

Cristina Plaza Alonso

Expresión de Anhidrasa Carbónica
IX en Carcinoma de Células
Renales. Implicaciones
Diagnósticas y pronósticas

Director/es

Sáez Gutiérrez, María Berta
Sánchez Zalabardo, José Manuel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

EXPRESIÓN DE ANHIDRASA CARBÓNICA IX EN
CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.
IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y
PRONOSTICAS

Autor

Cristina Plaza Alonso

Director/es

Sáez Gutiérrez, María Berta
Sánchez Zalabardo, José Manuel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022

TESIS DOCTORAL

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en
Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR, PRESENTADA POR:

Cristina Plaza Alonso.



Universidad Zaragoza

**Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en
Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.**

Autor:

Cristina Plaza Alonso.

Director/es: Berta Sáez Gutiérrez.

José Manuel Sánchez Zalabardo.

Tutor: Ángel Borque Fernando.

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia.



**Universidad
Zaragoza**

Septiembre de 2021.

**A mis padres,
Fernando y Lourdes,
y a Mak.**

Agradecimientos.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que han participado de este proyecto y me han ayudado a que se llevara a cabo.

En primer lugar a mis directores, la Dra. Berta Sáez Gutiérrez y el Dr. José Manuel Sánchez Zalabardo, por ser ejemplo de constancia, perseverancia, trabajo bien hecho y dedicación, por abrirme esta puerta al mundo de la investigación, hasta entonces desconocido para mí, y por su infinita paciencia conmigo.

Al Dr. Manuel Gómez Barrera, por su tiempo dedicado conmigo, por cada corrección, por su paciencia y por enseñarme un poquito más de estadística.

A la Dra. Victoria Capapé Poves, por animarme cada día, por su ayuda continua y encontrar cada palabra y consejo para que siguiera en esto a pesar de las complicaciones.

A la Dra. María Mara Orús, porque sus comienzos con la CAIX despertaron mi interés y me ayudaron a continuar.

A los urólogos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que me permitieron poder llevar a cabo esta tesis doctoral durante mi periodo de trabajo en su servicio.

A mis "resis pequeños" que ya son mayores, que me ayudaron en cada extracción, en cada consentimiento y en cada favor que les pidiese, de forma totalmente desinteresada.

A los "monorrenos", que colaboraron conmigo, dedicando parte de su tiempo y siempre con una sonrisa.

A mi familia, por su ayuda, cariño, soporte y apoyo incondicional para poder llegar hasta aquí.

Muchas gracias a todos.

TABLA DE CONTENIDOS.

I Abreviaturas.

II Índice General.

III Índice de Tablas.

IV Índice de Figuras.

I. ABREVIATURAS.

- **ABC:** Arterial Based Complexity.
- **ACE2:** Enzima Conversora de Angiotensina 2
- **ADPKD:** Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.
- **AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality.
- **AINEs:** AntiInflamatorios No Esteroides.
- **AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- **AML:** AngioMioLipoma.
- **ARPKD:** Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease.
- **AUA:** American Urological Association.
- **AUC:** Area Under the ROC Curve.
- **BPDE:** Benzo-alfa-Pyrene Diol Epóxido.
- **CA:** Anhidrasa Carbónica.
- **CAIX:** Anhidrasa Carbónica IX.
- **CCF:** Cleveland Clinic Foundation.
- **CCR:** Carcinoma de Células Renales.
- **CCRcc:** Carcinoma de Células Renales de Células Claras.

- **CCRcr**: Carcinoma de Células Renales Cromóforo.
- **CCRp**: Carcinoma de Células Renales Papilar.
- **CEA**: Antígeno CarcinoEmbrionario (CEA).
- **CEICA**: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.
- **CI**: C-Index.
- **CSA**: Contact surface area.
- **CTC**: Células Tumorales Circulantes.
- **DM**: Diabetes Mellitus.
- **DMSO**: Dimetilsulfóxido.
- **DNA**: Ácido Desoxirribonucleico.
- **ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group.
- **EEUU**: Estados Unidos.
- **EORTC**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- **EPAS1**: Endothelial PAS protein 1.
- **EPO**: Eritropoyetina.
- **ESMO**: Sociedad Europea de Oncología Médica.
- **FA**: Fosfatasa Alcalina.
- **FH**: Fumarato Hidratasa.
- **GFR**: Tasa de filtración glomerular.
- **GPI**: Glicosilfosfatidilinositol.
- **GST**: Glutathione S-Transferasa.
- **Hb**: Hemoglobina.
- **HCULB**: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- **HIF**: Factor inducible por hipoxia.
- **HIF1 α** : Factor Inducible por Hipoxia-1 α .
- **HLA**: Antígeno Leucocitario de Histocompatibilidad.
- **hPG₈₀**: Progastrina circulante.
- **HR**: Hazard-Ratio.
- **HTA**: Hipertensión Arterial.
- **IARC**: International Agency for Research on Cancer.

- **IC:** Intervalo de Confianza.
- **IL-6:** Interleucina 6.
- **IL-2:** Interleucina 2.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **IMDC:** International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Model.
- **IFN α :** Interferón alfa.
- **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica.
- **ISUP:** International Society of Urological Pathology
- **KIM-1:** Molécula 1 de lesión Renal.
- **LDH:** Lactato DesHidrogenasa.
- **MDR-1:** Gen de MultiResistencia a Drogas 1.
- **MHz:** MegaHerzios.
- **MRP:** Masas Renales Pequeñas.
- **MSKC:** Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
- **mTOR:** Mammalian Target Of Rapamycin.
- **NC:** No Consta.
- **NCR:** Nefrectomía CitoRreductora.
- **NP:** Nefrectomía Parcial.
- **NR:** Nefrectomía Radical.
- **P1GF:** Factor de crecimiento Placentario.
- **PAAF:** Punción Aspiración Aguja Fina.
- **PADUA:** Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical.
- **PCR:** Proteína C Reactiva.
- **PD-L1:** Programmed Death-ligand 1.
- **PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- **PEComas:** Perivascular Epithelioid Cell tumours.
- **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.
- **PFA:** ParaFormAldehido.
- **PG:** Proteinglicano.

- **PI3K:** Fosfatidilinositol 3'Kinasa.
- **PKA:** Proteína quinasa A.
- **PKD1 y 2:** Poliquistina 1 y 2.
- **PS:** Performance Status.
- **PTHrH:** Parathyroid hormone - like hormone.
- **RBX-1:** RING-box protein 1.
- **RFA:** Ablación por RadioFrecuencia.
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
- **RNA:** Ácido RiboNucleico.
- **ROC:** Receiver Operating Characteristics.
- **RR:** Riesgo Relativo.
- **RRF:** Recurrence Risk Formula.
- **RT-PCR:** Transcripción inversa de la Reacción en Cadena de la Polimerasa.
- **Rx:** Radiografía.
- **SCE:** Supervivencia Cáncer Específica.
- **SG:** Supervivencia Global.
- **SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad.
- **SNC:** Sistema Nervioso Central.
- **SRS:** Radiocirugía estereotáctica.
- **SSIGN:** Stage, tumor Size, fuhrman Grade and tumor Necrosis score.
- **TAC:** Tomografía Computarizada.
- **TCP:** Túbulo Contorneado Proximal.
- **TGF:** Factor de crecimiento transformante.
- **THI:** Tissue harmonic imaging.
- **TKI:** Inhibidores de la Tirosina quinasa.
- **TNM:** Tumor-Nódulos ganglionares-Metástasis.
- **UH:** Unidades Hounsfield.
- **UICC:** Union for International Cancer Control.
- **UISS:** University of California Los Angeles Integrated Staging System.
- **UIV:** Urografía IntraVenosa.

- **VA:** Vigilancia Activa.
- **VDR:** Receptor de la Vitamina D.
- **VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular.
- **VEGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular.
- **VHL:** Von Hippen-Lindau.
- **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular.
- **WBRT:** Radioterapia de cerebro completo.
- **WHO:** World Health Organization.

