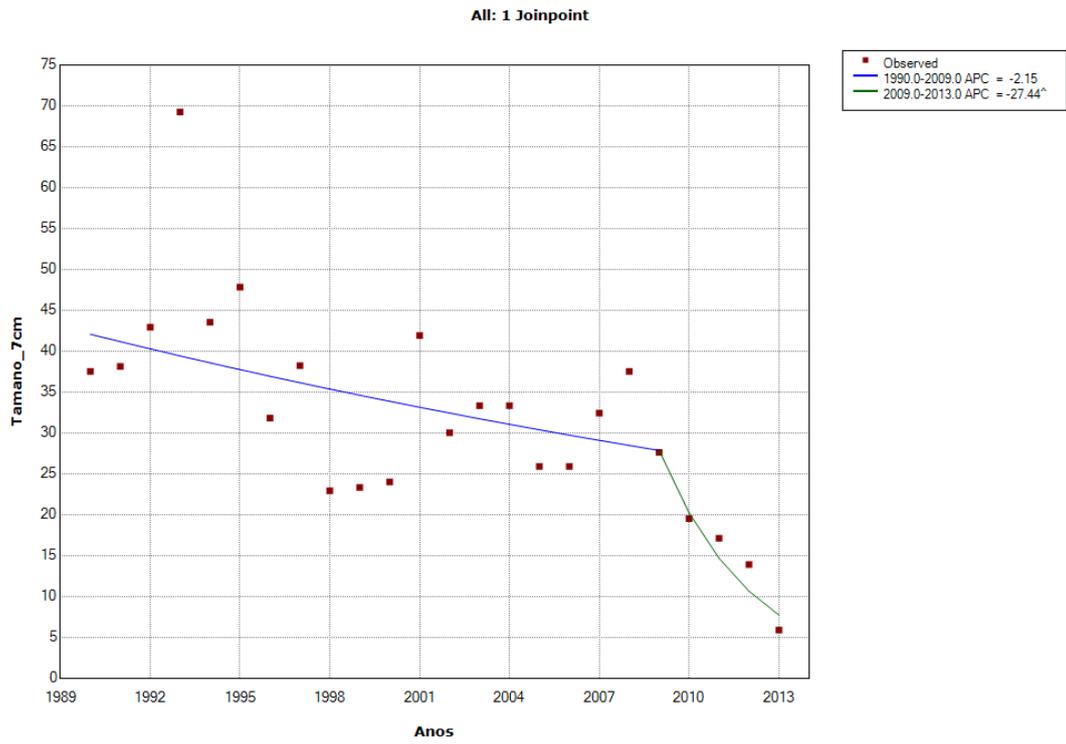


[^] Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

All: 0 Joinpoints

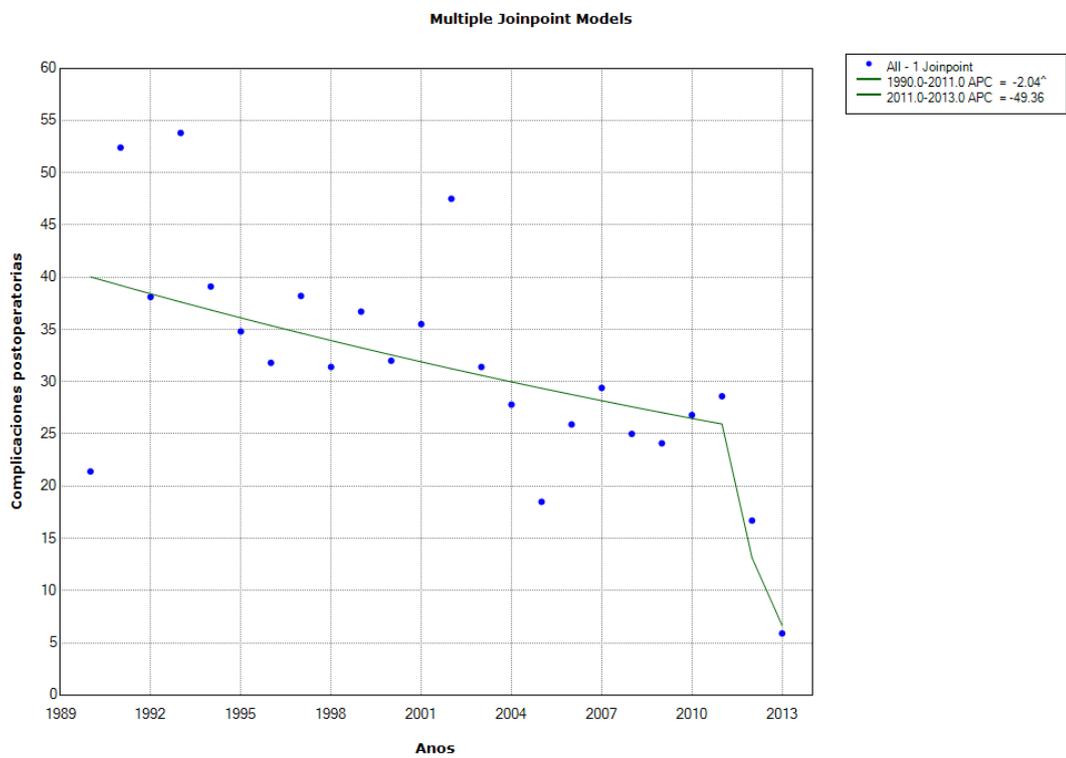


[^] Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.



[^] Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

PCA de -27.4, IC95%(-42.9,-7.8), p<0,001



PCA de -49.4, IC95%(-75.8,-2.5), p<0,001

Con este análisis de tendencias observamos claramente una tendencia de mejora de la SCE a cinco años en el tiempo, pero sin cambios de tendencia estadísticamente significativos que nos faciliten un punto de corte para dividir la serie en grupos y poder compararlos.

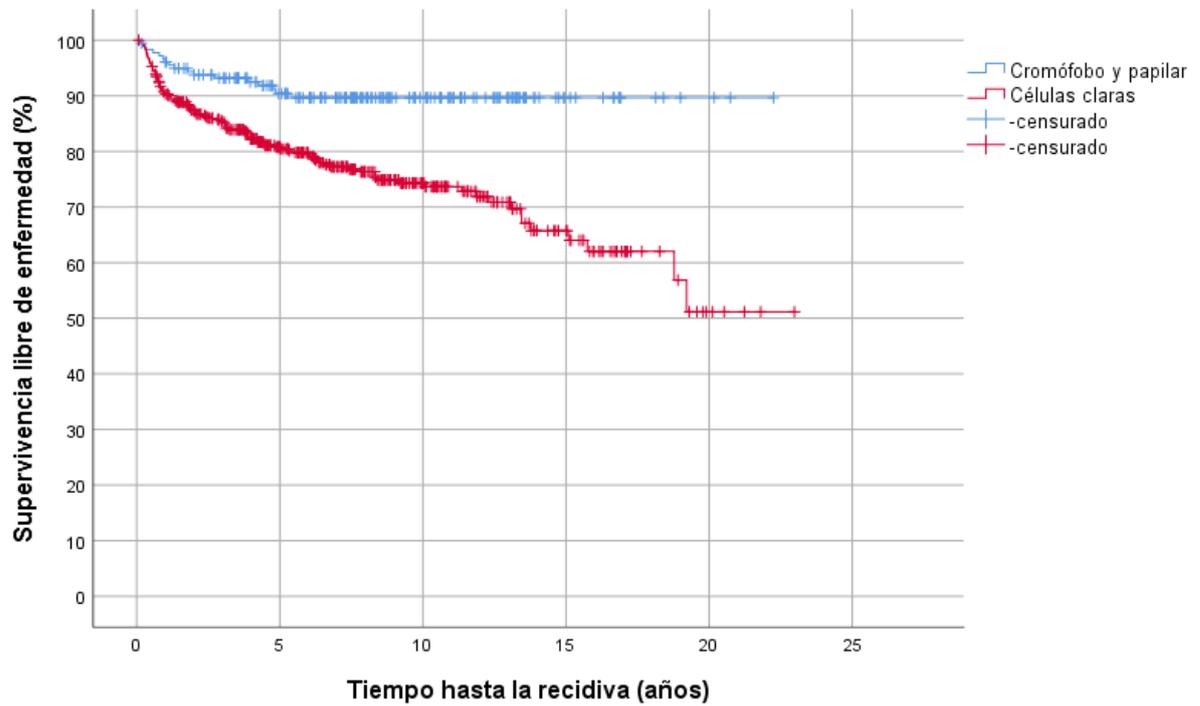
4.3 Estudio de los pacientes con CCR localizado tratados con cirugía:

En este apartado analizaremos las características de los pacientes con CCR localizado en el momento del diagnóstico, la SLE y la SCE, los factores pronóstico influyentes en ambas y diseño de modelos de riesgo para ambas.

En total suponen 626 pacientes con CCR localizado tratados con cirugía en nuestro centro.

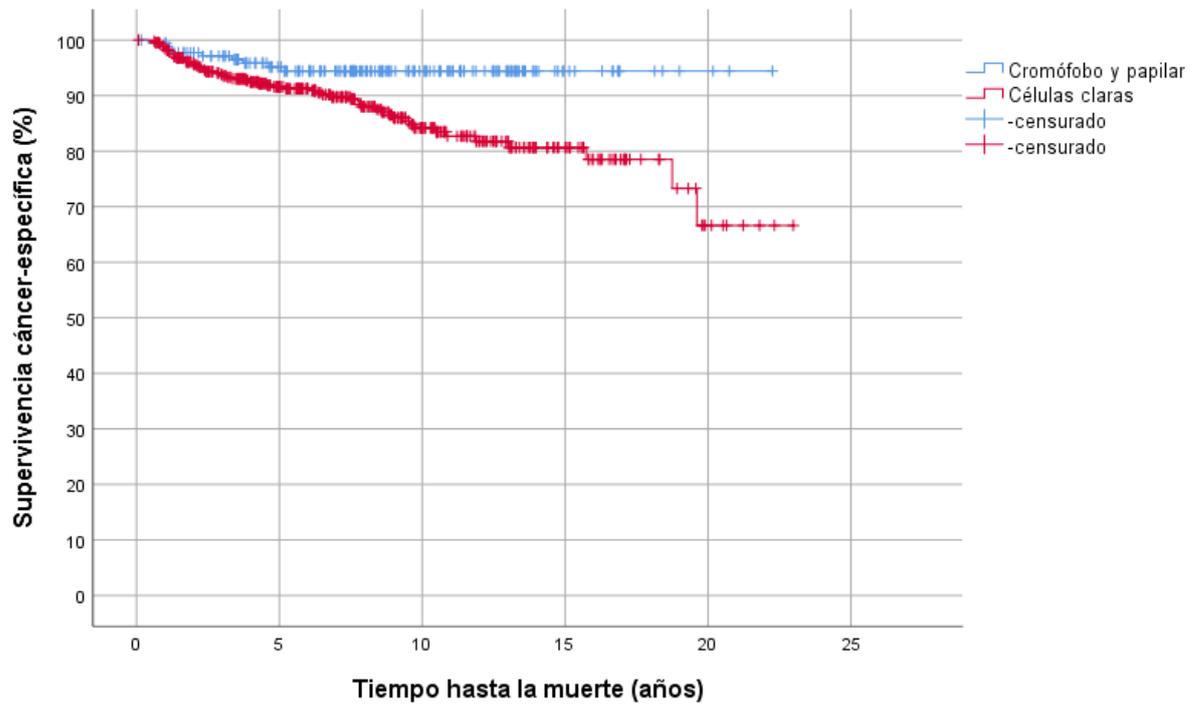
De acuerdo con la literatura y con el siguiente análisis de SLE y de SCE realizado en los pacientes con CCR localizado, analizaremos por separado aquellos con carcinoma renal de células claras, respecto a los papilares y cromóforos (que en nuestra serie no presentan diferencias estadísticamente significativas en SLE y SCE entre ellos):

	Pacientes	HR	IC95%	SLE a 5 años (pacientes en riesgo)	SLE a 10 años (pacientes en riesgo)	p
Cromóforo y papilar	28,6 % (179 pacientes)			90±2% (127)	89±2% (120)	
Células claras	71,4 % (447 pacientes)	2,83	1,70-4,73	80±2% (260)	74±2% (134)	<0,001



$p < 0,001$

	Pacientes	HR	IC95%	SCE a 5 años (pacientes en riesgo)	SCE a 10 años (pacientes en riesgo)	p
Cromóforo y papilar	28,6 % (179 pacientes)			95±1% (136)	94±1% (130)	
Células claras	71,4 % (447 pacientes)	2,73	1,35-5,53	91±1% (295)	84±2% (137)	0,005



p= 0,003

4.3.1 Características clínico-patológicas de los pacientes con CRcc localizado:

En la siguiente tabla resumimos las características clínico-patológicas de este grupo:

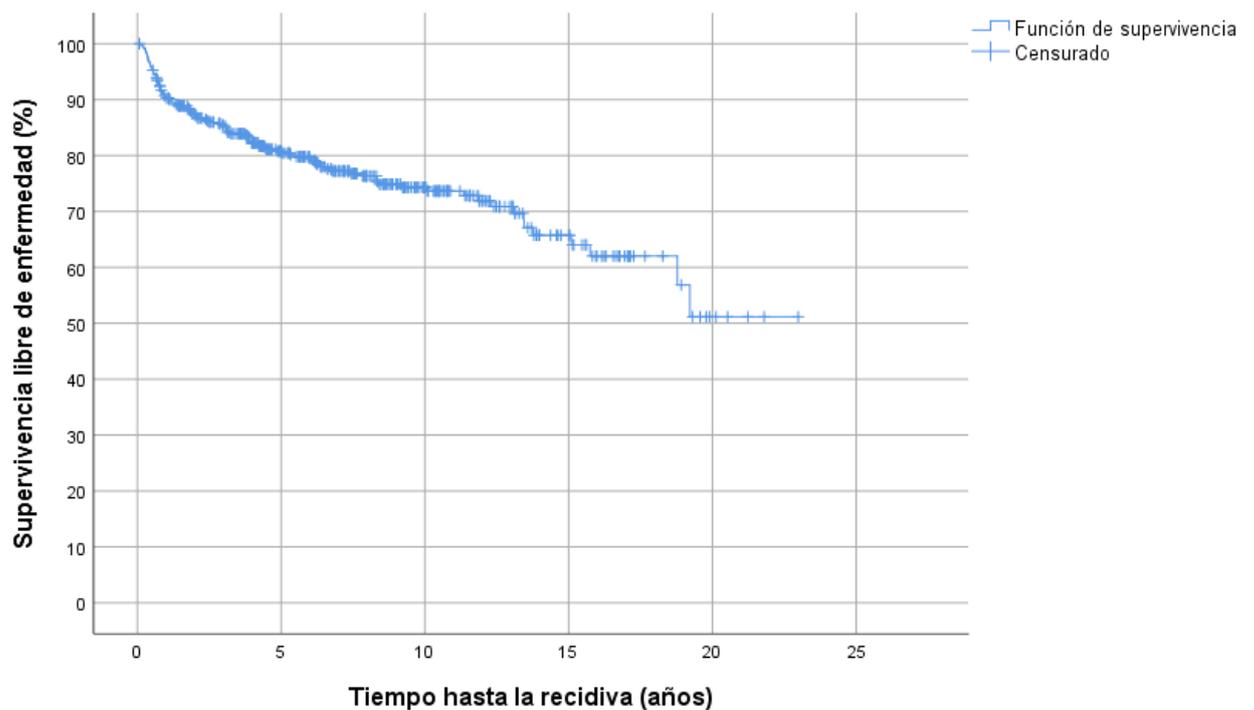
Variables	n: 447
Edad (años)	58,49 ± 11,75
Sexo	Varón: 348 (77,9 %) Mujer: 99 (22,1 %)
Cr pre (mg/dl)	Media: 1,17 ± 0,3 Mediana: 1 mg/dl
Hb previa (mg/dl)	Media: 14,01 ± 1,78 Mediana 14,2 mg/dl
Hb previa dicotomizada	<12 mg/dl: 64 (14,3 %) ≥12 mg/dl: 383 (85,7 %)
Hematuria	78(17,4 %)
Diagnóstico incidental	327 (73,2 %)
Localización	Riñón derecho: 213 (47,7 %) Riñón izquierdo: 234 (52,3 %)
Tipo de cirugía:	NA: 208 (46,5 %) NAL: 113 (25,3 %) NP: 72 (16,1 %) NPL: 37 (8,3 %) NA+T: 8 (1,8 %) NA Cec: 9 (2,0 %)
Márgenes quirúrgicos	14 (3,1 %)

pT1	303 (67,8 %) pT1a: 193 (43,2 %) pT1b: 110 (24,6 %)
pT2	45 (10,1 %) pT2a: 30 (6,7 %) pT2b: 15 (3,4 %)
pT3	96 (21,5 %) pT3a: 79 (17,7 %) pT3b: 11(2,5 %) pT3c: 6 (1,3 %)
pT4	3 (0,7 %)
Ganglios	N0: 433 (96,9%) N1: 14 (3,1%)
Grado de Furhman	I: 105 (23,5 %) II: 235 (52,6 %) III: 89 (19,9 %) IV: 18 (4,0 %)
Afectación grasa perirrenal	72 (16,1 %)
Afectación vascular linfática	7 (1,6 %)
Invasión del sistema colector	26 (5,8 %)
Multicentricidad	41 (9,2 %)
Necrosis tumoral	167 (37,4 %)
Características sarcomatoides-rabdoides	8 (1,8 %)
Trombo tumoral venoso	49 (11,0 %)
Tamaño (cm)	<7cm: 344 (77,0 %) ≥7cm: 103 (23,0 %)
Seguimiento (años)	Mediana: 7,13

4.3.2 Supervivencia y factores pronóstico influyentes en la SLE y SCE de los pacientes con CRcc localizado:

Supervivencia Libre de Enfermedad:

Al final del estudio 109 pacientes (24,4%) evidenciaron recidiva de la enfermedad. La SLE de la serie es $87\pm 1\%$, $80\pm 2\%$, $74\pm 2\%$ y $65\pm 3\%$ con 361, 260, 134 y 49 pacientes en riesgo a 2, 5, 10 y 15 años respectivamente.