II. ÍNDICE GENERAL.

1 INTRODUCCIÓN.....	31
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	31
1.1.1 Incidencia.....	31
1.1.2 Mortalidad.....	33
1.1.3 Supervivencia.....	34
1.2 ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO.....	35
1.2.1 Factores demográficos, edad y sexo.....	35
1.2.2 Estilo de vida.....	35
1.2.3 Comorbilidad.....	37
1.2.4 Factores nutricionales.....	39
1.2.5 Factores ocupacionales.....	41
1.2.6 Factores de riesgo congénitos.....	42
1.3 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.....	45
1.3.1 Carcinoma de Células Renales de Células Claras.....	49
1.3.2 Carcinoma de Células Renales Papilar.....	51
1.3.3 Carcinoma de Células Renales Cromóforo.....	54
1.3.4 Otros tumores renales.....	57
1.3.4.1 Carcinoma renal de los túbulos colectores o conductos de Bellini.....	57
1.3.4.2 Carcinoma renal de células medulares.....	59
1.3.4.3 Carcinoma tubular mucinoso de células fusiformes.....	60
1.3.4.4 Carcinoma túbulo-quístico.....	61
1.3.4.5 Carcinoma por translocación de XP11.2.....	62
1.3.4.6 Carcinoma renal asociado a enfermedad renal terminal.....	63
1.3.4.7 Carcinoma sarcomatoide.....	63
1.3.5. Tumores renales benignos.....	65
1.3.5.1 Oncocitoma.....	65
1.3.5.2 Angiomiolipoma.....	68
1.3.5.3 Quiste renal.....	69
1.3.5.4 Adenoma renal cortical.....	72
1.3.5.5 Adenoma metanéfrico.....	73
1.3.5.6 Leiomiomas.....	74
1.4 DIAGNÓSTICO.....	77
1.4.1 Exploración física.....	79
1.4.2 Estudios de laboratorio.....	79
1.4.3 Pruebas de imagen.....	80
1.4.3.1 Ecografía abdominal.....	80
1.4.3.2 TAC abdominal y RMN:.....	81
1.4.3.3 Otras pruebas de imagen.....	84
1.4.4 Biopsia renal.....	85
1.4.5 Cribado del CCR.....	87
1.4.6 Estadíaaje tumoral.....	90
1.4.6.1 TNM.....	90
1.4.6.2 Agrupación estadio TNM.....	92
1.4.6.3 Sistemas clasificación anatómica.....	92
1.4.7 Nuevas herramientas diagnósticas.....	97
1.5 FACTORES PRONÓSTICOS. MODELOS PRONÓSTICOS Y FACTORES PREDICTIVOS.....	99
1.5.1 Factores Pronósticos.....	99

1.5.1.1 Factores anatómicos.	99
1.5.1.2 Factores histológicos.	100
1.5.1.3 Factores clínicos.	104
1.5.1.4 Factores moleculares.	105
1.5.2 Modelos Pronósticos (Nomogramas).....	110
1.5.2.1 Sistemas para el CCR localizado.....	110
1.5.2.2 Sistemas para el CCR metastásico.....	117
1.6 FISIOPATOLOGÍA DEL CCR.	119
1.7 ANHIDRASA CARBÓNICA.....	125
1.7.1 Anhidrasa Carbónica en humanos.	126
1.7.2 Anhidrasa Carbónica IX.	127
1.7.2.1 Estructura de CAIX.	128
1.7.2.2 Regulación de la expresión de CAIX.	130
1.7.2.3 Expresión Tisular de CAIX.	130
1.7.2.4 Papel de CAIX en el CCR.	131
1.7.3 CAIX como marcador tumoral.	132
1.7.3.1 Expresión de CAIX en tejido.....	132
1.7.3.2 Expresión de CAIX en suero.	134
1.8 TRATAMIENTO DEL CCR.	137
1.8.1. Enfermedad localizada.....	137
1.8.1.1 Tratamiento quirúrgico.	137
1.8.1.2 Tratamientos ablativos.....	140
1.8.1.3 Vigilancia activa.	141
1.8.2 Enfermedad localmente avanzada.....	143
1.8.2.1 Tratamiento quirúrgico.	143
1.8.2.2 Tratamientos sistémicos.	144
1.8.3 Enfermedad metastásica.....	146
1.8.3.1 Tratamiento quirúrgico.	146
1.8.3.2 Tratamientos sistémicos.	147
2 OBJETIVOS.....	155
2.1 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	155
2.2 OBJETIVOS.	157
3 HIPÓTESIS DE TRABAJO.	161
4 POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS.....	165
4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.	165
4.1.1 Criterios de inclusión.	166
4.1.2. Criterios de exclusión.	167
4.2 MATERIALES UTILIZADOS.....	169
4.2.1 Material tisular.	169
4.2.2 Suero.	169
4.2.3 Material de procesado de las muestras.....	169
4.2.3.1 Material de inmunohistoquímica.	169
4.2.3.2 Material de Citometría de flujo.	170
4.2.3.3 Materiales de técnica de ELISA.	171
4.2.3.4 Materiales del cultivo celular.	172
4.3 MÉTODOS.	173
4.3.1 Diseño del estudio.....	173
4.3.2. Recogida de datos.	174
4.3.3 Clasificación de los pacientes.	174
4.3.3.1 TNM.	174
4.3.3.2 ECOG Performance Status.	176

4.3.4 Procedimientos realizados.....	176
4.3.4.1 Inmunohistoquímica.....	177
4.3.4.2 Citometría de flujo.....	179
4.3.4.3 ELISA.....	180
4.3.4.4 Cultivo celular.....	182
4.3.5 Análisis estadístico de los resultados.....	183
4.3.5.1 Análisis Descriptivo.....	183
4.3.5.2 Análisis Inferencial.....	183
5 RESULTADOS.....	191
5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	191
5.1.1 Características generales de la muestra.....	191
5.1.2 Carcinoma de Células Renales.....	193
5.1.1.1 Sexo.....	193
5.1.1.2 Edad.....	194
5.1.1.3 Distribución según Estadio tumoral.....	195
5.1.1.4 Tamaño del tumor.....	196
5.1.1.5 Tamaño mayor de 10cm.....	197
5.1.1.6 Subtipos histológicos.....	198
5.1.1.7 ECOG al diagnóstico.....	202
5.1.1.8 Necrosis.....	204
5.1.1.9 Progresión.....	207
5.1.1.10 Éxito.....	208
5.1.3 Carcinoma de Células Renales de Células Claras.....	211
5.1.3.1 Sexo.....	211
5.1.3.2 Edad.....	212
5.1.3.3 Distribución según T.....	213
5.1.3.4 Distribución según N.....	214
5.1.3.5 Distribución según M.....	215
5.1.3.6 Distribución según Estadio tumoral.....	216
5.1.3.7 Tamaño del tumor.....	217
5.1.3.8 Tamaño >10 cm.....	218
5.1.3.9 Fuhrman.....	219
5.1.3.10 ECOG al diagnóstico.....	221
5.1.3.11 Necrosis.....	223
5.1.3.12 Progresión.....	225
5.1.3.13 Éxito.....	228
5.1.3.14 Factores analíticos.....	232
5.1.4 Seguimiento y supervivencia (CCRcc).....	237
5.1.4.1 Tiempo de seguimiento.....	237
5.1.4.2 Supervivencia global (SG).....	239
5.1.4.3 Supervivencia libre de enfermedad (SLE).....	240
5.1.4.4 Supervivencia Cáncer Específica (SCE).....	241
5.1.5 CAIX (CCRcc).....	243
5.1.5.1 CAIX en tejido.....	243
5.1.5.2 CAIX en suero.....	244
5.2 ESTUDIO INFERENCIAL.....	247
5.2.1 CAIX en tejido tumoral (CCRcc).....	247
5.2.1.1 Sexo.....	247
5.2.1.2 Tamaño tumoral.....	248
5.2.1.3 Tamaño tumoral 10cm.....	249
5.2.1.4 T.....	250
5.2.1.5 N.....	251
5.2.1.6 M.....	252
5.2.1.7 Estadio tumoral.....	253
5.2.1.8 Fuhrman.....	254

5.2.1.9 ECOG	255
5.2.1.10 Presencia de necrosis	256
5.2.1.11 Progresión	257
5.2.1.12 Éxito por CCRcc	258
5.2.1.13 Supervivencia Global	259
5.2.1.14 Supervivencia Libre de Enfermedad	260
5.2.1.15 Supervivencia Cáncer Específica	261
5.2.1.16 CAIX en suero prequirúrgico	262
5.2.1.17 CAIX en suero postquirúrgico	263
5.2.2 CAIX en suero prequirúrgico (CCRcc)	265
5.2.2.1 Sexo	265
5.2.2.2 Tamaño tumoral	267
5.2.2.3 Tamaño tumoral 10 cm	268
5.2.2.4 T	269
5.2.2.5 N	271
5.2.2.6 M	272
5.2.2.7 Estadio tumoral	273
5.2.2.8 Fuhrman	275
5.2.2.9 ECOG	277
5.2.2.10 Presencia de necrosis	279
5.2.2.11 Progresión	280
5.2.2.12 Éxito por CCRcc	281
5.2.2.13 Supervivencia Global	282
5.2.2.14 Supervivencia Libre de Enfermedad	283
5.2.2.15 Supervivencia Cáncer Específica	284
5.2.2.16 Curva ROC de Progresión	285
5.2.2.17 Curva ROC de Éxito por CCRcc	286
5.2.2.18 CAIX en suero postquirúrgico	287
5.2.2.19 Análisis de regresión lineal simple multivariante	288
5.2.3 CAIX en suero postquirúrgico (CCRcc)	289
5.2.3.1 Sexo	289
5.2.3.2 Tamaño tumoral	291
5.2.3.3 Tamaño tumoral 10 cm	292
5.2.3.4 T	293
5.2.3.5 N	295
5.2.3.6 M	296
5.2.3.7 Estadio tumoral	297
5.2.3.8 Fuhrman	299
5.2.3.9 ECOG	301
5.2.3.10 Presencia de necrosis	303
5.2.3.11 Progresión	304
5.2.3.12 Éxito por CCRcc	305
5.2.3.13 Supervivencia Global	306
5.2.3.14 Supervivencia Libre de Enfermedad	307
5.2.3.15 Supervivencia Cáncer Específica	308
5.2.3.16 Curva ROC de Progresión	309
5.2.3.17 Curva ROC de Éxito por CCRcc	311
6 DISCUSIÓN	315
7 CONCLUSIONES	363
8 BIBLIOGRAFÍA	367
9 CONSIDERACIONES ÉTICAS, LIMITACIONES DEL ESTUDIO, FINANCIACIÓN	397
9.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS	397