Las variables influyentes en la SLE en el estudio univariado se reflejan en la tabla siguiente:

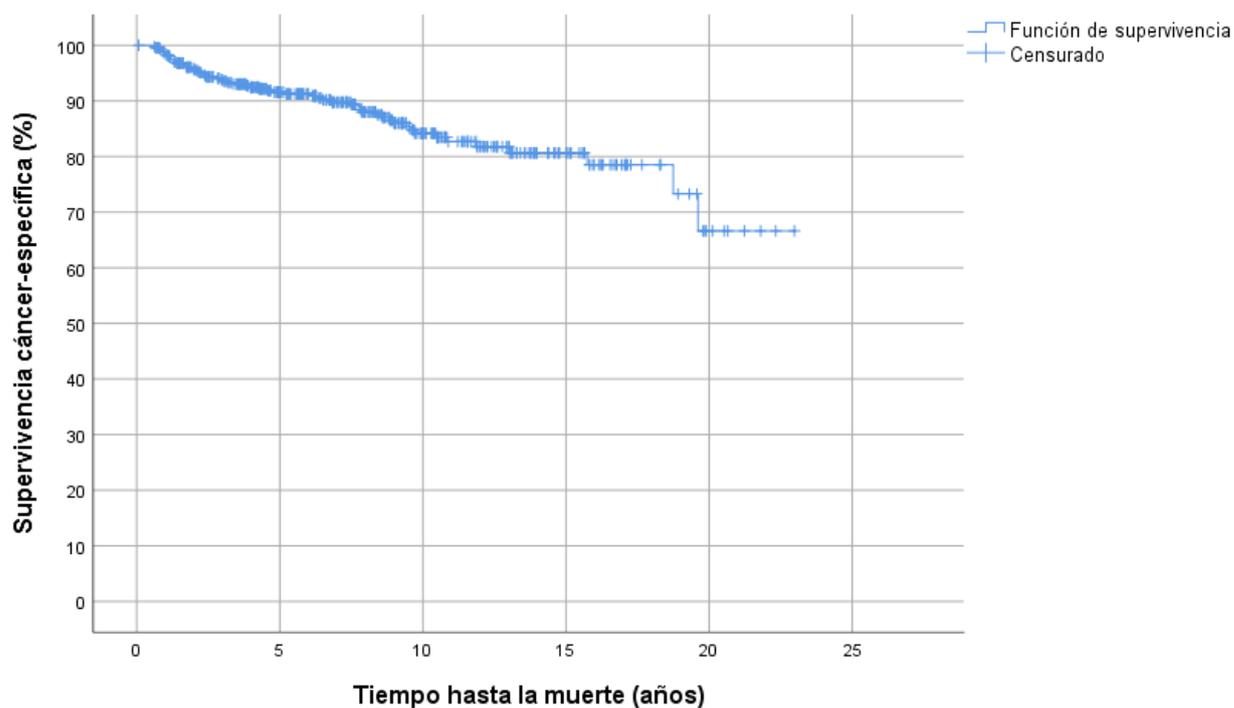
Variables	HR	IC95%	p
Hb preoperatoria ≤ 12 mg/dl	2,60	1,67 – 4,05	< 0,001
Hematuria	2,28	1,51 – 3,43	< 0,001
Tamaño tumoral > 7cm	4,17	2,85 – 6,09	< 0,001
Grado de Furhman III-IV	3,91	2,67 – 5,71	< 0,001
Invasión del sistema colector	3,07	1,68 – 5,62	< 0,001
Multicentricidad	2,01	1,18 – 3,42	0,010
Necrosis tumoral	4,89	3,24 – 7,38	< 0,001
Componente sarcomatoide	5,90	2,57 – 13,52	< 0,001
Estadio pT3-pT4	6,26	4,25 – 9,22	< 0,001
Afectación grasa perirrenal	5,12	3,46 – 7,57	< 0,001
Presencia de trombo venoso	5,44	3,52 – 8,41	< 0,001
n1	6,52	3,37 – 12,61	< 0,001
Afectación vascular linfática	4,36	1,89 – 10,06	0,001

Las variables influyentes en la SLE en el estudio multivariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Grado de Furhman III-IV	1,95	1,30 – 2,93	0,001
Tamaño tumoral > 7cm	1,65	1,08 – 2,53	0,020
n1	2,75	1,38 – 5,45	0,004
Necrosis tumoral	2,61	1,65 – 4,12	< 0,001
Estadio pT3-pT4	3,93	2,19 – 5,23	< 0,001

Supervivencia Cáncer-Específica:

Al final del estudio 57 pacientes (12,8%) fallecieron a causa de la enfermedad tumoral renal y 58 pacientes (13,0%) por otras causas. La SCE de la serie es $95\pm 1\%$, $91\pm 1\%$, $84\pm 2\%$ y $80\pm 2\%$ con 394, 295, 137 y 71 pacientes en riesgo a 2, 5, 10 y 15 años respectivamente.



Las variables influyentes en la SCE en el estudio univariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Hb preoperatoria ≤ 12 mg/dl	4,46	2,58 – 7,70	< 0,001
Hematuria	2,25	1,29 – 3,95	0,004
Tamaño tumoral > 7cm	5,49	3,23 – 9,33	< 0,001
Grado de Furhman III-IV	4,95	2,92 – 8,39	< 0,001
Invasión del sistema colector	3,52	1,66 – 7,47	0,001
Multicentricidad	3,12	1,68 – 5,81	< 0,001
Necrosis tumoral	14,52	6,57 – 32,08	< 0,001
Componente sarcomatoide	7,72	3,06 – 19,46	< 0,001
Estadio pT3-pT4	8,73	4,99 – 15,27	< 0,001
Afectación grasa perirrenal	5,39	3,16 – 9,18	< 0,001
Presencia de trombo venoso	6,89	3,97 – 11,95	< 0,001
n1	4,49	1,78 – 11,31	0,001

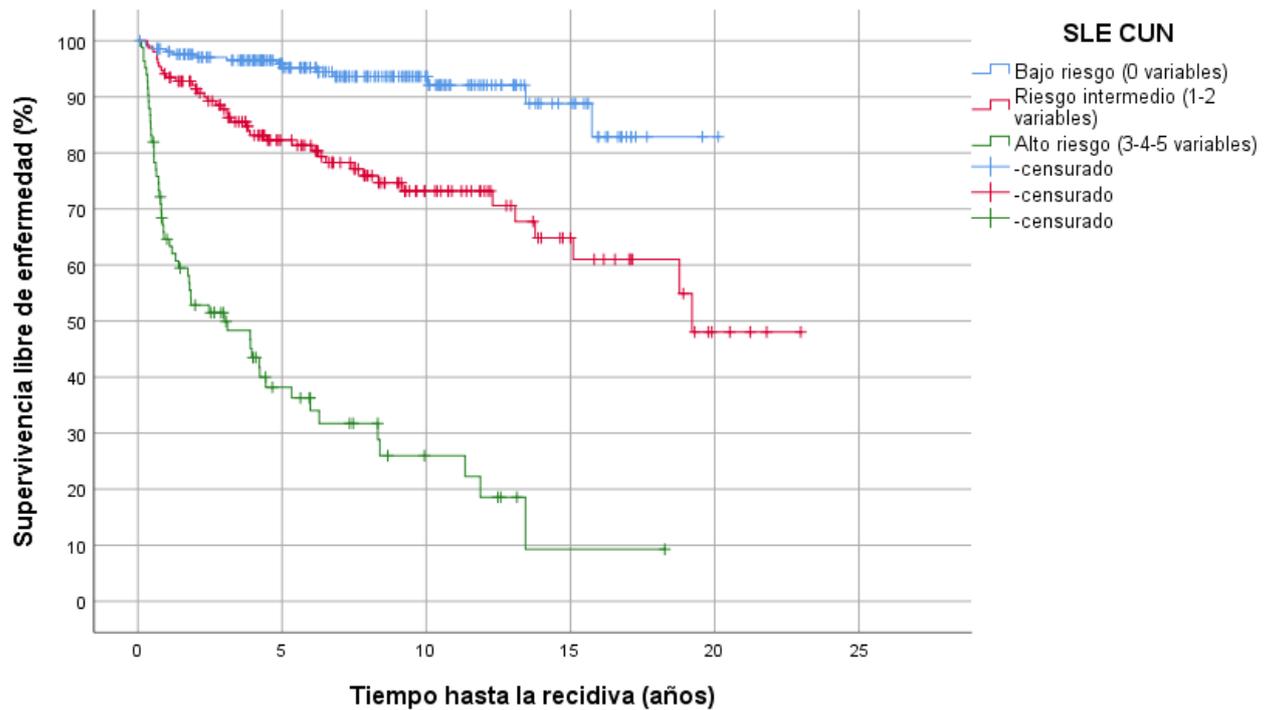
Las variables influyentes en la SCE en el estudio multivariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Necrosis tumoral	8,96	3,97 – 20,21	< 0,001
Hb preoperatoria < 12mg/dl	2,18	1,24 – 3,81	0,006
Estadio pT3-pT4	4,98	2,77 – 8,95	< 0,001

4.3.3 Elaboración de modelos de riesgo de SLE y de SCE de los pacientes con CRcc localizado:

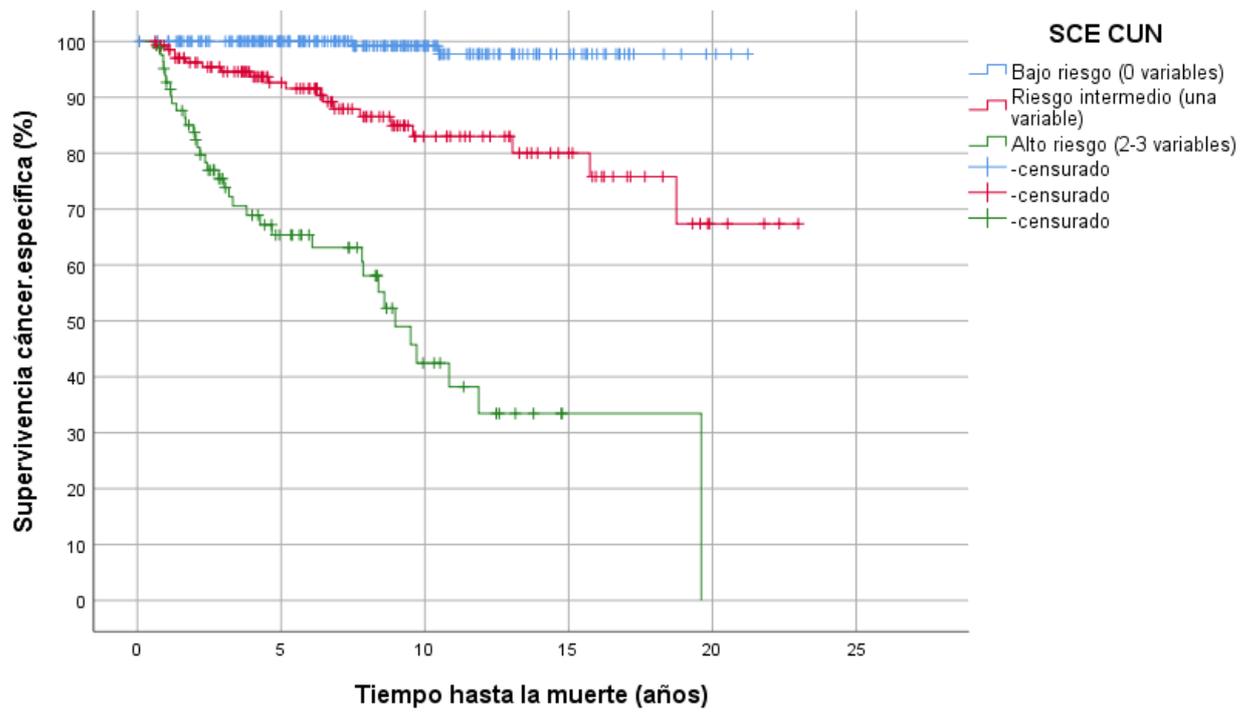
Grupos de riesgo de SLE: utilizando las variables de influencia independiente el mejor modelo incluye tres grupos de riesgo con SLE significativamente diferentes:

	Pacientes	HR	IC95%	SLE a 5 años (pacientes en riesgo)	SLE a 10 años (pacientes en riesgo)	p
Bajo riesgo 0 variables	46,9 % (210 pacientes)			95±1% (149)	93±1% (113)	< 0,001
Riesgo Intermedio 1-2 variables	34,5 % (154 pacientes)	3,80	2,05- 7,02	82±3% (95)	73±4% (50)	<0,001
Alto riesgo 3-4-5 variables	18,6 % (83 pacientes)	19,16	10,59- 34,69	38±5% (21)	26±6% (9)	< 0,001



Grupos de riesgo de SCE: utilizando las variables de influencia independiente el mejor modelo incluye tres grupos de riesgo con SCE significativamente diferentes:

	Pacientes	HR	IC95%	SCE a 5 años (pacientes en riesgo)	SCE a 10 años (pacientes en riesgo)	p
Bajo riesgo 0 variables	50,1 % (224 pacientes)				99±0,8% (121)	
Riesgo Intermedio 1 variable	31,1 % (139 pacientes)	15,76	3,66-67,79	92±2% (90)	83±4% (43)	<0,001
Alto riesgo 2-3 variables	18,8 % (84 pacientes)	75,50	18,14-314,27	65±5% (36)	42±7% (13)	< 0,001

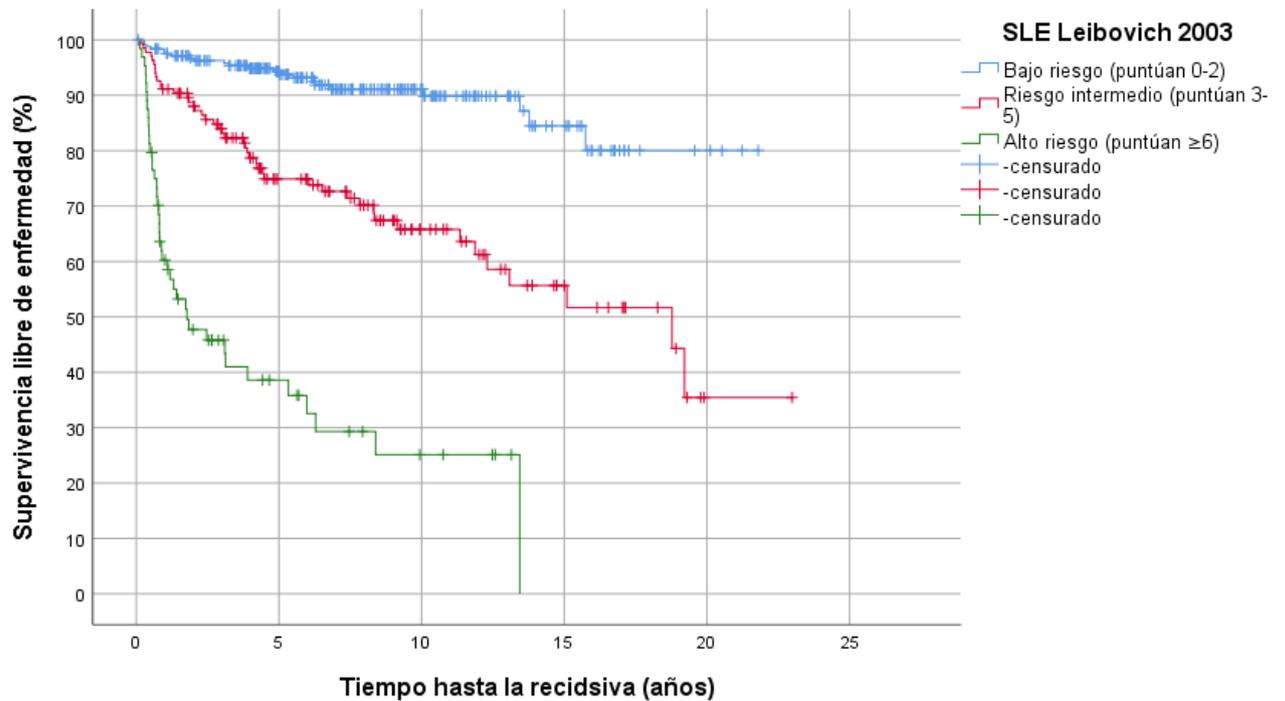


4.3.4 Validación externa del modelo de riesgo de Leibovich 2003 (Mayo Clinic) y comparación con modelo de riesgo de SLE CUN en pacientes con CRcc localizado:

En este apartado nos planteamos la posible validez de nuestro modelo de riesgo de SLE para CRcc localizado y lo comparamos con el de Leibovich 2003⁷⁸.

En primer lugar, analizamos nuestro grupo de 447 pacientes en función del modelo de riesgo citado, que en su caso se realiza asignando una serie de valores en función de presentar las variables de influencia independiente en su caso, que se suman dando una puntuación final y que permite clasificar a los pacientes en:

	Pacientes	HR	IC95%	SLE a 5 años (pacientes en riesgo)	SLE a 10 años (pacientes en riesgo)	P
Bajo riesgo Puntúan de 0-2	55,3 % (247 pacientes)			94±1% (172)	91±2% (128)	
Riesgo Intermedio Puntúan de 3-5	30,4 % (136 pacientes)	3,93	2,36-6,56	74±4% (77)	65±4% (41)	<0,001
Alto riesgo Puntúan ≥6	14,3 % (64 pacientes)	15,44	9,09-26,21	38±6% (16)	25±7% (6)	< 0,001



A continuación, realizamos un estudio multivariado mediante regresión de Cox comparando ambos grupos de riesgo, resultando que nuestro modelo de riesgo es significativamente mejor para la valoración del pronóstico de los pacientes en los tres grupos de riesgo:

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	0-12-345			116,684	2	,000			
	0-12-345(1)	1,336	,313	18,208	1	,000	3,804	2,059	7,028
	0-12-345(2)	2,953	,303	95,172	1	,000	19,168	10,590	34,694

SLE CUN

Las variables que no están en la ecuación^a

		Puntuación	df	Sig.
Paso 1	0-2 vs 3-5 vs > 6	4,067	2	,131
	0-2 vs 3-5 vs > 6(1)	1,511	1	,219
	0-2 vs 3-5 vs > 6(2)	3,748	1	,053

a. Chi cuadrado de residuo = 4,067 con 2 de sig. df = ,131

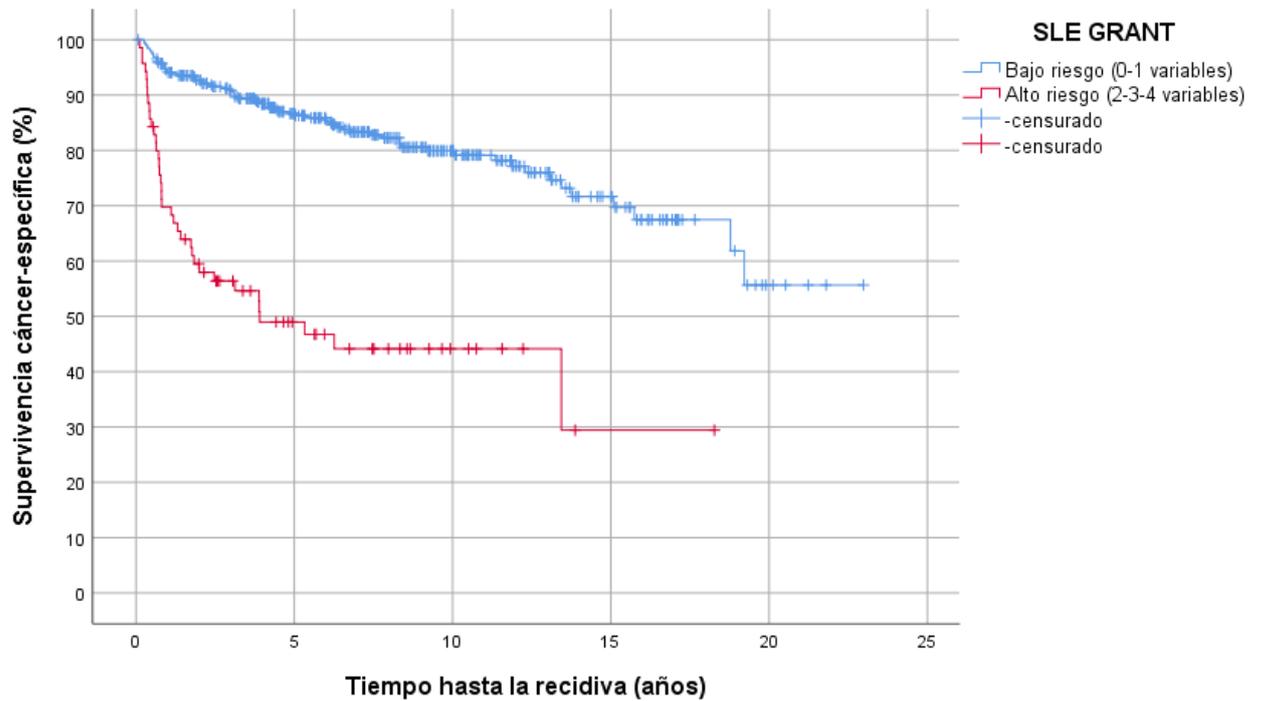
SLE Leibovich 2003

4.3.5 Validación externa del modelo de riesgo de GRANT (Grade, Age, Nodes, Tumor) y comparación con modelo de riesgo de SLE CUN en pacientes con CRcc localizado:

En este apartado nos planteamos la posible validez de nuestro modelo de riesgo de SLE para CRcc localizado y lo comparamos con uno desarrollado en 2014: GRANT(Grade, Age, Nodes, Tumor)⁷⁹.