9.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	401
9.3 FINANCIACIÓN.....	403
10 APÉNDICES Y/O ANEXOS.....	407

III. ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA 1: SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE TUMORES RENALES.	46
TABLA 2: DIAGNÓSTICO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS DIFERENTES MASAS RENALES (8).	48
TABLA 3: CLASIFICACIÓN BOSNIAK DE LOS QUISTES RENALES.	71
TABLA 4: SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ASOCIADOS AL CCR (6).	78
TABLA 5: CRIBADO DE CCR (6,22).	89
TABLA 6: CLASIFICACIÓN TNM TUMORES RENALES.	91
TABLA 7: CLASIFICACIÓN ESTADIO TNM AGRUPADO TUMORES RENALES.	92
TABLA 8: CLASIFICACIÓN DE FUHRMAN.	101
TABLA 9: CLASIFICACIÓN ISUP.	102
TABLA 10: SUBTIPO HISTOLÓGICO DE CCR Y PROBABILIDAD DE DIAGNÓSTICO EN ESTADIO AVANZADO (33).	102
TABLA 11: ÍNDICE DE KARNOFSKY.	104
TABLA 12: ECOG.	105
TABLA 13: TABLA RESUMEN FACTORES MOLECULARES.	108
TABLA 14: PUNTUACIÓN SSIGN. (40,41).	112
TABLA 15: TABLA DE RIESGO SEGÚN PUNTUACIÓN SSIGN. (40,41).	113
TABLA 16: GRUPOS DE RIESGO SEGÚN MOTZER EN 1999 (46).	117
TABLA 17: FAMILIA PDGF.	123
TABLA 18: ISOZIMAS DE ANHIDRASA CARBÓNICA EN EL SER HUMANO.	127
TABLA 19: RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA DE LA AEU EN CCR METASTÁSICO (1).	151
TABLA 20: RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA DE LA AEU EN CCR METASTÁSICO (1).	151
TABLA 21: RESUMEN DE MATERIALES DE INMUNOHISTOQUÍMICA UTILIZADOS.	169
TABLA 22: RESUMEN DE ANTICUERPOS UTILIZADOS.	170
TABLA 23: RESUMEN MATERIALES DE CITOMETRÍA DE FLUJO UTILIZADOS.	170
TABLA 24: RESUMEN MATERIALES DE ELISA INCLUIDOS EN EL KIT QUANTIKINE® HUMAN CARBONIC ANHYDRASE IX.	172
TABLA 25: CLASIFICACIÓN TNM DE LOS TUMORES RENALES.	175
TABLA 26: ECOG.	176
TABLA 27: INTENSIDAD DE EXPRESIÓN.	179
TABLA 28: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR POR SEXO.	193
TABLA 29: EDAD AL DIAGNÓSTICO/NEFRECTOMÍA DE CCR.	194
TABLA 30: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR SEGÚN ESTADIO AGRUPADO.	195
TABLA 31: TAMAÑO DEL TUMOR DE PACIENTES CON CCR.	196
TABLA 32: TAMAÑO TUMORAL DE CCR MAYOR O MENOR DE 10CM.	197
TABLA 33: DISTRIBUCIÓN POR SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.	198
TABLA 34: DISTRIBUCIÓN DE ESTADIOS SEGÚN EL SUBTIPO HISTOLÓGICO.	200
TABLA 35: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR SEGÚN EL ECOG AL DIAGNÓSTICO.	202
TABLA 36: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.	204
TABLA 37: PROGRESIÓN DEL CCR.	207
TABLA 38: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCR.	208
TABLA 39: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCR POR CCR.	209
TABLA 40: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCRCC POR SEXO.	211
TABLA 41: EDAD AL DIAGNÓSTICO/NEFRECTOMÍA DE CCRCC.	212
TABLA 42: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR T.	213
TABLA 43: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR N.	214
TABLA 44: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR M.	215
TABLA 45: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR ESTADIO AGRUPADO.	216
TABLA 46: TAMAÑO DEL TUMOR DE PACIENTES CON CCRCC.	217
TABLA 47: TAMAÑO TUMORAL MAYOR O MENOR A 10CM DE LOS CCRCC.	218
TABLA 48: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC SEGÚN EL GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN.	219
TABLA 49: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC SEGÚN EL ECOG AL DIAGNÓSTICO.	221
TABLA 50: DISTRIBUCIÓN DEL ECOG DE PACIENTES CON CCRCC SEGÚN ESTADIO.	222
TABLA 51: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCRCC SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.	223
TABLA 52: PROGRESIÓN DEL CCRCC.	225
TABLA 53: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN T.	226
TABLA 54: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN N.	226

TABLA 55: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN M.	226
TABLA 56: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.	227
TABLA 57: ÉXITUS DE PACIENTES CON CCRCC.	228
TABLA 58: ÉXITUS DE PACIENTES CON CCRCC POR SU CCRCC.	229
TABLA 59: ÉXITUS POR CCRCC SEGÚN T.	230
TABLA 60: ÉXITUS POR CCRCC SEGÚN N.	230
TABLA 61: ÉXITUS POR CCRCC SEGÚN M.	230
TABLA 62: ÉXITUS POR CCRCC SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.	231
TABLA 63: FACTORES ANALÍTICOS EN PACIENTES ESTADIO IV CON METÁSTASIS AL INICIO.	233
TABLA 64: FACTORES ANALÍTICOS EN PACIENTES NO METASTÁSICOS AL INICIO QUE PROGRESARON.	234
TABLA 65: TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CCRCC.	237
TABLA 66: SUPERVIVENCIA GLOBAL DE CCRCC.	239
TABLA 67: SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE CCRCC.	240
TABLA 68: MEDIA Y P75 DE SCE EN CCRCC.	241
TABLA 69: VALORES DE CAIX EN SUERO PRE Y POST.	244
TABLA 70: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL SEXO.	247
TABLA 71: TAMAÑO TUMORAL DE CCRCC SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	248
TABLA 72: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL MAYOR O MENOR DE 10CM.	249
TABLA 73: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN LA T.	250
TABLA 74: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN LA T AGRUPADA.	250
TABLA 75: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN LA N.	251
TABLA 76: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN LA M.	252
TABLA 77: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.	253
TABLA 78: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL AGRUPADO.	253
TABLA 79: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL FUHRMAN.	254
TABLA 80: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL FUHRMAN AGRUPADO.	254
TABLA 81: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL ECOG.	255
TABLA 82: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL ECOG AGRUPADO.	255
TABLA 83: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.	256
TABLA 84: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN LA PROGRESIÓN.	257
TABLA 85: TABLA DE CONTINGENCIA. CAIX EN TEJIDO TUMORAL SEGÚN EL ÉXITUS POR CCRCC.	258
TABLA 86: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	262
TABLA 87: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	263
TABLA 88: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL SEXO. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	265
TABLA 89: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL TAMAÑO MAYOR O MENOR DE 10 CM. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	268
TABLA 90: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO T. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	269
TABLA 91: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS T. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	270
TABLA 92: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO N. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	271
TABLA 93: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO M. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	272
TABLA 94: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	273
TABLA 95: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS TUMORALES. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	274
TABLA 96: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL FUHRMAN. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	275

TABLA 97: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES GRADOS DE FUHRMAN. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	276
TABLA 98: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ECOG. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	277
TABLA 99: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS T. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	278
TABLA 100: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	279
TABLA 101: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LA PROGRESIÓN. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	280
TABLA 102: CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ÉXITUS POR CCRCC. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	281
TABLA 103: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL SEXO. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	289
TABLA 104: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL TAMAÑO MAYOR O MENOR DE 10CM. REALIZADO CON LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.	292
TABLA 105: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO T. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	293
TABLA 106: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS T. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	294
TABLA 107: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO N. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	295
TABLA 108: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO M. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	296
TABLA 109: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	297
TABLA 110: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS TUMORALES. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	298
TABLA 111: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL FUHRMAN. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	299
TABLA 112: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES GRADOS DE FUHRMAN. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	300
TABLA 113: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ECOG. REALIZADO CON LA PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS.	301
TABLA 114: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS T. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	302
TABLA 115: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	303
TABLA 116: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA PROGRESIÓN. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	304
TABLA 117: CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ÉXITUS POR CCRCC. REALIZADO CON LA PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY.	305
TABLA 118: SENSIBILIDAD Y 1-ESPECIFICIDAD PARA PROGRESIÓN SEGÚN LOS VALORES DE CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO.	310
TABLA 119: SENSIBILIDAD Y 1-ESPECIFICIDAD PARA ÉXITUS POR CCRCC SEGÚN LOS VALORES DE CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO.	312