De nuevo analizamos nuestro grupo de 447 pacientes en función del modelo de riesgo citado, que en su caso permite clasificar a los pacientes en dos grupos en función de presentar o no más de 60 años, estadio tumoral >pT3a, grado fuhrman III-IV o ganglios positivos:

	Pacientes	HR	IC95%	SLE a 5 años (pacientes en riesgo)	SLE a 10 años (pacientes en riesgo)	p
Bajo riesgo Puntúan de 0-2	84,1 % (376 pacientes)			86±1% (237)	79±2% (124)	
Alto riesgo Puntúan ≥6	15,9 % (70 pacientes)	4,51	3,01-6,76	49±6% (26)	44±6% (17)	< 0,001



A continuación, realizamos un estudio multivariado mediante regresión de Cox comparando ambos grupos de riesgo, resultando que nuestro modelo de riesgo es significativamente mejor para la valoración del pronóstico de los pacientes con CRcc localizado:

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	0-12-345			116,684	2	,000			
	0-12-345(1)	1,336	,313	18,208	1	,000	3,804	2,059	7,028
	0-12-345(2)	2,953	,303	95,172	1	,000	19,168	10,590	34,694

SLE CUN

Las variables que no están en la ecuación^a

		Puntuación	df	Sig.
Paso 1	01-234	2,307	1	,129

a. Chi cuadrado de residuo = 2,307 con 1 de sig. df = ,129

SLE GRANT

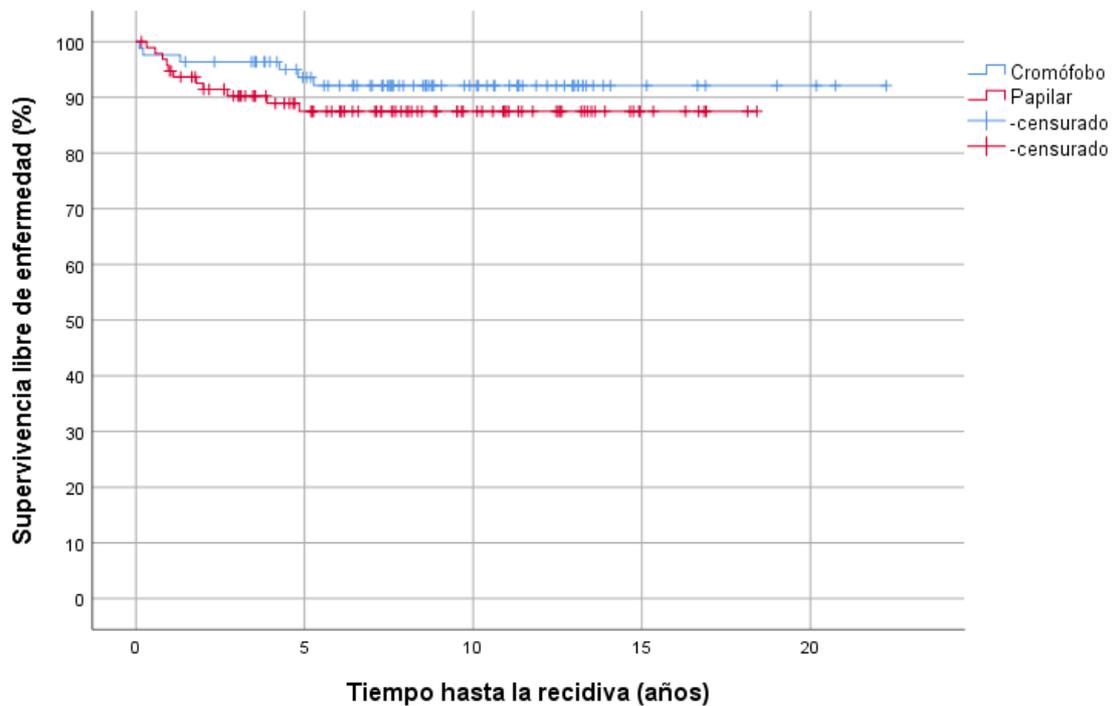
4.3.6 Estudio comparativo características clínico-patológicas, SLE y SCE de los pacientes con CCR cromófobos y papilares localizado:

	CCR cromófobos (n: 83)	CCR papilares (n:96)	p
Edad	56,8 ± 11,3	58,2 ± 12,6	0,440
Hb	13,81 ± 1,69	14,24 ± 1,46	0,070
Dg incidental	56 (67,4 %)	80 (83,3 %)	0,015
pT1	52 (62,7 %)	70 (72,9 %)	
pT2	21 (25,3 %)	9 (9,4 %)	
pT3	9 (10,9 %)	16 (16,6 %)	
pT4	1 (1,2 %)	1 (1,0 %)	0,681
n0	77 (92,7 %)	93 (96,8 %)	
n1	6 (7,3 %)	3 (3,2 %)	0,306
Furhman			
I	10 (12,1 %)	25 (26,0 %)	
II	48 (57,8 %)	51 (53,1 %)	
III	21 (25,3 %)	17 (17,7 %)	
IV	4 (4,8 %)	3 (3,1 %)	0,106
Afectación grasa perirrenal	8 (9,6 %)	15 (15,6 %)	0,268
Trombo tumoral venoso	5 (6,0 %)	4 (4,1 %)	0,735
Afectación vascular linfática	1 (1,2 %)	2 (2,1 %)	0,998
Componente sarcomatoide-rabdoide	3 (3,6 %)	2 (2,1 %)	0,664
Necrosis tumoral	27 (32,5 %)	36 (37,5 %)	0,532

Invasión del sistema colector	3 (3,6 %)	3 (3,1 %)	0,998
Multicentricidad	2 (2,4 %)	7 (7,2 %)	0,179
Seguimiento (años)			
Media	9,2 ± 4,5	7,9 ± 4,6	0,064
Mediana	8,6	7,6	

Supervivencia Libre de Enfermedad:

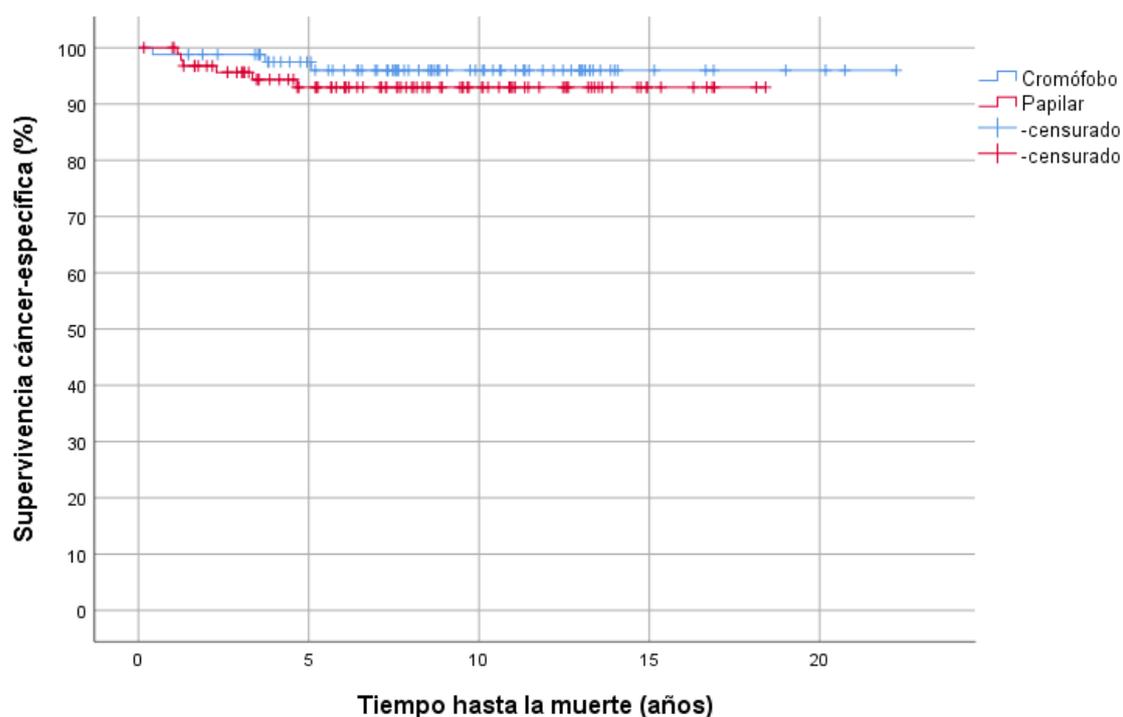
	SLE a 2 años (pacientes en riesgo)	SLE a 5 años (pacientes en riesgo)
Cromóforo	96±2% (80)	93±2% (66)
Papilar	91±2% (82)	87±3% (61)



p= 0,270

Supervivencia Cáncer Específica:

	SCE a 2 años (pacientes en riesgo)	SCE a 5 años (pacientes en riesgo)
Cromóforo	98±1% (82)	97±1% (74)
Papilar	96±1% (90)	93±2% (67)



$p = 0,352$

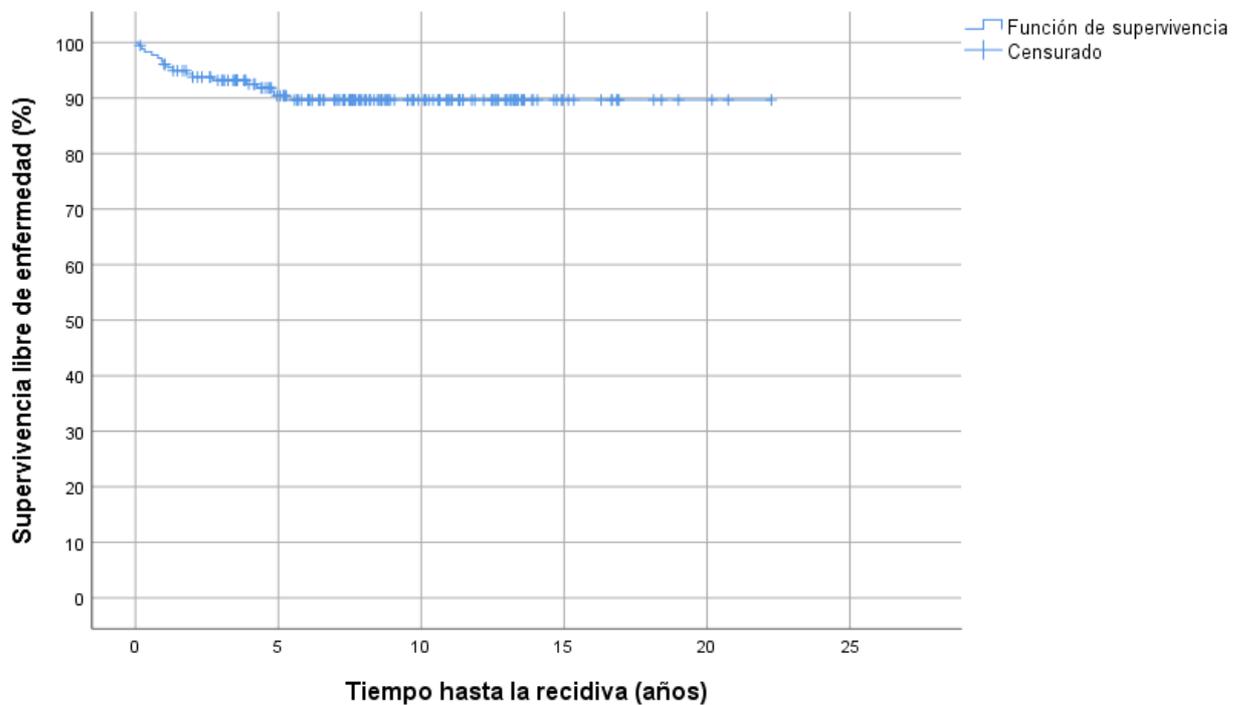
Ante la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a características clínico-patológicas, SLE y SCE, agruparemos las dos histologías en pacientes con CRnc para el estudio de factores pronóstico.

4.3.7 Supervivencia y factores pronóstico influyentes en la SLE y SCE de los pacientes con CRncc localizado:

En este apartado estudiamos los 179 pacientes con CRncc (cromóforos y papilares) localizado. Mediana de seguimiento de 8,02 años.

Supervivencia Libre de Enfermedad:

Al final del estudio 17 pacientes (9,5%) evidenciaron recidiva de la enfermedad. La SLE de la serie es de $93\pm 1\%$, $90\pm 2\%$ y $89\pm 2\%$ con 161, 127 y 120 pacientes en riesgo a 2, 5 y 10 años respectivamente.



Las variables influyentes en la SLE en el estudio univariado se reflejan en la tabla siguiente:

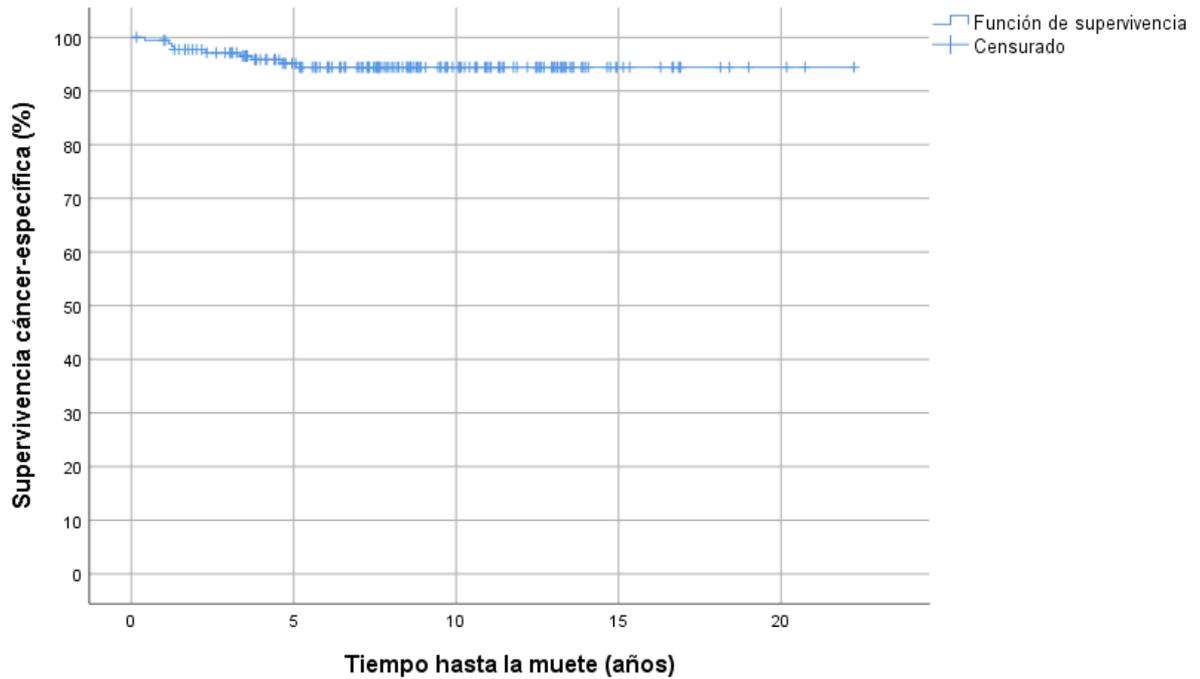
Variables	HR	IC95%	p
Hb previa <12 mg/dl	4,69	1,65 – 13,32	0,004
Grado de Furhman III-IV	8,17	2,85 – 23,04	< 0,001
Invasión sistema colector	5,13	1,17 – 22,46	0,030
Presencia de trombo venoso	7,20	2,34 – 22,13	0,001
pT3-pT4	13,51	4,98 – 36,61	< 0,001
n1	13,41	4,93 – 36,46	< 0,001
Necrosis tumoral	5,01	1,76 – 14,20	0,003
Afectación grasa perirrenal	12,97	4,91 – 34,22	< 0,001
Tamaño tumoral > 7cm	3,97	1,53 – 10,30	0,005

Las variables influyentes en la SLE en el estudio multivariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
n1	3,51	1,12 – 10,99	0,031
Grado de Furhman III-IV	3,76	1,18 – 11,94	0,024
Afectación grasa perirrenal	5,12	1,61 – 16,28	0,006

Supervivencia Cáncer-Específica:

Al final del estudio 9 pacientes (5%) fallecieron a causa de la enfermedad tumoral renal. La SCE de la serie es de 97±1%, 95±1% y 94±1% con 172, 136 y 130 pacientes en riesgo a 2, 5 y 10 años respectivamente.



Las variables influyentes en la SCE en el estudio univariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Hb previa <12 mg/dl	5,39	1,34 – 21,58	0,017
Grado de Furhman III-IV	10,99	2,28 – 52,93	0,003
Presencia de trombo venoso	16,85	4,51 – 63,00	<0,001
pT3-pT4	13,33	3,33 – 53,36	< 0,001
n1	10,16	2,53 – 40,71	0,001
Necrosis tumoral	15,90	1,98 – 127,20	0,009
Afectación grasa perirrenal	10,04	2,69 – 37,47	0,001
Tamaño tumoral > 7cm	11,76	2,44 – 56,64	0,002

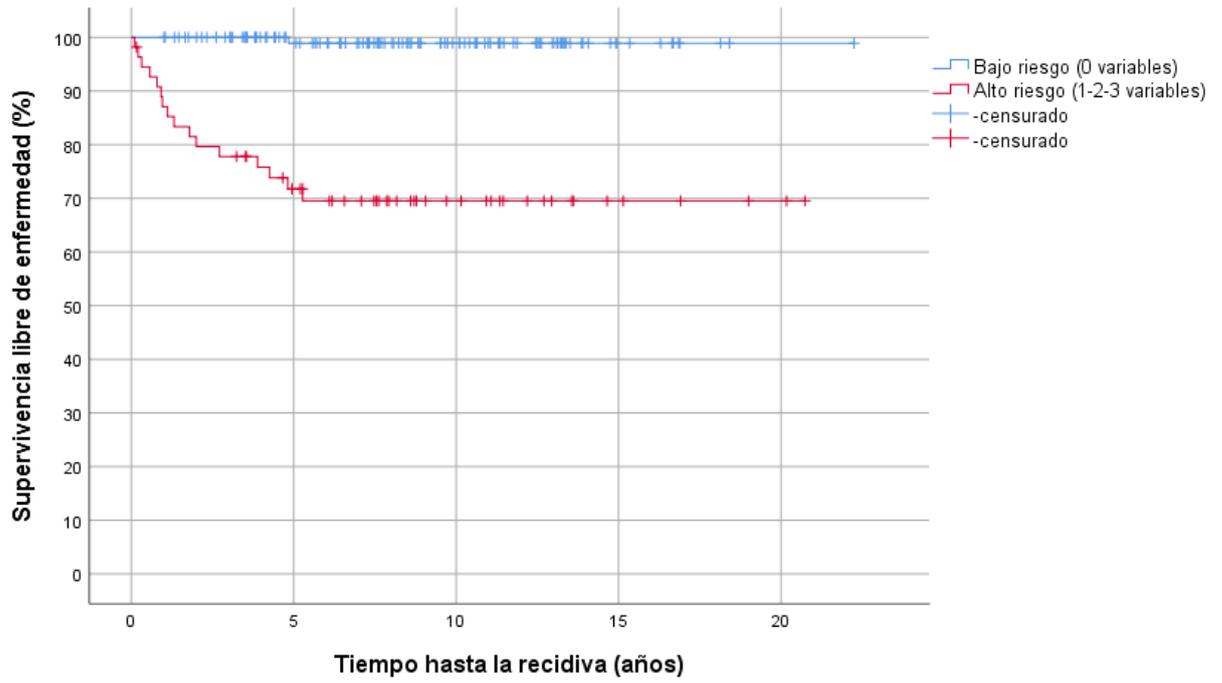
Las variables influyentes en la SCE en el estudio multivariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Tamaño tumoral > 7cm	7,23	1,44 – 36,35	0,016
pT3-pT4	8,13	1,95 – 33,83	0,004

4.3.8 Elaboración de modelo de riesgo de SLE en pacientes con CRncc localizado:

Grupos de riesgo de SLE:utilizando las variables de influencia independiente el mejor modelo incluye tres grupos de riesgo con SLE significativamente diferentes:

	Pacientes	HR	IC95%	SLE a 2 años (pacientes en riesgo)	SLE a 5 años (pacientes en riesgo)	p
Bajo riesgo 0 variables	69,3 % (124 pacientes)			100% (0)	98±1% (911)	
Alto riesgo 1-2-3 variables	30,7 % (55 pacientes)	40,48	5,36-305,28	79±5% (43)	71±6% (35)	< 0,001



No se realiza modelo de riesgo de SCE ya que en este grupo de pacientes la muerte de causa tumoral es un evento muy poco frecuente.

4.4 Estudio de los pacientes con CCRm metastásico:

En este apartado estudiaremos a los pacientes con CCRm. Tanto aquellos que presentan la metástasis en el momento del diagnóstico del CCR (metástasis sincrónicas), tratados con nefrectomía citorreductora más tratamiento sistémico o metastasectomía citorreductora, como aquellos que inicialmente son localizados y que en el seguimiento de la enfermedad padecen una recidiva metastásica (metástasis metacrónicas). Para ello estudiaremos el tiempo de SG en ambos grupos desde el diagnóstico de la metástasis hasta la muerte o fin de estudio.

4.4.1 Análisis comparativo y de SG de pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico:

Estudiamos un total de 222 pacientes (un 30,7% del global de la serie estudiada). De ellos, 96 (46,2%) son pacientes con CCRm sincrónico y los 126 (56,8%) restantes son pacientes con CCRm metacrónico.

Al final del estudio de los 96 pacientes con CCRm sincrónico, 75 (78,1%) fallecieron a causa de la enfermedad tumoral renal y sólo 2 (1,9%) por otras causas. Y de los 126 con CCRm metacrónico, 64 (50,7%) fallecieron a causa de la enfermedad tumoral renal y 7 (5,5%) por otras causas, existiendo diferencias estadísticamente significativas al compararlos, con una $p < 0,001$.

En la siguiente tabla resumimos la comparación realizada entre algunas características clínico-patológicas de ambos grupos:

	CCRM sincrónicas (n: 96)	CCRM metacrónicas (n:126)	p
Edad	55,1 ± 10,9	58,5 ± 11,6	0,031
Hb	12,57 ± 2,14	13,47 ± 1,89	0,001
Plaquetas	337112,5 ± 125709,2	244118,8 ± 72714,0	<0,001
Leucocitos	8705,0 ± 2887,2	7200,0 ± 2457,4	<0,001
Neutrófilos	5954,2 ± 2681,2	4631,6 ± 2259,8	<0,001
Linfocitos	1866,8 ± 635,5	1773,1 ± 685,9	0,347
LDH	262,8 ± 109,3	221,6 ± 69,0	0,016
Fosfatasa alcalina	162,1 ± 103,7	194,6 ± 46,1	<0,001
Calcio sérico	9,45 ± 0,86	9,21 ± 0,75	0,307
Dg incidental	17 (17,7 %)	69 (54,7 %)	<0,001
pT1	8 (8,3 %)	40 (31,7 %)	
pT2	17 (17,7 %)	18 (14,3 %)	
pT3	63 (65,6 %)	64 (50,8 %)	
pT4	8 (8,3 %)	4 (3,2 %)	< 0,001
n0	48 (50,0 %)	110 (87,3 %)	
n1	48 (50,0 %)	16 (12,7 %)	< 0,001
Furhman			
I	3 (3,1 %)	13 (10,3 %)	
II	15 (15,6 %)	48 (38,1 %)	
III	42 (43,7 %)	54 (42,8 %)	
IV	36 (37,5 %)	11 (8,7 %)	< 0,001
Afectación grasa perirrenal	60 (62,5 %)	53 (42,1 %)	0,003
Trombo tumoral	42 (43,7 %)	33 (26,1 %)	0,041

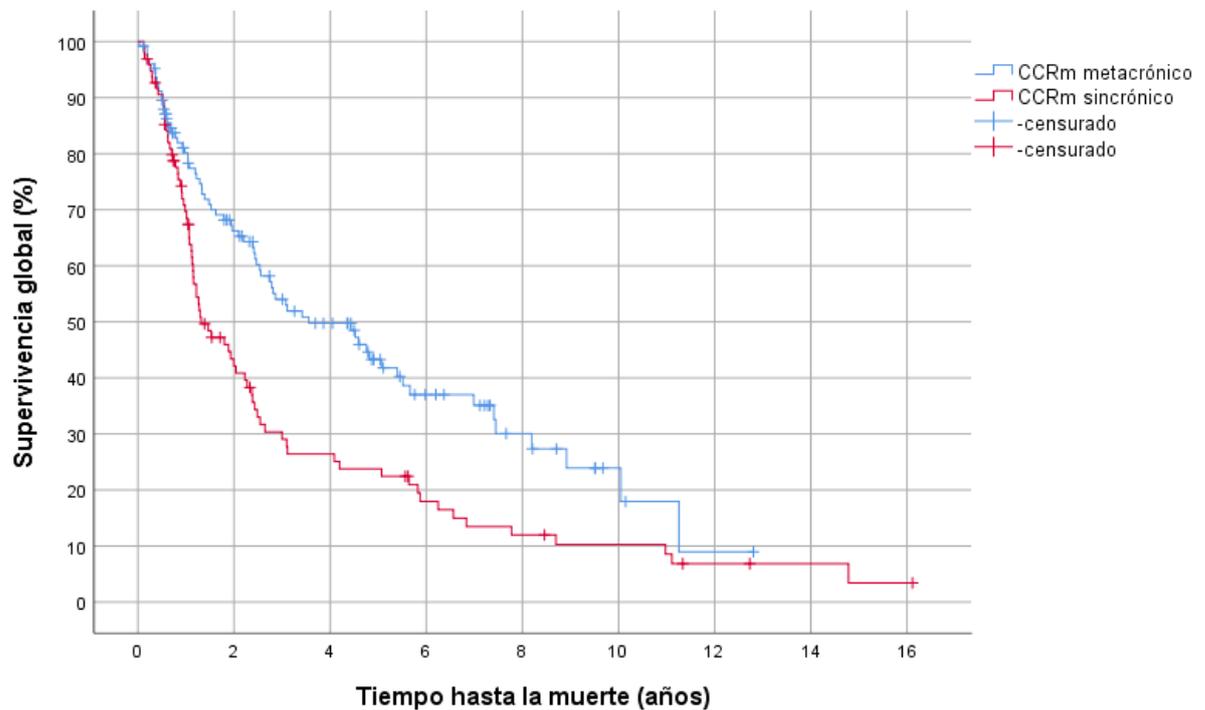
venoso			
Afectación vascular linfática	13 (13,5 %)	9 (7,1 %)	0,173
Componente sarcomatoide	20 (20,8 %)	4 (3,1 %)	< 0,001
Componente rabdoide	16 (16,6 %)	5 (3,9 %)	0,002
Necrosis tumoral	85 (88,5 %)	87 (69,0 %)	0,001
Invasión del sistema colector	32 (33,3 %)	14 (11,1 %)	< 0,001
Multicentricidad	28 (29,1 %)	16 (12,7 %)	0,004
Más de una localización metastásica	40 (41,6 %)	26 (20,6 %)	0,001
Metástasis pulmonares	56 (58,3 %)	48 (38,1 %)	0,003
Metástasis óseas	43 (44,8 %)	28 (22,2 %)	< 0,001
Metástasis hepáticas	16 (16,6 %)	14 (11,1 %)	0,241
Metástasis cerebrales	4 (4,1 %)	6 (4,7 %)	0,982
Metastasectomía citorreductora	6 (6,2 %)	54 (42,8 %)	< 0,001
Seguimiento (años)			
Media	2,6 ± 3,3	3,2 ± 2,9	0,156
Mediana	1,2	2,4	

Además, estudiamos la SG en ambos grupos:

	SG a 1 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)
CCRm metacrónico	80 ± 3 (88)	66 ± 4 (69)	43 ± 5 (32)
CCRm sincrónico	69 ± 4 (61)	42 ± 5 (33)	23 ± 4 (18)

Mediana de SG en CCRm metacrónico: 3,55 años.

Mediana de SG en CCRm sincrónico: 2,43 años.



P=0,001

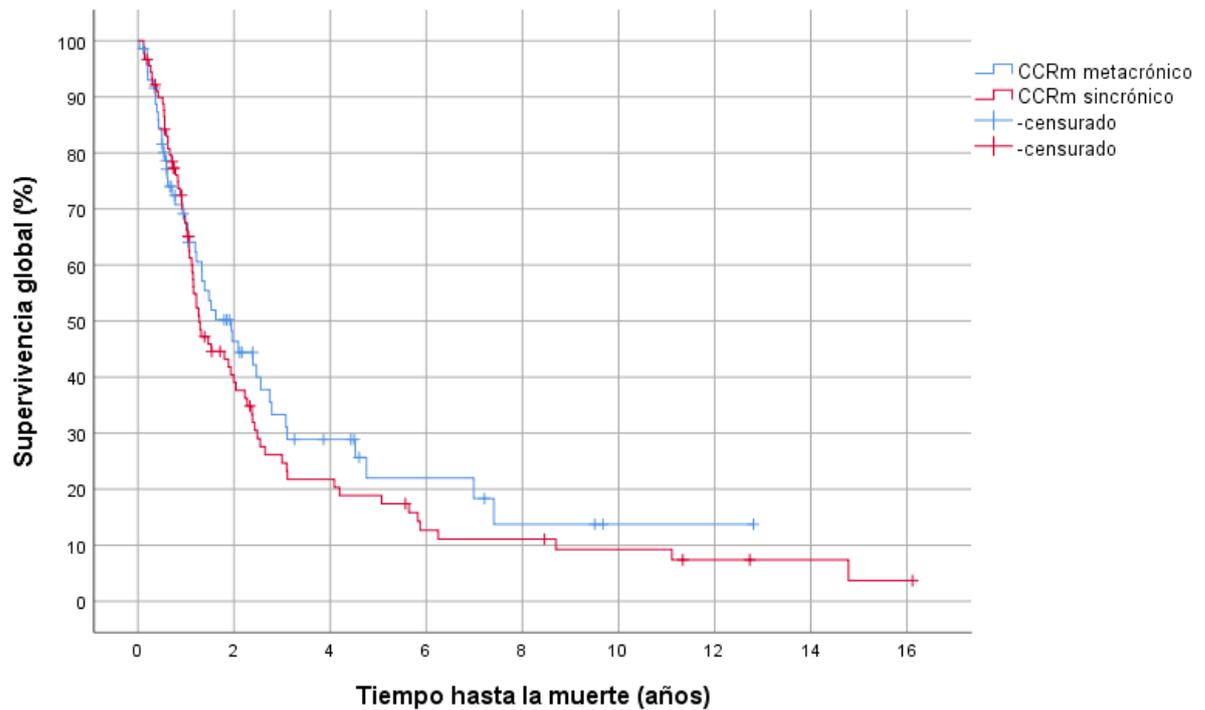
De esta manera comprobamos como existen diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, si realizamos la misma comparación de SG en ambos grupos, excluyendo a los pacientes a los que se les realizó metastasectomía citorreductora (es decir a aquellos pacientes oligometastásicos), nos quedaría un grupo de 162 pacientes: 90 (55,6%) con CCRm sincrónico y 72 (44,4%) con CCRm metacrónico, cuyo análisis de SG sería:

	SG a 1 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)
CCRm metacrónico	67 ± 5 (40)	46 ± 6 (24)	22 ± 6 (6)
CCRm sincrónico	67 ± 5 (55)	39 ± 5 (28)	18 ± 4 (13)

Mediana de SG en CCRm metacrónico: 1,94 años.

Mediana de SG en CCRm sincrónico: 1,46 años.



$p = 0,365$

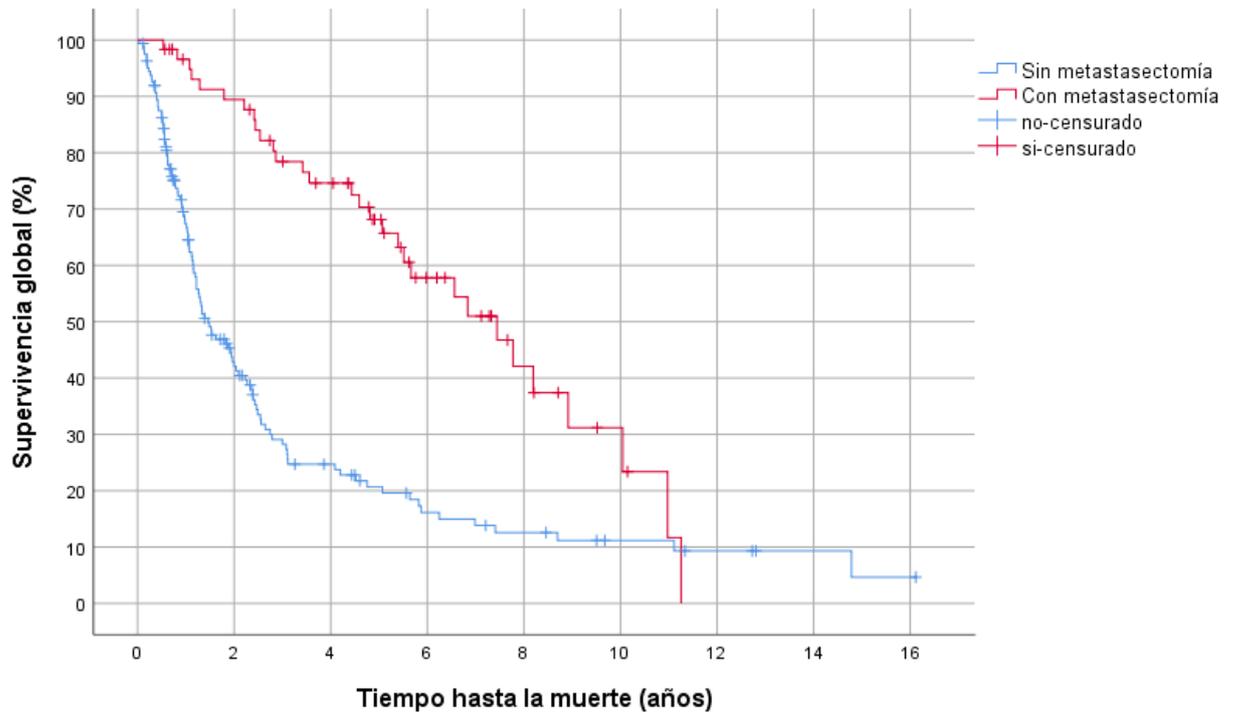
Por tanto, cuando excluimos a los pacientes con CCR oligometastásicos no existen diferencias de SG entre los pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico.

O visto desde otra perspectiva, cuando comparamos la SG de los pacientes con CCRm sincrónicos y metacrónicos en función de si el tratamiento recibido ha sido la metastasectomía:

	SG a 1 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)
CCRm con metastasectomía	96 ± 2 (55)	89 ± 4 (50)	68 ± 6 (31)
CCRm sin metastasectomía	67 ± 3 (95)	42 ± 4 (52)	20 ± 3 (19)

Mediana de SG en CCRm con metastasectomía: 7,44 años.

Mediana de SG en CCRm sin metastasectomía: 1,46 años.