IV. ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1: TASAS DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DISTRIBUIDO POR SEXO EN EUROPA. DATOS PROCEDENTES DE LA IARC (<i>INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER</i>).....	31
FIGURA 2: TASAS DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER EN VARONES EN EUROPA. DATOS PROCEDENTES DE LA IARC (<i>INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER</i>).	32
FIGURA 3: RIESGO ACUMULADO DE MORTALIDAD POR CCR EN AMBOS SEXOS. DATOS PROCEDENTES DE LA IARC (<i>INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER</i>).....	33
FIGURA 4: RIESGO ACUMULADO DE MORTALIDAD POR CCR EN AMBOS SEXOS. DATOS PROCEDENTES DE LA IARC (<i>INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER</i>).....	34
FIGURA 5: REPRESENTACIÓN SISTEMÁTICA DE LA NEFRONA, DEL LUGAR DE ORIGEN DE CADA TIPO DE CCR, ASÍ COMO LAS DISTINTAS ALTERACIONES GENÉTICAS (8).	47
FIGURA 6: CORTE LONGITUDINAL DE CCRCC (16).	49
FIGURA 7: TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA DE CCRCC (16).	50
FIGURA 8: TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE CCRCC (16).	51
FIGURA 9: PIEZA MACROSCÓPICA DE CCRp, APRECIANDO LA MULTIFOCALIDAD DE ESTE (16).	52
FIGURA 10: CORTE TRANSVERSAL DE CCRp (16).	52
FIGURA 11: IZQ.: CCR PAPILAR TIPO 1. DCHA.: CCR PAPILAR TIPO 2. (16).	53
FIGURA 12: CORTE LONGITUDINAL DE CCRcr (16).	54
FIGURA 13: CCRcr TINCIÓN DE ALLEN (16).	55
FIGURA 14: CCRcr FORMA CLÁSICA (16).	56
FIGURA 15: CCRcr FORMA EOSINOFÍLICA (16).	56
FIGURA 16: IZQ.: CORTE LONGITUDINAL DE CCR DE TÚBULOS COLECTORES. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE CCR DE TÚBULOS COLECTORES (16).	58
FIGURA 17: IZQ.: CORTE LONGITUDINAL DE CR DE CÉLULAS MEDULARES. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE CR DE CÉLULAS MEDULARES CON ERITROCITOS EN FORMA DE HOZ (16).	59
FIGURA 18: IZQ.: CORTE LONGITUDINAL DE CR TUBULAR MUCINOSO DE CÉLULAS FUSIFORMES. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE CR TUBULAR MUCINOSO DE CÉLULAS FUSIFORMES DONDE SE APRECIA EL COMPONENTE MUCINOSO Y LAS TÍPICAS CÉLULAS FUSIFORMES (16).	60
FIGURA 19: IZQ.: CORTE LONGITUDINAL DE CARCINOMA TÚBULO-QUÍSTICO. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE CARCINOMA TÚBULO-QUÍSTICO, QUISTES SEPARADOS POR SEPTOS (16).	61
FIGURA 20: IZQ.: CORTE LONGITUDINAL DE TUMOR CON COMPONENTE SARCOMATOIDE. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE COMPONENTE SARCOMATOIDE CON CÉLULAS FUSIFORMES (16).	64
FIGURA 21: IZQ.: CORTE LONGITUDINAL DE ONCOCITOMA, SE APRECIA LA CICATRIZ ESTELAR CENTRAL. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE ONCOCITOMA CON CÉLULAS POLIGONALES Y CITOPLASMA EOSINOFÍLICO (16).	66
FIGURA 22: ADPKD. CORTE SUPERFICIE RENAL CON NUMEROSOS QUISTES (16).	69
FIGURA 23: ADENOMA METANÉFRICO (16).	74
FIGURA 24: IZQ.: PIEZA DE LEIOMIOMA. DCHA.: IMAGEN MICROSCÓPICA DE LEIOMIOMA (16).	75
FIGURA 25: RENAL (24).	93
FIGURA 26: C-INDEX (25).	94
FIGURA 27: ABC: <i>ARTERIAL BASED COMPLEXITY</i> (26).	95
FIGURA 28: <i>ZONAL NEPHRO SCORING SYSTEM</i> (27).	96
FIGURA 29: MARCADORES MOLECULARES IMPLICADOS EN EL CCR (33).	109
FIGURA 30: NOMOGRAMA UISS (39). A: NO METASTÁSICO. B: METASTÁSICO.	111
FIGURA 31: NOMOGRAMA MSKCC (42).	114
FIGURA 32: POST-OPERATIVE KARAKIEWICZ NOMOGRAM (43).	115
FIGURA 33: FÓRMULA RRF (44).	116
FIGURA 34: PATOGÉNESIS DEL CCR.	119
FIGURA 35: GEN DE LA CAIX.	128
FIGURA 36: REGULARIZACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN DE LA CAIX.	130
FIGURA 37: PROCESO DE REGULARIZACIÓN DE pH INTRACELULAR MEDIADO POR CAIX.	132
FIGURA 38: MAPA SANITARIO DE ARAGÓN	166
FIGURA 39: PIEZA DE NEFRECTOMÍA Y MUESTRAS DE TEJIDO SANO Y TEJIDO TUMORAL.	177
FIGURA 40: ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO DE UNA MUESTRA DE CCRCC. A: TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA. B: MARCAJE DE CAIX. OBJETIVO 40X.	178

FIGURA 41: ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO DE TEJIDO RENAL SANO. A: TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA. B: MARCAJE DE CAIX. OBJETIVO 40x.....	179
FIGURA 42: A MUESTRA RENAL NORMAL EN LA PLACA IZQUIERDA Y MUESTRA RENAL TUMORAL EN LA PLACA DERECHA. B: CULTIVO DE CÉLULAS RENALES NORMALES 10X. C: CULTIVO DE CÉLULAS RENALES TUMORALES 20X.....	182
FIGURA 43: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR POR SEXO.....	193
FIGURA 44: HISTOGRAMA DE EDAD AL DIAGNÓSTICO/NEFRECTOMÍA POR CCR.....	194
FIGURA 45: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR SEGÚN ESTADIO AGRUPADO.....	195
FIGURA 46: TAMAÑO DEL TUMOR DE PACIENTES CON CCR.....	196
FIGURA 47: TAMAÑO TUMORAL DE CCR MAYOR O MENOR DE 10CM.....	197
FIGURA 48: DISTRIBUCIÓN POR SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.....	199
FIGURA 49: DISTRIBUCIÓN DE SEXO SEGÚN SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.....	199
FIGURA 50: DISTRIBUCIÓN DE SUBTIPOS HISTOLÓGICOS SEGÚN ESTADIOS.....	201
FIGURA 51: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR SEGÚN EL ECOG AL DIAGNÓSTICO.....	202
FIGURA 52: DISTRIBUCIÓN DEL ECOG POR ESTADIOS DE CCR.....	203
FIGURA 53: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCR SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.....	204
FIGURA 54: DISTRIBUCIÓN DE LA NECROSIS SEGÚN ESTADIO.....	205
FIGURA 55: DISTRIBUCIÓN DE LA NECROSIS SEGÚN SUBTIPO HISTOLÓGICO.....	206
FIGURA 56: PROGRESIÓN DEL CCR.....	207
FIGURA 57: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCR.....	208
FIGURA 58: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCR POR CCR.....	209
FIGURA 59: DISTRIBUCIÓN DE CCRCC POR SEXO.....	211
FIGURA 60: EDAD AL DIAGNÓSTICO/NEFRECTOMÍA DE CCRCC.....	212
FIGURA 61: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR T.....	213
FIGURA 62: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR N.....	214
FIGURA 63: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR M.....	215
FIGURA 64: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC POR ESTADIO AGRUPADO.....	216
FIGURA 65: TAMAÑO DEL TUMOR DE PACIENTES CON CCRCC.....	217
FIGURA 66: TAMAÑO TUMORAL MAYOR O MENOS A 10CM DE LOS CCRCC.....	218
FIGURA 67: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC SEGÚN EL GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN.....	219
FIGURA 68: DISTRIBUCIÓN DEL FUHRMAN SEGÚN ESTADIOS.....	220
FIGURA 69: DISTRIBUCIÓN DEL CCRCC SEGÚN EL ECOG AL DIAGNÓSTICO.....	221
FIGURA 70: DISTRIBUCIÓN DEL ECOG DE PACIENTES CON CCRCC SEGÚN ESTADIO.....	222
FIGURA 71: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CCRCC SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.....	223
FIGURA 72: DISTRIBUCIÓN DE LA NECROSIS POR ESTADIOS EN EL CCRCC.....	224
FIGURA 73: PROGRESIÓN DEL CCRCC.....	225
FIGURA 74: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN T.....	226
FIGURA 75: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN N.....	226
FIGURA 76: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN M.....	226
FIGURA 77: PACIENTES CON CCRCC QUE PROGRESARON SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.....	227
FIGURA 78: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCRCC.....	228
FIGURA 79: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCRCC POR SU CCRCC.....	229
FIGURA 80: ÉXITOS POR CCRCC SEGÚN T.....	230
FIGURA 81: ÉXITOS POR CCRCC SEGÚN N.....	230
FIGURA 82: ÉXITOS POR CCRCC SEGÚN M.....	230
FIGURA 83: ÉXITOS DE PACIENTES CON CCRCC POR CCRCC SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.....	231
FIGURA 84: FACTORES ANALÍTICOS EN PACIENTES ESTADIO IV CON METÁSTASIS AL INICIO.....	233
FIGURA 85: FACTORES ANALÍTICOS EN PACIENTES NO METASTÁSICOS AL INICIO QUE PROGRESARON.....	235
FIGURA 86: TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CCRCC.....	238
FIGURA 87: SUPERVIVENCIA GLOBAL DE CCRCC.....	239
FIGURA 88: SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE CCRCC.....	240
FIGURA 89: SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA DE CCRCC.....	241
FIGURA 90: EXPRESIÓN DE LA CAIX EN TEJIDO RENAL TUMORAL.....	243
FIGURA 91: EXPRESIÓN DE CAIX EN TEJIDO RENAL SANO.....	243
FIGURA 92: CAIX EN SUERO PREIQ.....	245
FIGURA 93: CAIX EN SUERO POSTIQ.....	245
FIGURA 94: DIAGRAMA DE CAJAS. TAMAÑO TUMORAL SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO TUMORAL.....	248