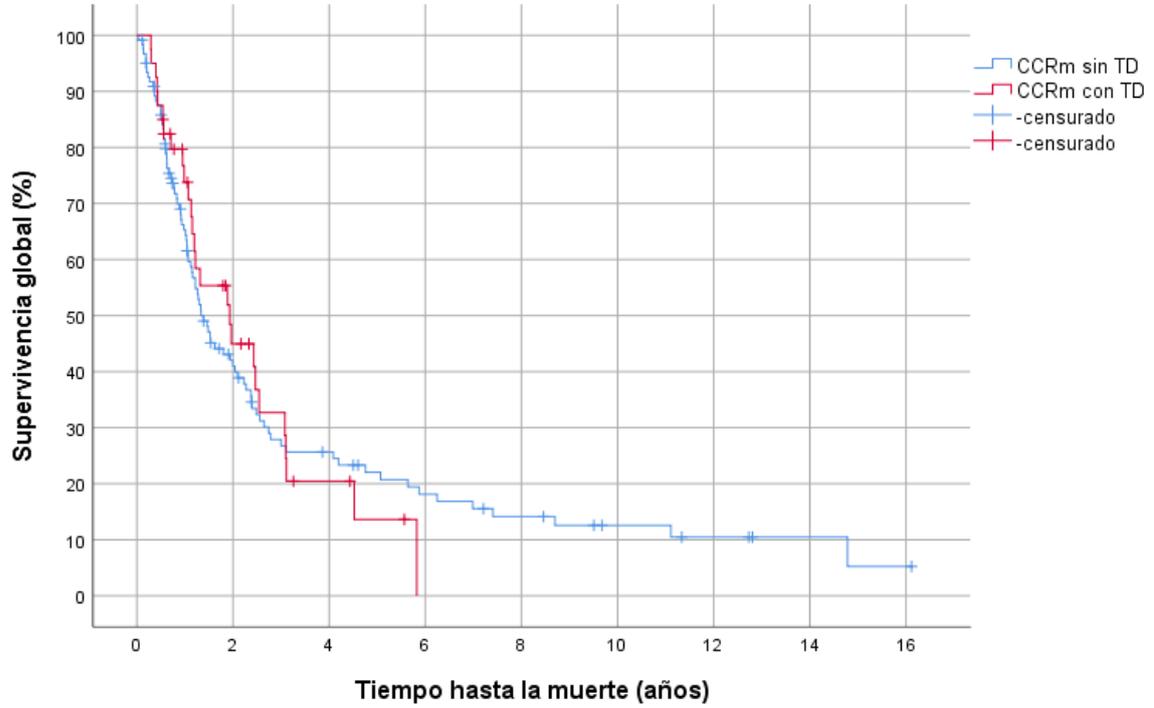
$p < 0,001$

Por último, realizamos un estudio comparativo de SG en los pacientes con CCRm, excluyendo a los oligometastásicos, comparando el que hayan recibido tratamiento sistémico o no, con alguna de las terapias diana (que reciben 40 de los 162 pacientes analizados), observando que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos:

	SG a 1 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)
CCRm sin TD	65 ± 4 (70)	41 ± 4 (39)	22 ± 4 (17)
CCRm con TD	73 ± 7 (25)	45 ± 8 (13)	13 ± 7 (2)

Mediana de SG para los tratados sin TD: 1,33 años.

Mediana de SG para los tratados con TD: 1,93 años.



p=0,901

De este modo, en función de los estudios de supervivencia realizados, para el estudio de factores pronóstico en los pacientes con CCRm, analizaremos a los pacientes en dos grupos: aquellos oligometastásicos tratados mediante metastasectomía citorreductora inicialmente y el resto por otra parte.

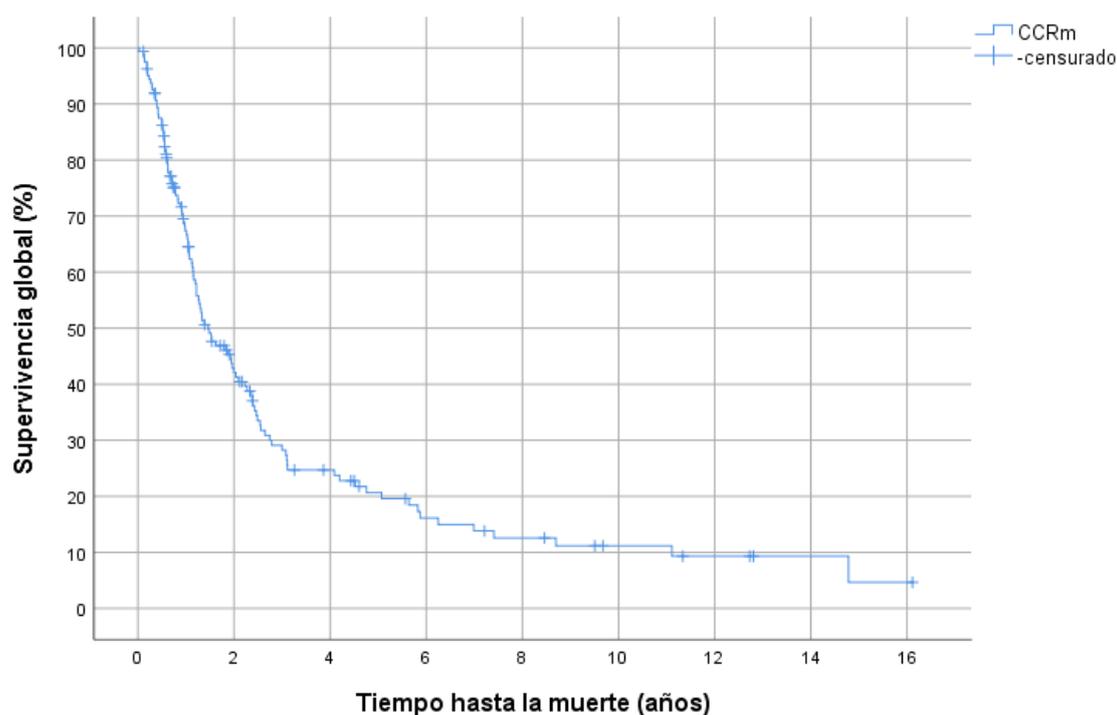
4.4.2 Supervivencia y factores pronóstico influyentes en pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico, excluyendo a los pacientes oligometastásicos:

Analizamos 162 pacientes con CCRm, de los cuales 112 (69,1%) fallecen a causa de la enfermedad tumoral renal y 6 (3,7%) por otras causas.

Estudiamos la SG en este grupo de pacientes:

	SG a 1 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)
CCRm	67 ± 3 (95)	42 ± 4 (52)	20 ± 3 (19)

Mediana de SG en CCRm: 1,46 años.



Las variables influyentes en la SG en el estudio univariadoson:

Variables	HR	IC95%	p
Hb ≤12 mg/dl	1,80	1,24 – 2,60	0,002
LDH ≥250 UI/L	2,19	1,34 – 3,58	0,002
Fosfatasa alcalina ≥90 UI/L	1,85	1,06 – 3,25	0,030
Leucocitosis (≥10000)	2,53	1,49 – 4,32	0,001
Neutrofilia (≥6500)	2,51	1,54 – 4,10	< 0,001
Linfopenia (≤1000)	2,91	1,37 – 6,19	0,005
Trombocitosis (≥ 400000)	2,79	1,65 – 4,71	< 0,001
Índice neutrófilos/linfocitos≥2	2,92	1,68 – 5,06	< 0,001
n1	1,85	1,26 – 2,71	0,002
Metástasis cerebrales	3,50	1,69 – 7,25	0,001
pT3-pT4	1,81	1,20 – 2,73	0,005
Grado Furhman III-IV	1,66	1,09 – 2,54	0,017
Afectación grasa perirrenal	1,52	1,04 – 2,22	0,027
Multicentricidad	1,49	1,01 – 2,22	0,047
Necrosis tumoral	2,07	1,14 – 3,78	0,017
Componente rabdoide	1,80	1,08 – 2,99	0,022
Componente sarcomatoide	2,03	1,22 – 3,40	0,006

Las variables influyentes en la SG en el estudio multivariado son:

Variables	HR	IC95%	p
Leucocitosis (≥10000)	2,96	1,56 – 5,59	0,001
Índice neutrófilos/linfocitos ≥2	2,27	1,03 – 4,97	0,040
n1	2,60	1,48 – 4,58	0,001
Necrosis tumoral	3,84	1,13 – 13,05	0,031

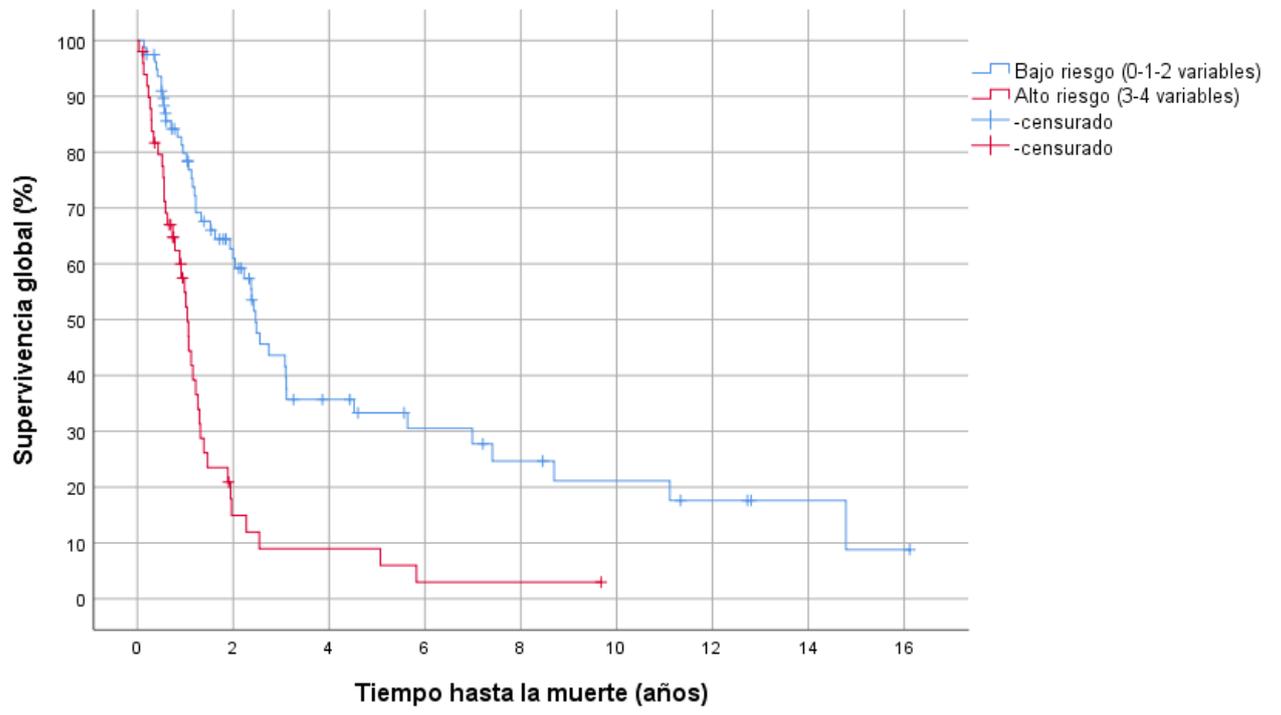
4.4.3 Elaboración de modelo de riesgo de SG en pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico, excluyendo a los pacientes oligometastásicos:

Utilizando las variables de influencia independiente el mejor modelo incluye dos grupos de riesgo con SG significativamente diferentes:

	Pacientes	HR	IC95%	SG a 1 años (pacientes en riesgo)	SG a 2 años (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (pacientes en riesgo)	p
Bajo riesgo 0-1-2 variables	58,6 % (95 pacientes)			79±4% (55)	60±6% (35)	33±6% (14)	<0,001
Alto riesgo 3-4 variables	41,4 % (67 pacientes)	2,83	1,82 – 4,40	54±7% (21)	14±5% (5)	9±4% (3)	<0,001

Mediana de SG para los de bajo riesgo: 2,46 años.

Mediana de SG para los de alto riesgo: 1,04 años.



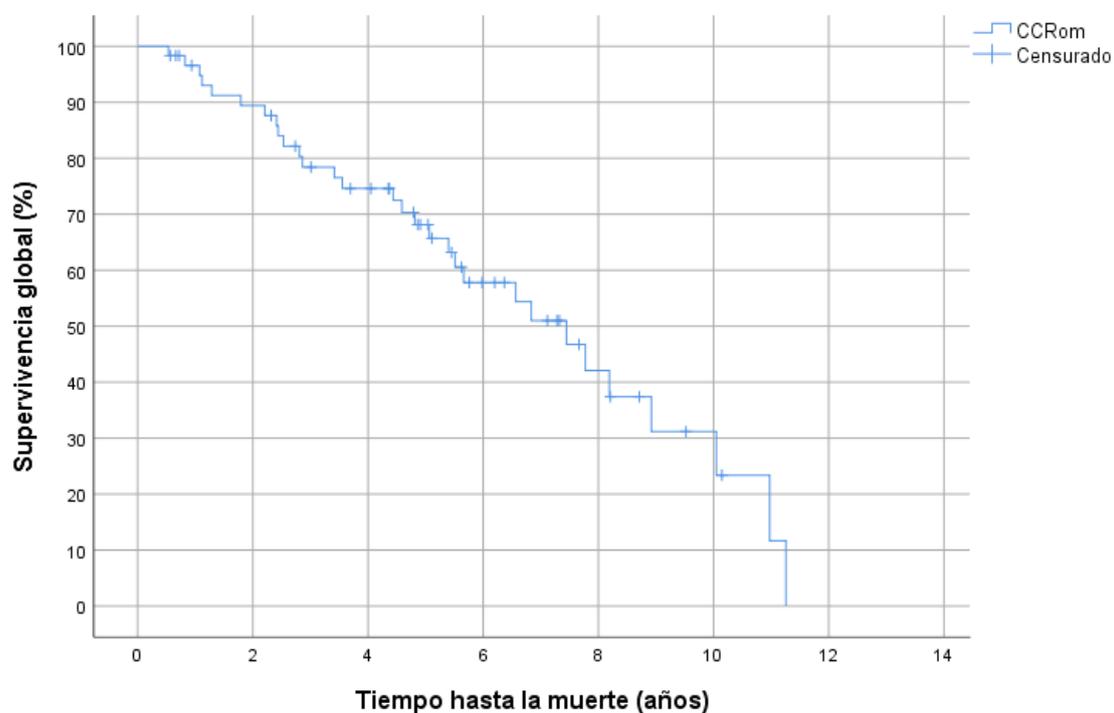
4.4.4 Supervivencia y factores pronóstico influyentes en pacientes con CCR oligometastásico sincrónico y metacrónico tratados mediante metastasectomía citorreductora:

Analizamos 60 pacientes con CCRom, de los cuales 27 (45,0%) fallecen a causa de la enfermedad tumoral renal y 3 (5,0%) por otras causas.

Estudiamos la SG en este grupo de pacientes:

	SG a 2 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (%) (pacientes en riesgo)	SG a 10 años (%) (pacientes en riesgo)
CCRom	89 ± 4% (50)	68 ± 6% (31)	31 ± 9% (5)

Mediana de SG en CCRm: 7,44 años.



Las variables influyentes en la SG en el estudio univariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Hb ≤12 mg/dl	3,69	1,45 – 9,35	0,006
pT3-pT4	2,85	1,33 – 6,10	0,007
Grado Fuhman III-IV	2,93	1,32 – 6,48	0,008
Afectación grasa perirrenal	2,28	1,07 – 4,86	0,032
Necrosis tumoral	5,62	2,12 – 14,86	< 0,001
Trombo tumoral venoso	2,97	1,36 – 6,47	0,006
Componente sarcomatoide	14,24	2,84 – 71,39	0,001

Las variables influyentes en la SG en el estudio multivariado se reflejan en la tabla siguiente:

Variables	HR	IC95%	p
Hb ≤12 mg/dl	5,32	1,99 – 14,24	0,001
pT3-pT4	2,70	1,19 – 6,14	0,018
Necrosis tumoral	5,05	1,87 – 13,64	0,001
Componente sarcomatoide	11,92	2,22 – 63,97	0,004

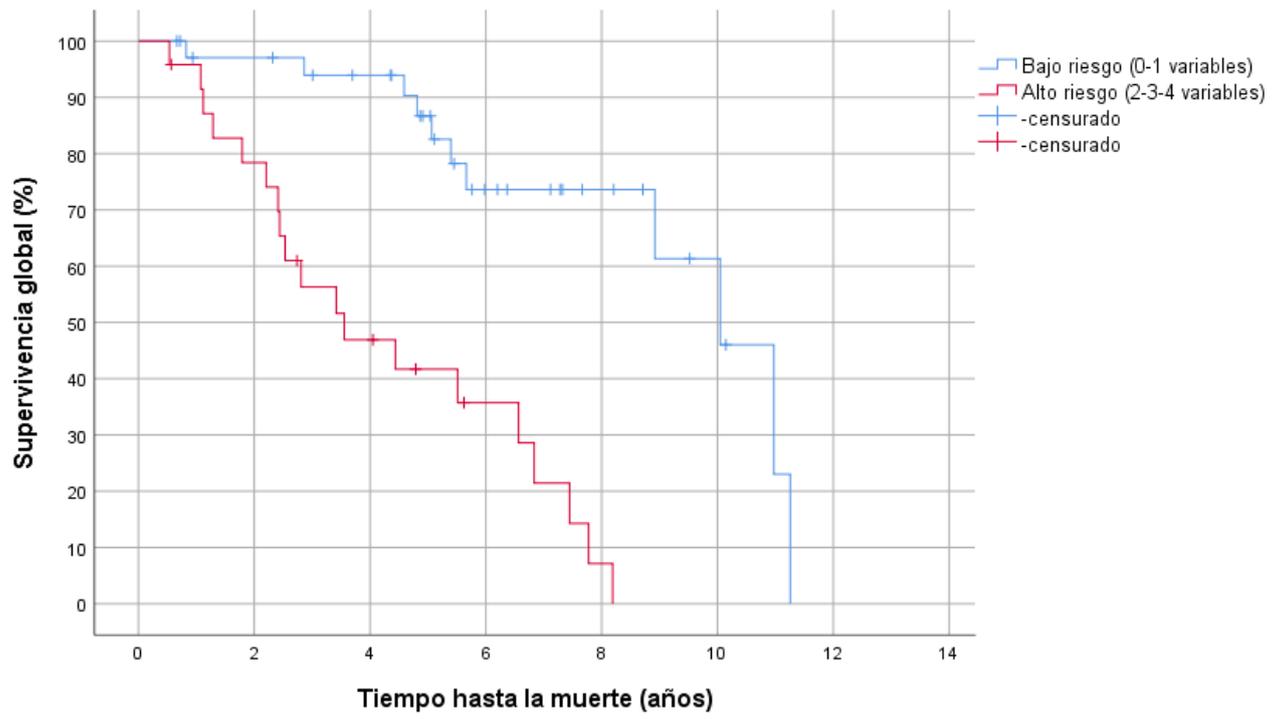
4.4.5 Elaboración de modelo de riesgo de SG en pacientes con CCR oligometastásico sincrónico y metacrónico, tratados mediante metastasectomía citorreductora:

Utilizando las variables de influencia independiente el mejor modelo incluye dos grupos de riesgo con SG significativamente diferentes:

	Pacientes	HR	IC95%	SG a 2 años (pacientes en riesgo)	SG a 5 años (pacientes en riesgo)	p
Bajo riesgo 0-1 variables	60,0 % (36 pacientes)			97±2% (33)	86±6% (24)	<0,001
Alto riesgo 2-3-4 variables	40,0 % (24 pacientes)	6,80	2,82 – 16,40	78±8% (18)	41±10% (8)	<0,001

Mediana de SG para los de bajo riesgo: 10,04 años.