FIGURA 95: SUPERVIVENCIA GLOBAL EN CCRCC SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO TUMORAL.	259
FIGURA 96: SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN CCRCC SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO TUMORAL.	260
FIGURA 97: SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA EN CCRCC SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO TUMORAL.....	261
FIGURA 98: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO TUMORAL.....	262
FIGURA 99: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA CAIX EN TEJIDO TUMORAL....	263
FIGURA 100: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL SEXO.....	266
FIGURA 101: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LA CORRELACIÓN ENTRE LA CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO Y EL TAMAÑO TUMORAL.	267
FIGURA 102: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN T MAYOR O MENOR DE 10CM.	268
FIGURA 103: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO T.	269
FIGURA 104: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO N.....	271
FIGURA 105: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO M.	272
FIGURA 106: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.	273
FIGURA 107: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL FUHRMAN.....	275
FIGURA 108: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ECOG.	277
FIGURA 109: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.	279
FIGURA 110: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN LA PROGRESIÓN.	280
FIGURA 111: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO SEGÚN EL ÉXITUS POR CCRCC.....	281
FIGURA 112: REGRESIÓN DE COX SIMPLE DE LA SG EN FUNCIÓN DE LA CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO.....	282
FIGURA 113: REGRESIÓN DE COX SIMPLE DE LA SLE EN FUNCIÓN DE LA CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO.....	283
FIGURA 114: REGRESIÓN DE COX SIMPLE DE LA SCE EN FUNCIÓN DE LA CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO.	284
FIGURA 115: CURVA ROC DE PROGRESIÓN EN FUNCIÓN DE CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO.	285
FIGURA 116: CURVA ROC DE ÉXITUS POR CCRCC EN FUNCIÓN DE CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO.	286
FIGURA 117: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LA CORRELACIÓN DE LA CAIX EN SUERO PREQUIRÚRGICO Y LA CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO.	287
FIGURA 118: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL SEXO.....	290
FIGURA 119: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LA CORRELACIÓN DE LA CAIX EN TEJIDO POSTQUIRÚRGICO CON EL TAMAÑO TUMORAL.	291
FIGURA 120: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL TAMAÑO MAYOR O MENOR A 10CM.	292
FIGURA 121: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA T.	293
FIGURA 122: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA N.....	295
FIGURA 123: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA M.	296
FIGURA 124: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL.	297
FIGURA 125: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL FUHRMAN.....	299
FIGURA 126: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ECOG.	301
FIGURA 127: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE NECROSIS.....	303
FIGURA 128: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN LA PROGRESIÓN.....	304
FIGURA 129: DIAGRAMA DE CAJAS. CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO SEGÚN EL ÉXITUS POR CCRCC.....	305
FIGURA 130: REGRESIÓN DE COX SIMPLE DE LA SG EN FUNCIÓN DE LA CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO.....	306
FIGURA 131: REGRESIÓN DE COX SIMPLE DE LA SLE EN FUNCIÓN DE LA CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO....	307
FIGURA 132: REGRESIÓN DE COX SIMPLE DE LA SCE EN FUNCIÓN DE LA CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO. ..	308
FIGURA 133: CURVA ROC PROGRESIÓN EN FUNCIÓN DE CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO.	309
FIGURA 134: CURVA ROC ÉXITUS POR CCRCC EN FUNCIÓN DE CAIX EN SUERO POSTQUIRÚRGICO.	311

[1 INTRODUCCIÓN.]

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA.

1.1.1 Incidencia.

El Carcinoma de Células Renales (CCR) representa entre el 2-3% de todos los cánceres en adultos (1). Es el tercer cáncer en frecuencia del aparato genitourinario, después del de próstata y el de vejiga. El CCR constituye el 85% de las neoplasias malignas primarias del riñón (2).

Es la séptima neoplasia más frecuente en el varón y ocupa el decimosegundo lugar en la mujer (2).

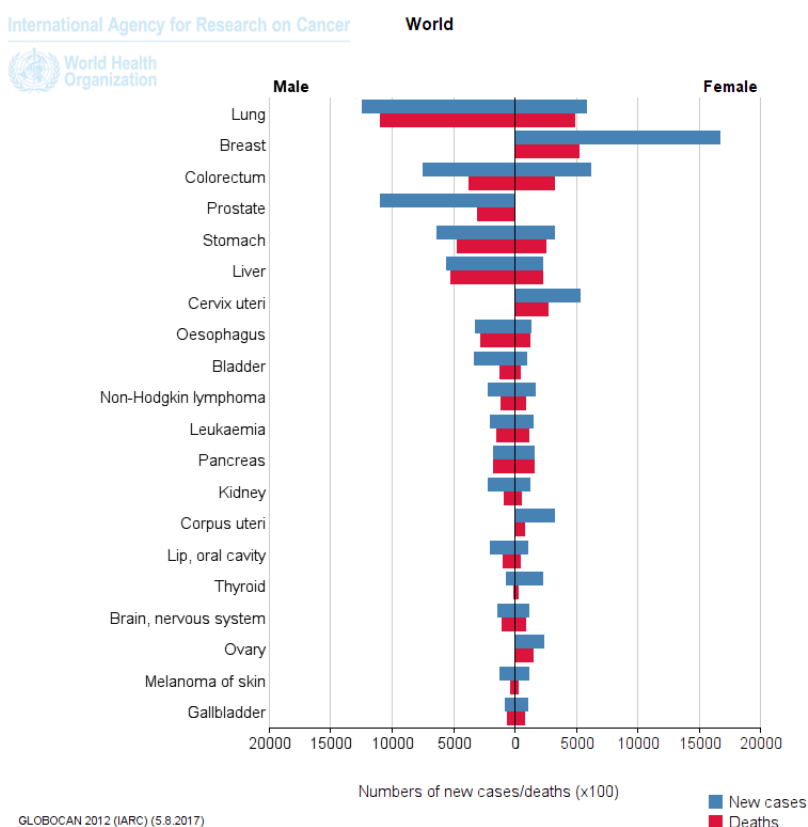


Figura 1: Tasas de incidencia y mortalidad del cáncer distribuido por sexo en Europa. Datos procedentes de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*).

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

En las últimas dos décadas ha aumentado la incidencia de CCR un 2% en Europa (3). En 2012 en la Unión Europea había aproximadamente 84.400 nuevos casos de CCR y 34.700 muertes asociadas con CCR (4).

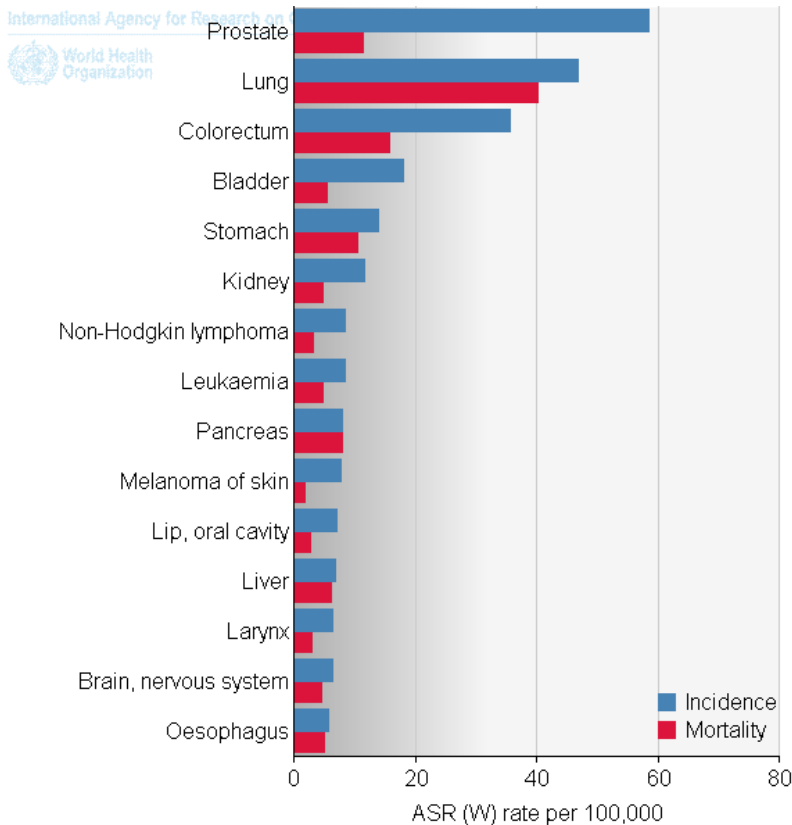


Figura 2: Tasas de incidencia y mortalidad del cáncer en varones en Europa. Datos procedentes de la IARC (International Agency for Research on Cancer).

El informe GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>), un proyecto realizado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aporta los datos del año 2012, datos más actuales hasta la fecha (el anterior informe es de 2008), sobre incidencia, prevalencia a 1, 3 y 5 años y mortalidad por cáncer a nivel mundial (5). Según este informe el cáncer renal tiene una incidencia estimada en la población mundial de 337.860 casos (2,4%), de los cuales 213.924 corresponde a hombres (2,9%) y 123.936 corresponden a mujeres (1,9%), con una tasa estandarizada por edad de 4,4 casos por 100.000 habitantes / año. Estos datos colocan al cáncer renal como el décimo cáncer más frecuente a nivel mundial, a la altura del cáncer de páncreas.

La incidencia del CCR, ha ido aumentando progresivamente en los últimos 20 años, lo que se explicaría en parte a la detección de tumores de forma incidental por ecografía o Tomografía Axial Computarizada (TAC), sin embargo, estos tumores suelen ser pequeños y de bajo grado (1). Entre el 2006-2010, la incidencia ajustada por edad fue 21/100.000 habitantes en varones y 10,6/100.000 habitantes en mujeres (4).

1.1.2 Mortalidad.

Respecto a las cifras mundiales de mortalidad, éste tumor es responsable de 143.406 muertes (1,7%), de las cuales 90.802 ocurren en hombres (2%) y 52.604 en mujeres (1,5%), con una tasa estandarizada por edad de 1,8 casos por 100.000 habitantes por año, lo que lo sitúa como la 15ª causa de muerte por cáncer a nivel mundial, incluyendo las neoplasia hematológicas y los linfomas (5).

En términos globales, las mayores tasas de mortalidad, según el riesgo acumulado de esta se dan en Norteamérica, Europa occidental y Europa del Este (5). En Europa, la República Checa es el país con mayor índice de mortalidad (3).

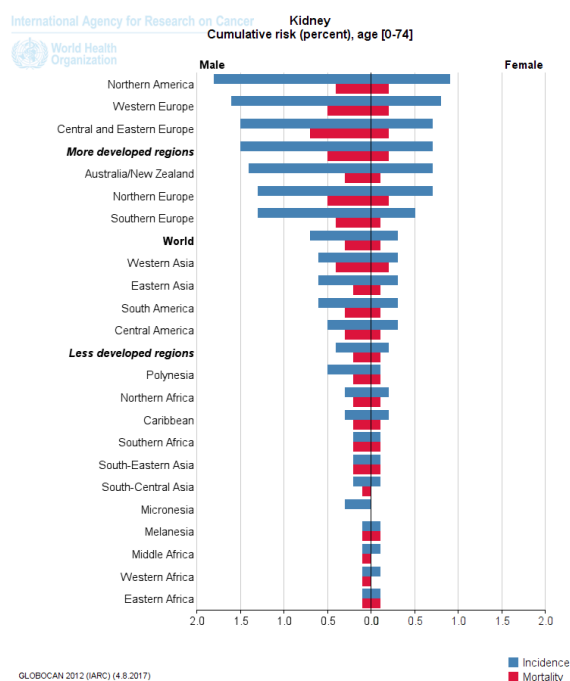


Figura 3: Riesgo acumulado de mortalidad por CCR en ambos sexos. Datos procedentes de la IARC (International Agency for Research on Cancer).

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

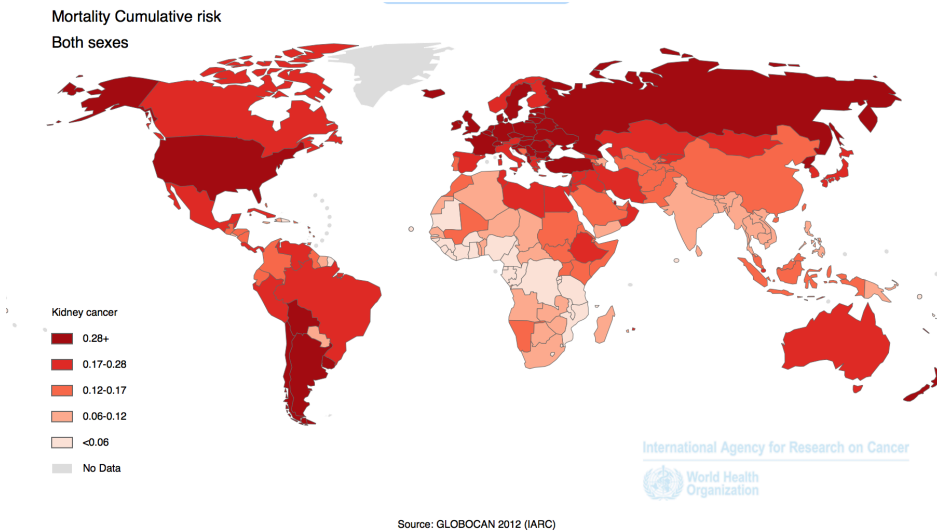


Figura 4: Riesgo acumulado de mortalidad por CCR en ambos sexos. Datos procedentes de la IARC (International Agency for Research on Cancer).

La mortalidad por CCR ha disminuido desde 1990 en algunos países como Francia, Alemania, Austria, Holanda e Italia, sin embargo, en otros países europeos (Croacia, Estonia, Grecia, Irlanda, Eslovaquia), las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente (6). En Estados Unidos (EEUU), los datos de mortalidad, también muestran un incremento (1), se diagnostican 54.000 nuevos casos cada año y de estos, 13.000 mueren de su enfermedad (5), se piensa que esto es debido a un cambio en la biología molecular del tumor en las últimas décadas, probablemente en relación al consumo de tabaco, factores dietéticos o la exposición a carcinógenos (6).

1.1.3 Supervivencia.

La mayoría de los pacientes (60-70%) se presentan con enfermedad localizada, la cual puede ser tratada mediante nefrectomía; pero aproximadamente un tercio de estos pacientes, recidivarán y fallecerán de su enfermedad (5).

El resto de los pacientes se diagnostican en estadio avanzados, ya que en un alto porcentaje de los casos la enfermedad cursa de forma asintomática e indolente (6). En Europa, se estima que la supervivencia a los 5 años es del 56-61%, con una mediana de supervivencia de 13 meses en la enfermedad metastásica (7).

1.2 ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO.

1.2.1 Factores demográficos, edad y sexo.

El CCR predomina en varones 1,5:1 respecto a mujeres (1), con un pico de incidencia entre los 60-70 años (1). La mediana de edad al diagnóstico se sitúa en 64 años (4).

En niños el CCR es muy infrecuente, representando sólo entre el 2,3-6,6% de los tumores renales en niños. La edad de presentación es entre los 8-9 años, y la incidencia es similar en varones que en mujeres (6). Aunque el tumor de Wilms es más común en niños, durante la segunda década de la vida el tumor de Wilms es tan común como el CCR (6). Cuando se presenta el CCR en niños y adultos jóvenes, este suele ser sintomático, de estirpe histológica papilar y con predilección por estar localmente avanzado (6).

Estudios de casos y controles han demostrado que el CCR es más común entre individuos con bajo estatus socio-económico, que viven en suburbios urbanos, aunque los factores causales en estos casos no han sido descritos (6).

La incidencia de CCR es menor en los asiáticos y en los africanos. La mayor incidencia se da en los afroamericanos de los Estados Unidos. Las diferencias de incidencia debidas a factores raciales se han atribuido a diferencias en el acceso a los recursos sanitarios, a la frecuencia de diagnóstico por imagen, antecedentes genéticos, etc. (8). Al igual que en otros tumores como en el cáncer de próstata, ser varón y de raza negra presenta mayor incidencia y menor supervivencia (2).

1.2.2 Estilo de vida.

Los principales factores de riesgo de CCR asociados con el estilo de vida son el hábito tabáquico y la obesidad.

- **El Tabaco** se considera el factor de riesgo más claramente relacionado con el CCR. Hay un aumento del riesgo según la dosis acumulada o paquetes/año (6), el riesgo parece disminuir tras el cese del hábito, pero sólo a partir de al menos 10 años tras la interrupción (2).

El tabaco causa hasta el 20-30% de los casos de CCR en hombres y entre el 10-20% en mujeres (6). El riesgo relativo de padecer CCR es de 1,38 en los que han fumado alguna vez, con respecto a los que nunca lo han hecho (2). Se ha demostrado también un mayor riesgo de desarrollar CCR entre los fumadores ocasionales y fumadores pasivos (2).

Aunque existe una vinculación entre el tabaquismo y el riesgo de padecer cáncer renal, con una incidencia 1,7 veces mayor que en la población general no se conoce el mecanismo patogénico de la relación (2). Se ha propuesto como mecanismo la exposición de los compuestos carcinogénicos del tabaco, el efecto de la hipoxia crónica causada por el monóxido de carbono y la disminución de la función pulmonar (2). Existe evidencia de que el compuesto principal del humo del tabaco, el BPDE (*benzo-alfa-pyrene diol epóxido*) produce mutaciones en el cromosoma 3p21.3, relacionadas con la tumorigénesis de varias neoplasias, entre ellas el CCR (2). El grado de susceptibilidad a la mutación inducida por el BPDE en el cromosoma 3p, se ha propuesto como marcador de predisposición individual al desarrollo de la enfermedad

- **La obesidad**, definida como un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², es un problema en constante incremento en la sociedad actual, hay un aumento del riesgo relativo de CCR de 1,07 por cada unidad de aumento del IMC (6). Se ha estimado que hasta el 40% de los casos de CCR en EEUU y el 30% en Europa pueden estar asociados a la obesidad (6).