Mediana de SG para los de alto riesgo: 3,55 años.



5. Discusión

5.Discusión

En los pacientes con CCR, al tratarse de tumores que no son quimio ni radiosensibles, la cirugía ha sido el único tratamiento avalado durante muchos años, hasta el desarrollo de las terapias termoablativas o de programas de vigilancia activa, en los pacientes con tumores localizados. Mientras que, en aquellos con enfermedad metastásica, la nefrectomía y la metastasectomía citorreductoras han jugado y juegan un papel importante, aunque controvertido, en el manejo multidisciplinar que requieren éstos pacientes.

En nuestro centro hemos recogido minuciosamente los datos de 722 pacientes intervenidos entre 1990 y 2013 por CCR de los 3 principales tipos histológicos (células claras, papilar y cromóforo).

La elaboración de la base de datos comenzó entre los años 2012-2013 y se ha ido mejorando, completando y actualizando con el tiempo. Además, durante estos años, hemos ido comunicando resultados parciales y publicado alguno de ellos. Fruto de todo esto, hemos ido afinando en el tratamiento y enfoque de las variables recogidas, así como en las distintas agrupaciones que hemos realizado de los pacientes para el estudio de la supervivencia y factores pronóstico. Por eso, ahora consideramos que era el momento idóneo para un estudio minucioso de la totalidad. Un estudio global necesario que nos permitiera evaluar la calidad de nuestra actividad e imprescindible para poder compararlo con lo que ha sido la experiencia mundial publicada en estos años.

Este estudio sólo cabe en el marco de una tesis doctoral porque incluye: el análisis de los métodos de diagnóstico clínico; el estudio del tratamiento y, especialmente, los resultados en SLE y SCE, identificando los factores clínico-patológicos influyentes en el pronóstico y diseñando con ellos modelos de riesgo de SLE y SCE, en pacientes con enfermedad clínicamente localizada; y de SG, en aquellos con enfermedad metastásica. En cuanto a los modelos de riesgo diseñados: se han valorado todas las combinaciones posibles en cada caso mediante modelos de regresión de Cox y hemos propuesto los que mejor definían el pronóstico de nuestros pacientes.

A pesar de que existen series más largas y estudios multicéntricos (en otros países), el presente estudio tiene un notable interés, porque estudia un número elevado de casos seguidos durante mucho tiempo en un mismo centro, con muchas variables clínico-patológicas valoradas, reflejando en cierto modo cómo se ha manejado a los pacientes con CCR durante 23 años.

De acuerdo con la estructura de los objetivos planteados, afrontamos la discusión de los resultados distribuidos en 3 grandes bloques: el estudio evolutivo del tipo de paciente con CCR, el estudio de aquellos con enfermedad localizada y, por último, el estudio con los de enfermedad a distancia.

5.1 Evolución del tipo de paciente con CCR a lo largo de dos décadas (1990-2003 versus 2004-2013):

Hoy en día no existen muchos estudios que analicen la evolución en el tiempo del tipo de paciente con CCR, su SLE y su SCE. Fundamentalmente existen estudios epidemiológicos de prevalencia de factores de riesgo predisponentes para desarrollar CCR, de incidencia y de mortalidad en el tiempo y por países. No obstante, y en relación con muchos de los estudios relacionados con el diagnóstico, tratamiento y factores pronóstico, se han ido realizando algunas apreciaciones que nos han ido ayudando a entender su evolución con el paso de los años.

Tal y como se explica en los resultados, para este estudio evolutivo, dividimos a los pacientes en dos grupos sucesivos en el tiempo en orden cronológico, escogiendo como punto de inflexión el año 2004, puesto que en este año se producen los cambios más importantes en cuanto al tratamiento: el inicio de la cirugía laparoscópica en nuestro centro en 2004 y a partir de 2005 la utilización de las nuevas terapias diana para el tratamiento sistémico de los pacientes con CCRm.

Respecto al diagnóstico, se ha apreciado un incremento en la incidencia de pacientes con CCR en los últimos años, que podría estar en relación tanto con el aumento del diagnóstico incidental, debido al mayor uso de pruebas de imagen avanzadas para el estudio de sintomatología abdominal inespecífica, como con los cambios en la prevalencia de los factores de riesgo predisponentes⁸⁰⁻⁸³. De hecho, hay un estudio que demuestra asociación entre el uso frecuente de las exploraciones con TAC con un mayor riesgo de necesitar una nefrectomía⁸⁴. Precisamente todo esto se pone de manifiesto en nuestra serie con el aumento de

diagnóstico incidental en la segunda etapa de manera significativa; así como con el mayor uso de la ecografía estadísticamente significativo en la primera etapa, lo cual supone una tasa de mayor diagnóstico directo (sin ecografía previa) mediante TAC en la segunda etapa, puesto que se trata de una prueba de mayor accesibilidad que en los años 90.

Y acorde con todo esto, el estadiaje TNM del CCR ha disminuido en el momento del diagnóstico, de manera constante en el tiempo en numerosas series⁸⁵, tal y como sucede en la nuestra.

Existen también en nuestro caso, importantes diferencias significativas en cuanto al uso de gammagrafía ósea para completar el estudio de extensión. Esto pudiera estar en relación con el mencionado hallazgo de estadios más avanzados en la primera etapa, aunque también pudiera deberse a un cambio de recomendaciones en cuanto a las pruebas necesarias para la adecuada estadificación de los pacientes con CCR en el tiempo.

En cuanto al tratamiento, como hemos comentado ya, ha habido algunos cambios importantes.

Durante los años 90 la nefrectomía parcial se consideraba en menos casos, como así se refleja de manera significativa en la tabla comparativa de las características entre ambas etapas. En concordancia con esto, en los últimos 20 años se han ido publicando numerosos trabajos, la mayoría retrospectivos, con similares resultados oncológicos en el tratamiento de pacientes con masas renales pequeñas mediante NP o NA⁸⁶⁻⁸⁷. Sólo hay un ensayo clínico prospectivo aleatorizado que muestra no inferioridad en SCE, de los pacientes tratados mediante NP vs NA⁸⁸. Además, en nuestra serie, también encontramos diferencias estadísticamente significativas en

cuanto al mejor valor de creatinina transcurridos 3 meses desde la cirugía en la segunda etapa (no habiendo diferencias en la creatinina preoperatoria). Esto probablemente esté en relación con el mayor número de pacientes tratados mediante NP en ésta. Ya que efectivamente se ha objetivado que la NP preserva mejor la función renal postoperatoria, lo que disminuye el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares⁸⁹⁻⁹⁰.

Fue en Estados Unidos donde el Dr. Clayman realizó por primera vez una NAL en junio de 1990⁹¹. Sin embargo, no fue hasta los primeros años del tercer milenio, cuando esta técnica comienza a vivir su momento más álgido de difusión a nivel mundial⁹². Precisamente en 2004 comienza la andadura laparoscópica del Departamento de Urología de la CUN. Y con este cambio puede que esté relacionado la disminución significativa de la estancia hospitalaria y la proporción de pacientes transfundidos perioperatoriamente a favor del segundo período (aunque también pudiera influir en ello que en la primera etapa se diagnostican estadios más avanzados y por tanto potencialmente más complejos quirúrgicamente). En cualquier caso, existe evidencia suficientemente consistente respecto de las ventajas significativas del abordaje laparoscópico en la cirugía renal: reducción de la estancia hospitalaria, reducción de la necesidad de analgesia operatoria y postoperatoria y reducción de las tasas de transfusión de hemoderivados para los pacientes tratados mediante NAL y NPL, con similares tasas respecto a otros eventos de morbi-mortalidad postoperatoria y en cuanto a la SLE, SCE y SG⁹³⁻⁹⁷.

Y, por último, en lo que atañe al pronóstico, valoramos inicialmente la SCE de manera global en la serie entre las dos etapas, encontrando diferencias significativas a favor de la segunda, lo cual irá en consonancia con el análisis de tendencia de SCE a 5 años que comentaremos al final de este

apartado. Una explicación plausible, a tenor de la evolución de las características clínico-patológicas descrita, podría ser tanto la mayor proporción de pacientes con metástasis sincrónicas al CCR primario en el momento del diagnóstico, como el peor estadio patológico en la pieza quirúrgica, en ambos casos durante la primera etapa, o a la influencia del inicio de los tratamientos sistémicos con terapias diana en la segunda.

Ahora bien, cuando analizamos por separado los pacientes con CCR localizado no existen diferencias en cuanto a la SLE, pero sí en cuanto a la SCE. Este hallazgo tiene su posible justificación en que las recidivas de los pacientes de la primera etapa pudieran ser más agresivas o con mayor carga de enfermedad metastásica; mientras que los de la segunda etapa se pudieran presentar como pacientes con metástasis de mejor pronóstico o pacientes oligometastásicos con posibilidad de tratamiento mediante metastasectomía citorreductora. Puesto que, a pesar de la heterogeneidad pronóstica de los pacientes con enfermedad a distancia, se han apreciado cambios significativos de SG en función del número y/o la localización de las metástasis⁹⁸. Y esto tiene su razonamiento, como hemos argüido anteriormente, con el aumento del diagnóstico en estadios cada vez más precoces en los últimos años. Además, de nuevo puede haber influido en estos resultados, el inicio del tratamiento sistémico con terapias diana para aquellos pacientes metastásicos.

Sin embargo, cuando realizamos la comparación de SG de los pacientes con CCRm sincrónicas no existen diferencias significativas entre ambos períodos, aunque probablemente sea debido al menor número de pacientes metastásicos en la segunda etapa y por tanto todavía pocos pacientes tratados con terapias diana, las cuales han demostrado una mejora significativa de SG respecto a la inmunoterapia previa⁹⁹. De todos

modos, a este respecto profundizaremos con mayor detenimiento en el tercer apartado de este manuscrito, con el estudio de los pacientes con CCRm.

Precisamente desde la década de 1990 las tasas de mortalidad de los pacientes con CCR han ido disminuyendo en los países occidentales¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Este cambio a la baja, como hemos comentado ya, podría atribuirse al diagnóstico en estadios cada vez más precoces y al inicio del tratamiento sistémico con nuevas terapias dirigidas para los pacientes con CCRm¹⁰².

No contentos con el estudio entre estas dos etapas de manera dicotómica, buscamos la posibilidad de realizar una valoración continua en el tiempo, encontrando mediante el análisis de regresión jointpoint, una herramienta estadística que nos permite evaluar las tendencias de SCE a 5 años y sus posibles cambios con el paso de los años, así como la evolución de la proporción de algunas variables en el tiempo.

Esta herramienta estadística, ha sido utilizada fundamentalmente para valorar tendencias de tasas de incidencia y de mortalidad, sin embargo, hasta el momento actual, en nuestro conocimiento, no hay ningún análisis de tendencias de SCE en pacientes con CCR a lo largo de los años. De hecho, el último trabajo de análisis de tendencia de la mortalidad por CCR sobre la población de Estados Unidos, usando la regresión jointpoint, refleja un incremento de la mortalidad hasta el año 2001, momento en el que comienza a descender hasta 2015, siendo más pronunciado el descenso desde 2013 (son precisamente 2001 y 2013 los puntos de inflexión (jointpoints) que ofrece el software como cambios de tendencia estadísticamente significativos, tras comparar todos los modelos posibles)¹⁰². En nuestro caso, la gráfica nos muestra una mejora progresiva

de la SCE a 5 años conforme pasa el tiempo, lo cual va en consonancia con ese descenso de la mortalidad del estudio americano y con las diferencias encontradas entre las dos etapas valoradas, aunque no detectemos cambios de tendencia estadísticamente significativos.

En otro trabajo Znaor et al. realizan un análisis de tendencias de mortalidad por CCR por países, utilizando también la regresión jointpoint. En este estudio también podemos observar una tendencia de disminución de la tasa de mortalidad en los países del Noroeste de Europa, Estados Unidos y Australia; y que, de manera generalizada, el descenso es más rápido en mujeres que en varones. Sin embargo, en los países del Sur de Europa se observa todavía un aumento de la mortalidad en ambos sexos en Croacia, Eslovenia, Grecia y Portugal y en las mujeres españolas. Mientras que sólo se observa un descenso de la mortalidad en Italia¹⁰³. En este caso, nosotros estaríamos más en consonancia con los primeros y con Italia y no con nuestro entorno más próximo.

Tampoco encontramos puntos de inflexión, en la mayor parte de variables analizadas (en proporción de pacientes por año) de nuestra serie: disminuyen los pacientes con metástasis sincrónicas al diagnóstico, los pacientes con hematuria previa al diagnóstico y los pacientes con estadios patológicos más avanzados (pT3-pT4); asimismo disminuye la proporción de pacientes con necrosis o multifocalidad en la pieza quirúrgica. Por otro lado hay 2 variables cuya proporción de pacientes también va disminuyendo con los años y que además presentan, cada una de ellas, un punto de inflexión estadísticamente significativo: el tamaño tumoral mayor de 7cm que cambia de tendencia en 2009 y la tasa de complicaciones postoperatorias que cambia de tendencia en 2011. Y por

último el grado de Furhman III-IV que aparece bastante estable, incluso con leve ascenso, hasta que desciende en picado a partir de 2008.

De este modo, el análisis de tendencias realizado, a pesar de no detectar muchos cambios de tendencia significativos, ni en la SCE ni en las demás variables estudiadas, si que iría en consonancia con lo comentado anteriormente en el estudio por etapas, lo cual dota a estos hallazgos de una mayor consistencia. Y quizá necesitaríamos ampliar algunos años más (de 2014 en adelante) el estudio de tendencias para encontrar un claro punto de inflexión en la SCE a 5 años, puesto que parece que los primeros cambios significativos de algunas variables que pueden influir en el pronóstico, se dan en los últimos años estudiados.

Así pues, pensamos que este estudio comparativo y continuo en el tiempo, se ajusta tal y como hemos ido comentando, a las reflexiones existentes en la actualidad sobre los pacientes con CCR. Y que a pesar de la gran heterogeinicidad de los tumores renales, el diagnóstico precoz, la profundización en el conocimiento de su comportamiento biológico, el estudio de su velocidad de crecimiento y el estudio de las características clínico-patológicas influyentes en el pronóstico de estos pacientes, ha permitido desarrollar un manejo más individualizado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los mismos.

5.2 Factores pronóstico influyentes en la SLE y SCE de pacientes con CCR localizado y modelos de riesgo.

De acuerdo con la última actualización de las guías clínicas europeas de 2021, se recomienda el uso rutinario del sistema TNM, del sistema de gradación de la ISUP (International Society of Urological Patology), del tipo histológico de carcinoma renal y de los distintos modelos pronóstico validados para pacientes con CCR localizado y metastásico (con un grado de recomendación fuerte). Del mismo modo recomiendan no utilizar de modo rutinario los marcadores moleculares para valorar el pronóstico de estos pacientes (también con un grado de recomendación fuerte)¹⁰⁴.

De hecho los modelos de riesgo pronóstico actuales de pacientes con CCR localizado, nos permiten la selección de pacientes que se pueden incluir en estudios sobre nuevas terapias o necesidad de terapias adyuvantes o neoadyuvantes, así como para la elaboración de esquemas de seguimiento más individualizado para estos pacientes.

En los últimos 20 años se han elaborado distintos modelos pronóstico, que se han comparado, llegando a la conclusión de que aquellos que incluyen también variables postoperatorias discriminan mejor a los pacientes que aquellos que sólo incluyen variables preoperatorias¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

En el año 2002 *Zisman et al.* de la University of California Los Angeles (UCLA) publicaron el modelo de riesgo UISS (UCLA integrated staying system) con variables pre y postoperatorias, en el que los factores pronóstico determinantes eran el grado de Furhman y el estado general del paciente, pero en un grupo de pacientes con una mediana de seguimiento de 3 años. Por otro lado, no hacían referencia al tipo histológico de carcinoma renal que incluían en el estudio¹¹⁰.

A finales de ese mismo año, el grupo de la *Mayo Medical School* y de la *Mayo Clinic* (de Rochester y de Minnesota), publicaron una serie grande con 1801 pacientes diseñando unos grupos de riesgo (SSIGN score: tumor stage, size, grade and necrosis) de SCE con variables clínico-patológicas, pero en los que incluían pacientes metastásicos, lo que supone – en un grupo de pacientes ya de por sí muy heterogéneos respecto al pronóstico – un sesgo importante de selección. De hecho, en su estudio multivariado la variable de mayor peso pronóstico era la presencia de metástasis con un HR de 4,72¹¹¹.

Al año siguiente, el grupo dirigido por Leibovich (con el grupo de pacientes de la Mayo Clinic, excluyendo a los metastásicos) desarrolla un modelo de riesgo, esta vez de SLE, para pacientes con CRcc. Con una mediana de seguimiento de 5,4 años, éste incluye como variables con influencia pronóstica: el estadio tumoral pT y pN, el tamaño tumoral >10cm, el grado de Furhman y la presencia necrosis tumoral. En este caso, asignan una puntuación a cada variable que es directamente proporcional a su peso pronóstico y agrupan a los pacientes en bajo riesgo (0-2 puntos), riesgo intermedio (3-5 puntos) y alto riesgo (>6 puntos)⁷⁸. Precisamente coincidimos en la totalidad de variables de influencia independiente en la SLE, sólo con pequeñas variaciones, ya que nosotros estratificamos la variable del estadio pT en pT1-pT2 vs pT3-pT4 (mientras que ellos distinguen pT1a vs pT1b vs pT2 vs pT3-pT4), el grado de Furhman que nosotros dicotomizamos en grado I-II vs III-IV (mientras ellos distinguen entre I-II vs III vs IV), así como que en nuestro caso el mejor punto de corte respecto del tamaño tumoral es de 7cm. Si bien es cierto que el modelo de Leibovich 2003 lo validamos con claridad en nuestra serie de pacientes y lo consideramos un claro referente en su propuesta de modelo de riesgo

pronóstico de CRcc localizado, nuestra propuesta, que realmente usa las mismas variables aunque con algunos matices, es más sencilla en su aplicación, ya que sólo hay que valorar el número de variables presentes, y desde luego en nuestra serie de pacientes los agrupa mejor en cuanto al pronóstico, como se demuestra al enfrentar ambos modelos mediante una regresión de Cox. Evidentemente faltaría por validar nuestro modelo de riesgo en una población externa de pacientes y enfrentar de nuevo ambos modelos.

Previamente *Kattan et al.* (2001) habían estudiado su serie (de tamaño similar a la nuestra), a partir de la cual elaboraron un nomograma pronóstico de SLE, considerando como factores predictores: el estadio patológico, el tipo histológico, el tamaño tumoral y la presencia de síntomas al diagnóstico. El problema es que presentaban una mediana de seguimiento de tan sólo 3,3 años¹¹². Además, este se aplicó con resultados concordantes para una población de pacientes chinos y otros discordantes para una población de pacientes franceses¹¹³⁻¹¹⁴.

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center también diseñó y publicó en 2005 su propio nomograma predictivo para la recidiva, excluyendo a los pacientes con enfermedad metastásica y ganglionar presente, aunque de nuevo con una mediana de seguimiento corta de tan sólo 2,6 años¹¹⁵.