En un estudio de cohortes sobre más de 160.000 pacientes, el riesgo aparece en mujeres a partir de un IMC de 25 kg/m², y en varones a partir de 30 kg/m² (2). El riesgo relativo de padecer cáncer renal siendo obeso es del 2,3 para las mujeres y del 1,8 para los varones (2). Los resultados del estudio sugieren que la asociación entre CCR y obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres.

Como mecanismos patogénicos se han propuesto: *Cambios hormonales* inducidos por la obesidad que producen elevados niveles de insulina y esteroides sexuales (2). *La peroxidación lipídica y el estrés oxidativo* que acompaña a la obesidad pueden causar daños en el DNA (Ácido Desoxirribonucleico) (2). *Las adipocinas*, (citoquinas derivadas del tejido adiposo) como la adiponectina, tienen un demostrado efecto anti-angiogénico, se ha demostrado que sus valores plasmáticos están descendidos en los individuos con sobrepeso, los niveles de adiponectina son claramente inferiores a partir de IMC mayor de 30 kg/m². Este hecho se ha relacionado con CCR de mayor tamaño y enfermedad metastásica (2).

1.2.3 Comorbilidad.

- *La Hipertensión Arterial (HTA)* es el tercer factor etiológico relacionado con el CCR. Los niveles de Tensión Arterial Diastólica superiores a 100 mmHg y de Tensión Arterial Sistólica superiores a 160 mmHg suponen un riesgo dos veces superior al de la población general. Este riesgo es un factor independiente y se añade a otros factores como el tabaquismo y la obesidad, si coexisten (2).

Los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos también han sido implicados con el CCR pero la evidencia epidemiológica sugiere que la HTA, más que el tratamiento, es lo que aumenta el riesgo de CCR (6). En un metaanálisis de 2002, se encuentra un riesgo relativo de 1,75 de mortalidad por CCR para las personas diagnosticadas de HTA, independientemente de los fármacos utilizados para su tratamiento (9). En un estudio en 161.126 pacientes sobre la relación del CCR en mujeres con ingesta de diuréticos para la HTA, concluye que el uso de diuréticos incrementa el riesgo en mujeres (10). Las explicaciones a este hecho serían una mayor exposición de las mujeres al uso de estos fármacos y la presencia de estrógenos, que en modelos animales aumenta el efecto de los diuréticos en los túbulos renales (10).

Aunque el mecanismo patogénico que subyace a esta relación HTA-CCR es desconocido, se especula sobre el efecto de la hipoxia renal crónica que acompaña a la HTA y la peroxidación lipídica que aumentaría la susceptibilidad a carcinógenos que generan un CCR (6).

- **Uso de acetaminofén y Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs).** El abuso crónico de analgésicos que contienen fenacetina se ha relacionado con el desarrollo de tumores de tracto urinario superior, sin embargo no se ha demostrado de forma concluyente un mayor riesgo para el CCR. Este fármaco está en desuso desde hace tiempo, por lo que no existen datos actuales que permitan aclarar su papel como carcinógeno en el CCR (2).

El acetaminofén (un metabolito de la fenacetina) y la aspirina, han estado incluidos en la mayoría de los estudios para establecer una relación entre la toma de AINEs y CCR, sin que se haya demostrado que exista (2).

- **Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y diálisis.** El 45% de los pacientes en diálisis por IRC terminal desarrollan enfermedad renal quística adquirida (2). Esta enfermedad se caracteriza por la formación bilateral de 3 o más quistes renales, afectando a casi el 80% de los pacientes en tratamiento con diálisis durante más de tres años (2). Los quistes están tapizados por un epitelio que puede ser hiperplásico con varias capas y proyecciones papilares. Un 8% de los riñones con enfermedad quística adquirida de la diálisis muestran adenomas, en 1% de las muestras de autopsias asocian un adenocarcinoma (2).

El 4-9% de los pacientes con estos cambios asocian un CCR, una incidencia 2.500 veces superior a la de la población general. El riesgo aumenta con el tiempo transcurrido desde la primera diálisis. Los tumores se desarrollan por degeneración del epitelio que recubre la capa interna de los quistes, se crean focos de hiperplasia que progresan posteriormente a displasia y, más adelante, originan tumores papilares y sólidos. Las neoplasias son generalmente de pequeño tamaño (menores de 3 cm.) y frecuentemente bilaterales y multifocales, la tasa de metástasis es del 20% (2). El hecho de padecer enfermedad quística adquirida de la diálisis es un factor de riesgo por sí solo para desarrollar CCR (11). La mayoría de los casos de CCR han sido descritos en pacientes con hemodiálisis, sin embargo, también se ha demostrado la asociación con diálisis peritoneal (12).

No se ha relacionado la etiología de la insuficiencia renal con el riesgo de padecer CCR, aunque se ha demostrado en una serie de 831.804 pacientes que el riesgo de desarrollarlo es mayor comparado con la relación de CCR y enfermedades congénitas o nefropatías tóxicas (11).

La inmunosupresión en el enfermo trasplantado supone un factor de riesgo para el desarrollo de malignidades. Los pacientes trasplantados renales presentan una incidencia de CCR entre 9 y 25 veces superior a la población general (2).

- ***Infección del Tracto Urinario:*** El riesgo de desarrollar CCR ha sido estudiado en una cohorte de 61.144 pacientes hospitalizados por litiasis urinaria en Suecia entre 1965 y 1983; tras 25 años de seguimiento no se observó mayor incidencia de CCR en aquellos pacientes que habían presentado episodios de infección (13). Por el contrario un estudio tipo casos control de los EEUU mostró asociación positiva entre padecer episodios de infección y desarrollar CCR. Dada la inconsistencia de los resultados de los estudios resulta controvertido considerar los episodios de infección del tracto urinario como factor de riesgo de CCR (13).

1.2.4 Factores nutricionales.

-***Hábitos dietéticos:*** La diferencia de incidencia del carcinoma renal entre los países occidentales y Asia sugiere que pueda existir una influencia dietética.

Un estudio de casos control sobre 1.279 pacientes y un grupo control de 5.370 individuos determinó un menor riesgo de CCR asociado con una elevada ingesta de vegetales. Igualmente fueron protectores la vitamina E y el calcio en mujeres y la vitamina E y los suplementos de hierro en varones (2). También se han visto efectos protectores en la vitamina C y los carotenos (8).

Varios estudios de casos y controles han sugerido que existe una relación entre la ingesta de grasas y proteínas y el desarrollo de CCR. Un análisis de 13 estudios prospectivos que incluyen en total cerca de 800.000 individuos evaluó el efecto de la ingesta de carne, grasas y proteínas y el riesgo de padecer CCR, dicho estudio refiere una asociación positiva estadísticamente significativa con la ingesta de grasas y proteínas. Sin embargo, esta relación pierde significación estadística al ajustar por IMC, ingesta de vegetales y fruta, e ingesta de alcohol, concluyendo que no existe relación entre la ingesta de grasas y proteínas y el desarrollo de CCR (2).

Recientemente se ha detectado en las comidas fritas y horneadas una sustancia llamada acrilamida, considerada por la IARC dentro del grupo 2A como probable carcinógeno humano (8).

El consumo de alcohol moderado parece tener un papel protector en la aparición de CCR por factores desconocidos (1). La ingesta de alcohol se ha relacionado con un descenso del riesgo de hasta el 28% en bebedores de más de 15g/d (2). Este supuesto efecto protector incluye a todo tipo de bebidas alcohólicas.

En un análisis multivariante, el consumo de alcohol estaba relacionado con un descenso del riesgo para CCR (13). Los hombres que bebían al menos 11gr al día de etanol tenían un 31% de riesgo menos que aquellos que no lo hacían, sin embargo esta asociación en mujeres no era significativa. También examinaron si había diferencias entre los tipos de bebidas alcohólicas y el efecto protector sobre el CCR sin encontrar ninguna evidencia (13). El mecanismo de acción por el cual el alcohol presenta este papel protector no está establecido, se piensa que al igual que la obesidad aumenta la resistencia a la insulina, el alcohol mejora la sensibilidad a la insulina siendo este un efecto protector sobre el CCR (13), pero se necesitan estudios adicionales para tener más solidez en las conclusiones.

Otras bebidas como el té, café, leche, zumos o ingesta de agua no se ha demostrado que tengan este efecto protector (2). La presencia en el agua potable de trazas de arsénico, nitratos y diversos isótopos radioactivos, principalmente uranio 238 no se ha asociado con mayor riesgo de CCR (2).

El papel del ejercicio físico con el desarrollo de CCR es controvertido, por una parte se entiende que el ejercicio físico ayuda a prevenir la obesidad (y su relación de esta con el CCR), sin embargo los estudios epidemiológicos de los que disponemos ofrecen una evidencia leve. En cinco estudios de cohortes que investigaron esta relación encontraron un efecto protector del ejercicio físico sobre el CCR, sin embargo después de ajustarlo por IMC, se encontró que la actividad física reducía el riesgo de CCR en mujeres pero no en hombres (13).

1.2.5 Factores ocupacionales.

Aunque el CCR no es una enfermedad típicamente ocupacional, se ha relacionado con la exposición a sustancias químicas, como *hidrocarburos aromáticos, tricloroetileno*; metales como el *arsénico, cadmio, cromo, sulfato de cloro, níquel, plomo*; uso de *thorotrast*, agente de contraste utilizado en radiografía médica en las décadas de 1930 y 1940](6); *fibras de vidrio; polvo de ladrillo*, etc.