Posteriormente, en 2007, el grupo dirigido por *Karakiewicz*, con una serie grande de pacientes, elaboraron un nomograma predictivo de SCE, siendo los factores predictores: el estadio patológico, el tamaño tumoral, el grado de Furhman, el tipo histológico, la presencia de síntomas locales, la edad y

el sexo. Pero de nuevo con una mediana de seguimiento ciertamente limitada de 3,1 años e incluyendo pacientes metastásicos¹¹⁶.

Ya en 2014, en el contexto de un estudio prospectivo aleatorizado fase III para valorar la necesidad de tratamiento adyuvante en pacientes con CCR localizado de cualquier tipo histológico, se apreció, en análisis secundarios, como aquellos pacientes que presentaban dos o más de las siguientes variables: grado de Furhman III-VI, edad >60 años, pN1 y estadio pT3b-c o pT4, la inmunoterapia tenía un efecto positivo sobre estos mejorando la SLE, mientras que aquellos con menos de 2 variables, en el brazo de tratamiento, no tenían beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global⁷⁹. Así establecieron el modelo de riesgo de SLE GRANT (Grade, Age, Nodes and Tumor), que posteriormente fue validado en la población de otro estudio (ASSURE: AdjuvantSunitinibor Sorafenib forUnfavourableREnal-cell carcinoma) de adyuvancia en CCR¹¹⁷. Tratándose del modelo más recientemente propuesto que aparece como una de las alternativas de uso en las guías clínicas europeas de 2021 para pacientes con CRcc localizado, realizamos una validación externa del mismo en nuestra serie de pacientes que certifica su potencial uso. Y del mismo modo al compararlo con el nuestro mediante una regresión de Cox, es nuestro modelo el que mejor agruparía a los pacientes en cuanto al pronóstico. Aunque como comentábamos con anterioridad, sería necesaria una validación externa de nuestro modelo propuesto y enfrentar nuevamente ambos modelos.

Una vez más, el grupo de Leibovich publica en 2018 un análisis de variables de influencia independiente en la SLE y en la SCE para pacientes con CRcc localizado, asignando de nuevo puntuaciones a cada una de las variables (que son numerosas), pero sin establecer grupos de riesgo.

Además, añade el estudio por separado de pacientes con CCR papilar y cromóforo con sus variables de influencia independiente y establece por primera vez en la literatura unos modelos de riesgo de SLE y SCE para los papilares y de SLE para los cromóforos. Se trata de una serie de pacientes amplia (3633 pacientes) y con unas medianas de seguimiento, por cada grupo, de unos 10 años¹¹⁸. Sin embargo, en cuanto al análisis de los CRcc no establece unos grupos de riesgo según puntuaciones y, dado el elevado número de variables influyentes con diferentes puntuaciones asignadas, no parece un sistema de fácil aplicación en la práctica clínica diaria. De hecho, las propias guías clínicas europeas de 2021, utiliza su modelo de riesgo de 2003 como referencia para establecer una pauta de seguimiento en pacientes con CRcc localizado.

Sí que son de más fácil aplicación los modelos de riesgo que propone Leibovich en 2018 para los pacientes con CCR papilares y cromóforos. Éste encuentra como variables de influencia independiente para los papilares el grado de Furhman, la invasión de la grasa perirrenal y la presencia y grado del trombo tumoral, tanto para la SLE como para la SCE. Y para los cromóforos la diferenciación sarcomatoide, la invasión de la grasa perirrenal y la invasión ganglionar también para ambas supervivencias.

En nuestro caso, tras no encontrar diferencias significativas entre cromóforos y papilares, como sucede en otras series¹¹⁹, y tratándose de dos grupos de pacientes de mejor pronóstico que los de células claras, los agrupamos con el fin de poder realizar un estudio con un grupo mayor de pacientes. Tras ello, coincidimos con Leibovich en que la afectación de la grasa perirrenal, el grado de Furman III-IV y la invasión ganglionar constituyen 3 factores de riesgo independiente en la SLE de los pacientes con CRncc. Sin embargo en nuestro caso, son el estadio pT3-pT4 y el

tamaño tumoral > de 7 cm los influyentes en la SCE, aunque con mayores limitaciones ya que el número de muertes de causa tumoral en este grupo es bajo y es por ello que desestimamos elaborar nuestro propio modelo de riesgo.

Finalmente, en 2019 Klatte et al. proponen el modelo de riesgo VENUSS (VEnoustumourthrombus, NUclear grade, Size, T and N Stage) que diseñan para pacientes con CCR papilar localizado. Con 556 pacientes operados en cinco centros diferentes y una mediana de seguimiento de 4,41 años, de manera análoga al modelo de Leibovich 2003, asignan una puntuación a cada variable que es directamente proporcional a su peso pronóstico y agrupan a los pacientes en bajo riesgo (0-2 puntos), riesgo intermedio (3-5 puntos) y alto riesgo (>6 puntos). Asimismo, realizan una validación externa del modelo con los pacientes con CCR papilar localizado del ensayo ASSURE¹²⁰. Y al igual que el de Leibovich 2018, es una referencia actual para los pacientes con CCR papilar, teniendo en común con nuestros factores de riesgo para la SLE en pacientes con CRncc la invasión ganglionar y el grado nuclear. También tendríamos en común, aunque de manera no tan directa, el tamaño tumoral (en nuestro caso >7cm) y el estadio pT3-pT4, que en nuestro caso aparecen como factores de influencia pronóstica para la SCE.

Llegados a este punto, consideramos importante exponer que, como es lógico, la mayoría de estudios de valoración pronóstica en CCR localizado se centran en la SLE, puesto que la recaída de la enfermedad es un punto de inflexión clave respecto al futuro de éstos pacientes, que pasan a ser metastásicos. Sin embargo, no excluye esto de otras aportaciones que nos puede proporcionar el estudio de la SCE. Es lógico pensar que los factores pronóstico sean similares o comunes en ambos casos, como en el estudio

realizado por Leibovich en 2018. También sucede en nuestro caso, con dos de ellos como son la necrosis tumoral y el estadio PT3-pT4 en el estudio de los CRcc localizado. No obstante, en nuestro caso, se pone de manifiesto una novedosa aportación, poco estudiada en la literatura: la anemia preoperatoria con Hb <12mg/dL como factor de influencia en el estudio multivariado. Es mundialmente conocida y utilizada la anemia como un factor de riesgo independiente en el pronóstico de los pacientes con CCRm, pero hasta el momento apenas se ha valorado para los pacientes con enfermedad localizada.

Concluyendo, es lógico pensar que el pronóstico de estos pacientes ha de pivotar entorno al estadio patológico pTNM, la gradación ISUP, el tipo histológico y los modelos pronóstico validados hasta el momento actual, tal y como nos recomiendan las guías clínicas. No obstante, dada la heterogeneidad pronóstica de los pacientes con CCR localizado, también parece evidente que debería predominar el uso de los modelos de riesgo, ya que combinan todos los demás, junto con otras características clínico-patológicas que permiten una valoración, desde el punto de vista pronóstico, mucho más precisa. A los que podrían añadirse en un futuro algunas características moleculares¹²¹⁻¹²².

5.3 Factores pronóstico influyentes en la SG de pacientes con CCR metastásico, sincrónico y metacrónico, y modelos de riesgo.

Aproximadamente un 15% de los pacientes con CCR presentan enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico del tumor primario (metástasis sincrónicas)¹²³ y un 20% de los pacientes con enfermedad localizada desarrollarán enfermedad metastásica durante el seguimiento (metástasis metacrónicas)¹²⁴. De modo análogo ocurre en nuestra serie, con un 13,3% de metástasis sincrónicas (96 del total de 722 pacientes) y un 20,1% de metástasis metacrónicas (126 de los 626 pacientes con enfermedad localizada).

Uno de los trabajos recientes más importantes en cuanto a la valoración de la supervivencia y características clínico-patológicas comparando ambos grupos (sincrónicas vs metacrónicas) es el llevado a cabo por el equipo de la IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Con un total de 7386 pacientes (3906 sincrónicas y 3480 metacrónicas) realizan un estudio comparativo objetivando que los pacientes con metástasis sincrónicas presentan peores características clínico-patológicas: peor estadio T, N y mayor porcentaje de rasgos sarcomatoides; peor estado general, hemoglobina más baja, neutrofilia y trombocitosis más elevadas; mayor presencia de metástasis óseas y mayor proporción de pacientes de alto riesgo según el modelo de la IMDC; y, por ende, peor SG¹²⁵. Y en concordancia con ellos también nos ocurre a nosotros al comparar las mismas características de ambos grupos (excepto el grupo de riesgo que nosotros no incluimos en la valoración). Pero además nosotros añadimos que hay diferencias significativas en niveles de LDH más elevados y menor proporción de pacientes tratados mediante metastasectomía citorreductora, así como menor diagnóstico incidental

en aquellos con metástasis sincrónicas; y en la mayor proporción de pacientes con: afectación de la grasa perirrenal, trombo tumoral venoso, componente rabdoide, necrosis tumoral, invasión del sistema colector, multicentricidad, más de una localización metastásica y metástasis pulmonares de pacientes con metástasis sincrónicas. Precisamente por todo ello, y de acuerdo con el citado estudio, presentamos SG con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, cuando en nuestro caso excluimos a los pacientes tratados inicialmente mediante metastasectomía, es decir, a los pacientes oligometastásicos, y de nuevo comparamos la SG de los pacientes con metástasis sincrónicas vs metacrónicas, no encontramos diferencias significativas. Curiosamente en el citado estudio¹²⁵, que incluye sólo pacientes que han seguido como primera línea de tratamiento inhibidores de la tirosin quinasa (teóricamente los pacientes tratados con metastasectomía están excluidos, aunque no hacen referencia explícita), existen, como hemos comentado antes, diferencias de SG. No obstante, tampoco hacen referencia alguna respecto a si los pacientes con metástasis sincrónicas fueron tratados inicialmente con nefrectomía citorreductora, o sino todos, que porcentaje de los mismos (en nuestro caso son todos). En este sentido, puede que ésta sea esta la causa de las diferencias halladas.

Lo que sí podemos afirmar nosotros es que los pacientes con CCRm sincrónicas, tratados mediante nefrectomía citorreductora y terapias sistémicas, y aquellos con CCRm metacrónicas, tratados mediante terapias sistémicas, presentan una SG similar (independientemente de que hayan recibido tratamiento con terapias diana o con la inmunoterapia previa basada en citoquinas). Y es por ello por lo que estudiaremos por un lado a

éstos y por otro a aquellos con CCRm tratados mediante metastasectomía.

Existen dos modelos de riesgo ampliamente contrastados, difundidos y utilizados para el manejo de los pacientes con CCRm: el primero propuesto por Motzer et al. del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)¹²⁶ y el segundo propuesto por Heng et al. del ya mencionado IMDC¹²⁷.

Ambos modelos comparten como factores de influencia independiente: el tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento menor a un año, el estado general del paciente valorado como Índice de Karnofsky menor del 80%, el calcio corregido mayor a 11 y la anemia. Y difieren en que el del MSKCC propone un quinto como es la LDH mayor de 1,5 veces su valor normal, mientras que el de la IMDC propone otros dos: la neutrofilia y la trombocitosis.

A pesar de que existe una creciente evidencia de que la respuesta inmune y la inflamación sistémica tienen un papel crucial en la evolución y progresión del cáncer¹²⁸⁻¹³⁰, no parece prudente excluir el estudio de las numerosas variables histopatológicas conocidas como factores pronóstico en CCR localizado, en los pacientes metastásicos. Sin embargo, sólo el grupo de la IMDC incluye dos de ellas: el tipo histológico y la presencia de rasgos sarcomatoides.

Es cierto que para poder realizar un análisis exhaustivo de las características histopatológicas, sería necesario realizar nefrectomía en todos los casos, lo cual no tiene razón de ser en los pacientes metastásicos. No obstante, hasta el momento actual, aunque con cierta controversia, todavía se reconoce un papel importante a la nefrectomía

citoreductora (por beneficio de SG entre otros) en aquellos pacientes con buen estado general y siempre que sean pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio¹³¹⁻¹³⁵. Siendo esto así, aquellos pacientes metastásicos, a los que se les realice la nefrectomía, podrían beneficiarse de un modelo de riesgo de SG que precise mejor su pronóstico y que, por tanto, también lo haga en cuanto a las posibilidades de tratamiento (siempre que cambiaran los factores pronóstico influyentes).

De hecho, nuestros resultados ponen de manifiesto 4 variables de influencia independiente para pacientes metastásicos sincrónicos (con nefrectomía citoreductora) y metacrónicos, excluyendo aquellos tratados mediante metastasectomía: leucocitosis ≥ 10000 , índice neutrófilos / linfocito ≥ 2 , invasión ganglionar y necrosis tumoral, que incluyen dos características histopatológicas. Además con un claro predominio de la serie blanca en el hemograma en cuanto al pronóstico de los CCRm.

Cabe destacar el hallazgo del índice neutrófilos / linfocito, que últimamente se ha puesto de manifiesto como factor pronóstico de varios tumores sólidos¹³⁶⁻¹³⁷. Entre otros también en pacientes con CCRm, aunque todavía con disparidad en cuanto al mejor punto de corte (desde 2 hasta 5)¹³⁸.

Por otro lado, existen numerosas series que avalan importantes beneficios de SG en los pacientes con CCRom tratados mediante metastasectomía, tanto sincrónicos como metacrónicos. De manera genérica, aquellos pacientes que más se pueden beneficiar son los que presentan buen estado general, un intervalo prolongado de tiempo sin evidencia de enfermedad, una carga relativamente limitada de enfermedad metastásica (idealmente una metástasis única) y aquellos en que es

esperable dejarlos libres de enfermedad tras la metastasectomía¹³⁹⁻¹⁴¹. También se sucede lo mismo en nuestro análisis comparativo de SG entre los pacientes tratados con metastasectomía y los que no.

No obstante, a pesar de que los pacientes con CCRom tratados mediante metastasectomía tienen una SG claramente más favorable, son pocos los estudios que hay al respecto de las variables pronóstico influyentes en este grupo de pacientes y con un número de pacientes no muy amplio.

Precisamente uno de esos pocos trabajos, de un grupo japonés, que estudia algunas variables clínicas y otras patológicas, incluye en su análisis mediante regresión de Cox la clasificación de sus pacientes según el modelo de riesgo de MSKCC, no siendo este influyente en el estudio univariado para el riesgo de recurrencia tras la metastasectomía. Sólo encuentran como factores influyentes la presencia de más de una localización metastásica y los rasgos sarcomatoides en el estudio univariado¹⁴².

En otro de un grupo chino, las variables de influencia independiente en cuanto a la SG son: que la resección de la metástasis fuera completa, como factor de buen pronóstico; y el estadio mayor o igual a pT3 en el tumor primario, más de una localización metastásica y período libre de enfermedad menor o igual a 12 meses, como variables de mal pronóstico¹⁴³. Sin embargo, no incluyen en su análisis las variables de laboratorio conocidas o los grupos de riesgo de MSKCC o IMDC.

En nuestro conocimiento, el único equipo que ha propuesto un modelo pronóstico para este grupo de pacientes ha sido el de Tosco et al. Con un total de 109 pacientes, sus variables de influencia independiente son: el estadio pT3 o mayor del tumor primario, el Grado de Furhman III o mayor

del tumor primario, un tiempo libre de enfermedad menor o igual a 12 meses, más de una localización metastásica y que no haya metástasis pulmonares. Y con ellas establecen 4 grupos de riesgo: "A" con 0-1 variables presentes, "B" con 2 variables presentes, "C" con 3 variables presentes y "D" con 4-5 variables presentes (todos con SG significativamente diferentes)¹⁴⁴. Pero tampoco incluyen variables clínicas de laboratorio o los grupos de riesgo de MSKCC o IMDC.

En nuestro análisis de este grupo de pacientes, que es con diferencia el que más variables clínicas, histopatológicas y de laboratorio evalúa, coincidimos en algunos de los factores de influencia independiente, como son el estadio pT3 o mayor y el componente sarcomatoride en ambos casos en el tumor primario. Y además añadimos la Hb ≤ 12 mg/dL y la presencia de necrosis en el tumor primario. Y con ellos establecemos un modelo de riesgo con dos grupos con SG significativamente diferentes: bajo riesgo (0-1 variables presentes) y alto riesgo (2-4 variables presentes).

En cualquier caso, parece evidente que en este grupo de pacientes hay un predominio de las variables histopatológicas respecto de las clínicas y de laboratorio, en cuanto al pronóstico.

Para terminar, debido a que los pacientes con CCRm son un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista pronóstico y en base a la creciente velocidad de aparición de nuevo arsenal terapéutico sistémico, consideramos necesario una adecuada estratificación desde el punto de vista pronóstico de los mismos, que no necesariamente ha de llegar a la casuística, pero sí que nos permita unas consideraciones generales más robustas para adecuar mejor el seguimiento e individualizar las posibles estrategias terapéuticas futuras.

5.4 Limitaciones.

Lógicamente el presente estudio no está exento de posibles limitaciones.

Dos limitaciones de manera global del trabajo son que se trata de un análisis retrospectivo, por otra parte como la mayor parte de los estudios de la literatura respecto a la supervivencia y factores pronóstico, así como para el diseño de modelos de riesgo; y que está realizado con los pacientes de un solo centro, aunque un centro que, por sus características, recibe pacientes de todas las áreas sanitarias españolas y, en mucha menor proporción, también algunos extranjeros (y sin variaciones en el equipo de urólogos que han tratado a los pacientes a lo largo de los 23 años con unanimidad de criterios).

En cuanto al primer apartado de evolución en el tiempo, una posible limitación podría estar en la diferencia significativa entre las medianas de seguimiento entre ambas etapas, aunque en ambos casos están por encima de los 5 años.

Respecto al estudio de los pacientes con CCR localizado, podríamos encontrar mayor limitación en el estudio de los pacientes con CRncc, puesto que al tratarse de un grupo de pacientes de mejor pronóstico necesitarían una “n” grande y un extenso seguimiento en el tiempo para que se produzcan los suficientes eventos de recidiva y muerte de causa tumoral que permitan encontrar factores de influencia independiente más consistentes.

Por último, en lo que atañe a los pacientes con CCRm, las mayores limitaciones son el manejo terapéutico tan variado que han podido recibir a lo largo de los años, el no tener un grupo de pacientes sin nefrectomía citorreductora para poder compararlos, y no poder realizar un análisis de

los grupos de MSKCC o IMDC en nuestra serie y poder compararlos con los nuestros. Precisamente no hemos podido realizar esto último porque ninguno de nuestros pacientes se ha demorado más de un año en iniciar el tratamiento desde su diagnóstico, todos aquellos con nefrectomía citorreductora presentaban un Karnofsky mayor del 80% y en las variables de laboratorio que no dependían del hemograma (LDH y Ca corregido) teníamos mucho déficit en la recogida de datos, ya que los modelos son de 2002 (MSKCC) y 2009 (IMDC) y la serie abarca pacientes tratados desde 1990.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

1. Existen diferencias significativas en cuanto a las características clínico-patológicas, diagnóstico, tratamiento y supervivencia a favor de los pacientes con CCR tratados en la etapa de 2004-2013.
2. Las variables de influencia independiente de SLE en pacientes con CRcc localizado son el tamaño tumoral, el grado de Furhman III-IV, la necrosis tumoral, la invasión ganglionar y el estadio patológico T3-T4.
3. Las variables de influencia independiente de SCE en pacientes con CRcc localizado son la anemia, la necrosis tumoral y el estadio patológico T3-T4.
4. El modelo de riesgo de SLE de la CUN para pacientes con CRcc, explica significativamente mejor el pronóstico de nuestros pacientes que los comparados.
5. Las variables de influencia independiente de SLE en pacientes con CRncc localizado son la invasión ganglionar, el grado de Furhman III-IV y la afectación de la grasa perirrenal.
6. Las variables de influencia independiente de SCE en pacientes con CRncc localizado son el tamaño tumoral y el estadio patológico T3-T4.

7. Existen diferencias significativas en cuanto a las características clínico-patológicas y de supervivencia global de los pacientes con CCRm sincrónico y metacrónico, excepto si excluimos del estudio a los pacientes con CCRom tratados mediante metastasectomía.
8. Las variables de influencia independiente en la SG de los pacientes con CCRm, excluyendo a los tratados mediante metastasectomía, son el índice neutrófilos/linfocitos, la leucocitosis, la invasión ganglionar y la necrosis tumoral.
9. Las variables de influencia independiente en la SG de los pacientes con CCRom tratados mediante metastasectomía son la anemia, la necrosis tumoral, el estadio patológico T3-T4 y el componente sarcomatoide.

7. Bibliografía

6. Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.: **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality world wide: IARC cancer base No. 11**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 04/08/2016.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. **Global cancer statistics, 2012**. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al.: **The global burden of cancer 2013**. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):505-27.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.: **Cancer statistics, 2016**. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al.: **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012**. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
6. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. **International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality**. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):519-30.
7. Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, et al.: **Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis**. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):135-41.
8. Lipworth L, Tarone RE, Lund L, McLaughlin JK.: **Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer**. *Clin Epidemiol*. 2009; 1: 33–43.
9. Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF Jr.: **Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota**. *Am J Epidemiol*. 1998 Sep;148(5):424-30.
10. Chow WH, Dong LM, Devesa SS.: **Epidemiology and risk factors for kidney cancer**. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):245-57.
11. Faramawi MF, Johnson E, Fry MW, Sall M, Zhou, Y.: **Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta-analysis of case-control studies**. *Cancer Causes Control*. 2007 Mar;18, 125–133.
12. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al.: **Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies**. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3; 100(23): 1695–1706.
13. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE.: **Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort**. *Am J Epidemiol*. 2007 Oct 15;166(8):932-40.

14. Karami S, Schwartz K, Purdue MP, Davis FG, Ruterbusch JJ, Munuo SS, et al.: **Family history of cancer and renal cell cancer risk in Caucasians and African Americans.** *Br J Cancer.* 2010 May 25; 102(11): 1676–1680.
15. Haas NB, Nathanson KL.: **Hereditary kidney cancer syndromes.** *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan; 21(1): 81-90.
16. Kaelin WG.: **Von Hippel-Lindau disease.** *Annu Rev Pathol.* 2007; 2: 145-73.
17. Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, Toro JR, Scelo G, Moore LE, et al.: **Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3.** *Nat Genet.* 2011 Jan; 43(1): 60-5.
18. Wu X, Scelo G, Purdue MP, Rothman N, Johansson M, Ye Y, et al.: **A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23.** *Hum Mol Genet.* 2012 Jan 15; 21(2): 456-62.
19. Henrion M, Frampton M, Scelo G, Purdue M, Ye Y, Broderick P, et al.: **Common variation at 2q22.3 (ZEB2) influences the risk of renal cancer.** *Hum Mol Genet.* 2013 Feb 15; 22(4): 825–831.
20. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Masson G, Petursdottir V, Hardarson S, et al.: **A common variant at 8q24.21 is associated with renal cell cancer.** *Nat Commun.* 2013; 4: 2776.
21. Deng FM, Melamed J.: **Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome?.** *Urol Clin North Am.* 2012 May; 39(2): 119-32.
22. Farrow GM.: **Diseases of the kidney.** *WM Murphy Urological pathology.* 1997 WB Saunders Philadelphia 464-470.
23. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE, Simmons R, Russo P.: **Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology.** *J Urol.* 2004; 171: 1057-1061.
24. Sukov WR, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Chevillat JC.: **Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma.** *J Urol.* 2012; 187: 54-59.
25. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al.: **Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1.** *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).* *Cancer.* 1997; 80: 987-989.
26. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA.: **Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs.** 3rd ed WHO classification of tumours. vol. 7 2004 IARC Press Lyon (France).
27. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, et al.: **A molecular classification of papillary renal cell carcinoma.** *Cancer Res.* 2005; 65: 5628-5637.
28. Kovacs G, Wilkens L, Papp T, deRiese W, et al.: **Differentiation between papillary and non papillary renal cell carcinomas by DNA analysis.** *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 527-530

29. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, et al.: **Current pathology keys of renal cell carcinoma.** *EurUrol.*2011;60:634-643.
30. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S.: **Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases.** *J Pathol.*1988;155:277-287.
31. Nagashima Y: **Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects.** *PatholInt.*2000;50:872-878.
32. Bugert P, Gaul C, Weber K, Herbers J, Akhtar M, Ljungberg B, et al.: **Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas.** *LabInvest.*1997;76:203-208.
33. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW.: **Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome.** *J Urol.* 2009;182:2595-2599.
34. Fuzesi L, Cober M, Mittermayer C: **Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization.** *Histopathology.* 1992;21:155-160.
35. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA: **Renal medullary carcinoma. Theseventh sickle cell nephropathy.** *Am J SurgPathol.* 1995;19:1-11.
36. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ.: **Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications.** *Urology.* 2002;60:1083-1089.
37. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, Lohse CM, Breau RH, Blute ML, et al.: **Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy.** *Urology.* 2010;76:580-586.
38. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al.: **Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases.** *BJU Int.* 2007;100:802-808.
39. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP.: **Management of the incidental renal mass.** *Radiology.* 2008 Oct;249(1):16-31.
40. Eisen T.: **Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: where are we?.***EurUrol.* 2007; 6(suppl):492-498.
41. Lane BR, Kattan MW.: **Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma.** *UrolClin North Am.* 2008 Nov;35(4):613-25.
42. Decastro GJ, McKiernan JM.: **Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma.** *UrolClin North Am.* 2008 Nov;35(4):581-92.
43. Kang SK, Chandarana H.: **Contemporary imaging of the renal mass.** *UrolClin North Am.* 2012 May;39(2):161-70.
44. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al.: **Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA Guideline.** *J Urol.* 2013 Aug;190(2):407-16.
45. Nguyen CT, Campbell SC.: **Staging of renal cell carcinoma: past, present, and future.** *ClinGenitourinCancer.* 2006;5:190-197.
46. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.: **Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.** *Am J SurgPathol.* 1982 Oct;6(7):655-63.

47. Klatte T, Anterasian C, Said JW, de Martino M, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, et al.: **Fuhrman grade provides higher prognostic accuracy than nucleolar grade for papillary renal cell carcinoma.** J Urol. 2010 Jun;183(6):2143-7.
48. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al.: **Guideline for management of the clinical T1 renal mass.** J Urol. 2009 Oct;182(4):1271-1279.
49. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al.: **Treatment of localised renal cell carcinoma.** EurUrol. 2011 Oct;60(4):662-72.
50. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, Gill IS, Jewett MA, Joniau S, et al.: **Contemporary management of small renal masses.** EurUrol. 2011 Sep;60(3):501-15.
51. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al.: **Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney.** Urology. 2012 Feb;79(2):356-60.
52. Bratslavsky G, Linehan WM.: **Routine adrenalectomy for renal cancer: an antiquated practice.** NatRevUrol. 2011 Oct; 8(10): 534–536.
53. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Boorjian SA, et al.: **Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland.** EurUrol. 2011 Sep;60(3):458-64.
54. Leibovich BC, Blute ML.: **Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma.** UrolClin North Am. 2008 Nov;35(4):673-8.
55. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder 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.** EurUrol. 2009 Jan;55(1):28-34.
56. Sterrett SP, Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ.: **Renal thermal ablative therapy.** UrolClin North Am. 2008 Aug;35(3):397-414.
57. Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, et al.: **Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review.** J Urol. 2004 Sep;172(3):874-7.
58. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG.: **Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma -- a meta-analysis and review.** J Urol. 2008 Apr;179(4):1227-33.
59. 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.** Eur. Urol. 2012 May;61(5):899–904.

60. Klatte T, Grubmuller B, Waldert M, Weib P, Remzi M, et al.: **Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies.** *EurUrol.* 2011 Sep;60(3):435-443.
61. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, Badani K, Benson MC, McKiernan J, et al.: **Active surveillance for renal cortical neoplasms.** *J Urol.* 2010 May;183(5):1698-702.
62. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, Pringle C, Lawen JG, Bell DG, et al.: **Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients under going active surveillance.** *EurUrol.* 2011 May;59(5):863-7.
63. 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.** *EurUrol.* 2011 Jul;60(1):39-44.
64. Smaldone MC, Kutikov A, Eggleston 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 Feb 15;118(4):997-1006.
65. Gettman MT, Blute ML: **Update on pathologic staging of renal cell carcinoma.** *Urology.* 2002 Aug;60(2):209-217.
66. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA: **Resection of renal tumors invading the vena cava.** *UrolClin North Am.* 2008 Nov;35(4):657-71.
67. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Chevillat JC, Zincke H.: **The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus.** *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):33-41.
68. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P.: **Advanced stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection.** *BJU Int.* 2009 Jan; 103(2): 160–164.
69. Yezhelyev M, Master V, Egnatashvili V, Kooby DA.: **Combined nephrectomy and major hepatectomy: indications, outcomes, and recommendations.** *J Am Coll Surg.* 2009 Mar;208(3):410-8.
70. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED.: **Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis.** *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1071-6.
71. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al.: **Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.** *EurUrol.* 2014 Oct;66(4):704-10.
72. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, Chang SL, et al.: **Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study.** *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3267-75.

73. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, et al.: **Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma.** N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):417-427.
74. Bex A, Muiders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, et al.: **Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib.** JAMA Oncol. 2018 Dec ,13
75. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, et al.: **Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.** J Urol. 2017 Jan;197(1):44-49.
76. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M et al.: **The 2021 updated European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibitor-based combination therapies for treatment-naive metastatic clear-cell renal cell carcinoma are standard of care.** EurUrol. 2021 Oct;80(4):393-397.
77. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W.: **The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.** J Urol. 1969 Mar;101(3):297-301.
78. Leibovich BL, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Frank I, et al. **Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials.** Cancer. 2003 Apr1;97(7):1663-71.
79. Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, Porta C, Camisa R, et al. **Adjuvant Low-Dose Interleukin-2 (IL-2) Plus Interferon- α (IFN- α) in Operable Renal Cell Carcinoma (RCC).** J Immunother. Nov-Dec 2014;37(9): 440–447.
80. Kim Y, Kang G, Moon SB. **Increasing utilization of abdominal CT in the Emergency Department of a secondary care center: does it produce better outcomes in caring for pediatric surgical patients?** Ann Surg Treat Res. 2014 Nov;87(5):239-244.
81. Maehara CK, Silverman SG, Lacson R, Khorasani R. **Journal club: Renal masses detected at abdominal CT: radiologists' adherence to guidelines regarding management recommendations and communication of critical results.** AJR Am J Roentgenol. 2014 Oct;203(4):828-834.
82. Sand KE, Hjelle KM, Rogde AJ, Gudbrandsdottir G, Bostad L, Beisland C. **Incidentally detected renal cell carcinomas are highly associated with comorbidity and mortality unrelated to renal cell carcinoma.** Scand J Urol. 2013;47:462–471.
83. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, et al. **Epidemiology of renal cell carcinoma.** EurUrol 2019 Jan;75(1):74-84.
84. Welch HG, Skinner JS, Schroeck FR, Zhou W, Black WC. **Regional variation of Computed Tomographic Imaging in the United States and the risk of nephrectomy.** JAMA InternMed. 2018 Feb1;178(2):221-227.
85. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. **Epidemiology and risk factors for kidney cancer.** Nat Rev Urol. 2010 May;7(5):245-257.

86. MacLennan S,Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, et al. **Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer.**EurUrol. 2012 Dec;62(6):1097-1117.
87. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, et al. **Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses.**Cochrane DatabaseSyst Rev. 2017 May 9;5(5):CD012045.
88. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W,Matveev V, Bono 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.**EurUrol. 2011 Apr;59(4):543-552.
89. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H, et al. **Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904.**Eur Urol. 2014 Feb;65(2):372-377.
90. Kates M, Badalato GM, Pitman M, McKiernan JM, et al. **Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less.**J Urol. 2011 Oct;186(4):1247-1253.
91. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, et al. **Laparoscopic nephrectomy: initial case report.**J Urol. 1991 Aug;146(2):278-282.
92. Rubio J, Iborra I, Casanova J, Solsona E. **Nefrectomía radical laparoscópica.** Actas Urol Esp. 2006;30(5):479-491.
93. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, 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 Int. 2009 Aug;104(4):470-475.
94. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP, et al. **Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison.**J Urol. 2007 Mar;177(3):862-866.
95. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, et al. **Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors.**J Endourol. 2008 May;22(5):953-957.
96. Marszalek, M., et al. **Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients.**EurUrol. 2009 May;55(5):1171-1178.
97. Gill IS,Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, et al. **Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors.**J Urol. 2007 Jul;178(1):41-46.
98. Wei H, Miao J, Cui J, Zheng W, Chen X, et al. **The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database.**Sci Rep. 2021 Sep8;11(1):17822.

99. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, et al. **Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.** *N Engl J Med.* 2007 Jan11;356(2): 115-124.
100. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, et al. **Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008.** *Eur Urol.* 2011 Jul;60(1):1-15.
101. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, et al. **The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe.** *BJU Int.* 2008 Apr;101(8):949-958.
102. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, et al. **Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study.** *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Feb;17(1):46-57.
103. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F, et al. **International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality.** *EurUrol* 2015 Mar;67(3):519-530.
104. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U, et al. **EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2021.**
105. Cindolo L, Patard J, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, et al. **Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for non metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study.** *Cancer.* 2005 Oct 1;104:1362-1371.
106. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, et al. **Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma.** *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2530-2540.
107. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. **Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.** *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289-296.
108. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, 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.** *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5794-5799.
109. Isbarn H, Karakiewicz PI. **Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma.** *Curr Opin Urol.* 2009 May;19(3):247-257.
110. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Chao DH, Gitlitz BJ, et al. **Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma.** *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1368-1374.
111. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, et al. **An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score.** *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2395-2400.
112. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. **A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma.** *J Urol.* 2001 Jul;166:63-67.

113. Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, et al. **Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients.** *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2604-2608.
114. Liu Z, Lv J, Ding K, Fu Q, Cao Q, et al. **Validation of the current prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy in Chinese population: a 15-year single center experience.** *Int J Urol*. 2009 Mar;16(3):268-273.
115. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder M, Reuter V, Motzer R, et al. **A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma.** *J Urol*. 2005 Jan;173(1):48-51.
116. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, et al. **Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram.** *J Clin Oncol*. 2007 Apr;25:1316-1322.
117. Buti S, Puligandla M, Bersanelli M, DiPaola RS, Manola J, et al. **Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population.** *Ann Oncol*, 2017 Nov1;28(11): 2747-2753.
118. Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zaid HB, Boorjian SA, et al. **Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery.** *Eur Urol* 2018 May;73(5):772-780.
119. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, et al. **Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma.** *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1309-1315.
120. Klatte T, Gallagher KM, Afferi L, Volpe A, Kroeger N, et al. **The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort.** *BCM Med* 2019 Oct 3;17(1):182.
121. Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, Shuch B, Said JW, et al. **Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy.** *CancerEpidemiolBiomarkersPrev*. 2009 Mar;18(3):894-900.
122. Volpe A, Pattard JJ. **Prognostic factors in renal cell carcinoma.** *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):319-327.
123. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. **Cancer statistics, 2018.** *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30.
124. Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, Harmenberg U, Ljungberg B, et al. **Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study.** *World J Urol*. 2016 Aug;34(8):1081-1086.
125. Donskov F, Xie W, Overby A, Wells JC, Fraccon AP, et al. **Synchronous versus metachronous metastatic disease: impact of time to metastasis on patient outcome—results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium.** *EurUrol Oncol*. 2020 Aug;3(4):530-539.

126. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. **Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.** *J Clin Oncol.* 2002 Jan1;20(1):289-296.
127. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, 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.** *J Clin Oncol* 2009 Dec1;27(34):5794-5799.
128. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. **Immunity, inflammation and cancer.** *Cell.* 2010 Mar19;140(6):883-899.
129. Khandia R, Munjal A. **Interplay between inflammation and cancer.** *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;119:199-245.
130. McMillan DC. **Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 May;12(3):223-226.
131. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, et al. **The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy.** *J Urol.* 2011 Jan;185(1):60-66.
132. Heng DYC, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, et al. **Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.** *Eur Urol.* 2014 Oct;66(4):704-710.
133. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, et al. **Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study.** *J Clin Oncol.* 2016 Sep20;34(27):3267-3275.
134. Klatte T, Fife K, Welsh SJ, Sachdeva M, Armitage JN, et al. **Prognostic effect of cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: a comparative study using inverse probability of treatment weighting.** *World J Urol.* 2018 Mar;36(3):417-425.
135. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, et al. **Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma.** *N Engl J Med.* 2018 Aug2;379(5):417-427.
136. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, et al. **Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst.* 2014 May29;106(6):dju124.
137. Mei Z, Shi L, Wang B, Yang J, Xiao Z, et al. **Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies.** *Cancer Treat Rev.* 2017 Jul;58:1-13.

138. Shao Y, Wu B, Jia W, Zhang Z, Chen Q, et al. **Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.** BMC Urol. 2020 Jul;6(1):90.
139. Omid S, Abufaraj M, Remzi M. **Metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: when and how?** Curr Opin Urol. 2020 Jul;30(4):602-609.
140. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, Wood CG, Leibovich BC, et al. **Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review.** Eur Urol Oncol. 2019 Mar;2(2):141-149.
141. Lyon TD, Thompson RH, Shah PH, Lohse CM, Boorjian SA, et al. **Complete surgical metastasectomy of renal cell carcinoma in the post-cytokine era.** J Urol. 2020 Feb;203(2):275-282.
142. Takagi T, Fukuda H, Ishihara H, Yoshida K, Kondo T, et al. **Predictive factors for recurrence after complete metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era.** Urol Oncol. 2020 May;38(5):515-520.
143. Yu X, Wang B, Li X, Lin G, Zhang C, et al. **The significance of metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy.** Biomed Res Int. 2015;2015:176373.
144. Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. **Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma.** Eur Urol. 2013 Apr;63(4):646-652.