Los *derivados del petróleo*, como la gasolina, inducen el desarrollo de tumores renales en ratas de laboratorio, sin embargo, no se ha corroborado ninguna relación en estudios epidemiológicos entre la exposición a gasolina en humanos y el riesgo de padecer CCR (2).

La exposición al *asbesto* muestra un riesgo relativo de 1,4 de padecer CCR, sin embargo, esto no se corrobora en todos los estudios epidemiológicos y probablemente la vinculación sea débil (2).

También se ha relacionado con exposición a *radiaciones ionizantes* (6).

Existe una asociación entre la exposición ocupacional a *pesticidas* y el CCR, dicha relación afecta a individuos con polimorfismos específicos del gen de la glutatión S-transferasa (GST). Las enzimas de la GST intervienen en la conjugación de mediadores tóxicos, entre ellos los hidrocarburos policíclicos aromáticos. Los polimorfismos más frecuentemente estudiados son el genotipo GSTM1 y el GSTT1. La presencia de cualquiera de los genotipos dobla el riesgo de padecer un CCR ya que los mediadores conjugados pueden resultar tóxicos para el epitelio tubular. Los trabajadores expuestos que expresan dichos genotipos pueden presentar mayor riesgo de CCR (2).

El grupo de enzimas del citocromo P450 (CYP), de las que se han identificado 17 familias en humanos, intervienen en la transformación de posibles carcinógenos ambientales. La CYP1A1 y la CYP1B1 transforman los *hidrocarburos policíclicos* en epóxidos, con posible efecto carcinogénico (2).

Sin embargo todos los datos hallados en la literatura son todavía inconcluyentes, y no hay ninguna evidencia clara de la relación de factores ocupacionales con el CCR (1).

1.2.6 Factores de riesgo congénitos.

La mayoría de los casos de CCR son esporádicos, sólo entre el 2-3% de los casos son familiares (6).

La presencia de lesiones renales múltiples sugestivas de neoplasia o la historia familiar de cáncer renal (sobre todo si se trata de personas jóvenes) sugiere una predisposición genética para padecer la enfermedad (2).

Se considera que tener un familiar de primer grado con CCR es un factor de riesgo para el CCR (Riesgo relativo de 2,9) (6), se incrementa un 50% si el familiar afectado es el padre o la madre y hasta cuatro veces si es un hermano. Esta vinculación también se podría extender a familiares de segundo y tercer grado (2).

Las variaciones en determinados genes aumentan el riesgo de desarrollar CCR, como por ejemplo alteraciones en el gen que codifica el factor inducible por hipoxia (HIF) (8). Las mutaciones germinales en el Von Hippel Lindau (VHL) son la alteración que aparece con más frecuencia en el CCR (8).

Otros genes que se han relacionado con el riesgo de padecer CCR esporádico serían: Los genes de la GST, principalmente los polimorfismos GSTM1 y GSTT1 (2); polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR), como el TaqI y el ApaI, aunque muestran datos contradictorios (2); los genes CHECK2 y cyclin D1 (CCND1) intervienen en el control del ciclo celular y se ha relacionado con el CCR (2).

En los síndromes familiares el CCR aparece a edades más tempranas y con frecuencia es múltiple o bilateral. La herencia es autosómica dominante (8). El estudio de estos síndromes hereditarios ha supuesto un gran avance en el conocimiento de las bases genéticas del CCR y actualmente se conocen los genes implicados en cada uno de ellos (2). Cada síndrome se relaciona con una variable histológica diferente:

- **Síndrome Von Hippel Lindau:** El síndrome familiar del CCR de tipo células claras es el VHL. Su herencia es autosómica dominante (8). Ocurre con una frecuencia de 1/40.000 nacimientos, con una penetrancia del 80-90% (2). Las manifestaciones clínicas son variables incluso dentro de una misma familia, pueden desarrollar hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos, quistes renales, quistes pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído y feocromocitomas (8). La probabilidad de desarrollar CCR es del 70%, ocurre a edades tempranas, 35 años, y suele ser bilateral y multifocal (8).

Se debe a defectos en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26) que conllevan mutaciones en el gen VHL. El gen VHL codifica una proteína que degrada los factores inducibles por hipoxia mediante la ubiquitina. La pérdida de función de esta proteína conlleva el acúmulo de factores inducibles por hipoxia, consecuentemente lleva a una sobreexpresión de factores de crecimiento endotelial que promueven la angiogénesis y el crecimiento tumoral (8).

La mutación del gen VHL está también implicada en hasta el 91% de los casos de carcinoma renal esporádico (2).

- **CCR papilar hereditario:** Síndrome está causado por la activación del protooncogen c-met que codifica un factor de crecimiento. Este protooncogen se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31-34) que está duplicado (8). En este cromosoma se encuentra el gen MET, es un protooncogen que codifica un receptor tirosin-kinasa de la membrana celular al que se liga el factor de crecimiento hepatocitario, que se encuentra sobreexpresado y mutado, se autoactiva, promoviendo la carcinogénesis mediante la proliferación del tejido epitelial y endotelial. Sólo un pequeño porcentaje de los CCR papilares esporádicos muestran la mutación del gen MET (2). Es autosómico dominante. Únicamente se observa CCR de la estirpe histológica papilar tipo 1, no hay manifestaciones en otros órganos. La edad media de presentación es de 45 años. Frecuentemente es bilateral y multifocal. (8).

- **CCR y leiomiomatosis familiar:** Es de transmisión autosómica dominante. Estos pacientes presentan leiomiomas cutáneos y fibromas uterinos además de CCR. Las mujeres son frecuentemente hysterectomizadas a edades tempranas por leiomiomas uterinos. El tipo de CCR que presentan es el papilar tipo 2, es de rápido crecimiento y metastatiza tempranamente. El gen correlacionado con este síndrome es la Fumarato Hidratasa localizado en el cromosoma 1q(43) (8). Este gen se comporta como un supresor tumoral y sintetiza una enzima del ciclo de Krebs, la Fumarato Hidratasa (FH) (2). En ocasiones puede estar asociado con carcinoma renal de células claras y carcinoma de conductos colectores (2).
- **Síndrome de Birt-Hogg-Dubé:** Es de herencia autosómica dominante. En este síndrome los pacientes desarrollan fibrofoliculomas cutáneos, neumotórax espontáneo, quistes pulmonares, pólipos de colon, carcinoma medular de tiroides y varios tipos de CCR: cromóforo, oncocitoma y tumores mixtos con mezcla de varios subtipos histológicos (8); en ocasiones también desarrollan carcinomas con histología papilar o de células claras (2). Son tumores muy agresivos con gran capacidad para desarrollar metástasis y de gran letalidad (8). El sustrato genético del síndrome está causado por la mutación del gen BHD1, en el cromosoma 17 p11.2, que codifica la proteína BDH, también llamada foliculina, la cual se comporta como un supresor tumoral (2).
- **Esclerosis Tuberosa:** Esta patología, se caracteriza por la aparición de angiomiolipomas (AML) renales, angiofibromas faciales, fibromas subungueales y cutáneos y lesiones maculosas hiperpigmentadas, en ocasiones pueden aparecer CCR de células claras. Su origen está en alteraciones en los genes TSC1 (cromosoma 9q34) y TSC2 (cromosoma 16p13) (7).

1.3 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.

El término CCR agrupa a un amplio espectro de variantes histopatológicas descritas en 2016 por la Organización mundial de la Salud (WHO: *World Health Organization*). Hay tres tipos principales de CCR que se presentan con mayor frecuencia: CCR de células claras (CCRcc) CCR papilar (CCRp) y CCR cromóforo (CCRcr) (1).

Desde los primeros estudios se ha reconocido que el CCR puede presentar diferentes grados de diferenciación y comportamiento. Ya en los estudios iniciales de Hand and Broders en 1932, se propusieron varios sistemas de clasificación, basados predominantemente en características citológicas (14). El sistema de clasificación más aceptado internacionalmente fue el propuesto por Fuhrman Et al en 1982; este sistema se basó principalmente en la evaluación simultánea del tamaño nuclear, la irregularidad nuclear y la prominencia nucleolar (14). A pesar de la aceptación generalizada de la clasificación de Fuhrman, se hizo cada vez más evidente que el sistema tenía una serie de problemas inherentes (14).

Dadas las dificultades asociadas a la aplicación del sistema de clasificación Fuhrman, se propuso un nuevo sistema de clasificación basado en la modificación del grado nucleolar (14). Este nuevo sistema fue adoptado para CCRcc y CCRp en la ISUP (*International Society of Urological Pathology*) *Vancouver Consensus Conference* y se aprobó por la WHO (14,15). Esta nueva clasificación WHO / ISUP se ha visto al igual que el sistema Fuhrman que es inapropiada para el subtipo cromóforo (14,15).

La clasificación histopatológica actual avalada por la WHO/ISUP evalúa varios aspectos (1):

- Grado nuclear.
- Componente sarcomatoide.
- Invasión vascular.
- Necrosis tumoral.
- Afectación del sistema colector y grasa perirrenal.
- Categoría pT y pN.

La WHO (2016) describe 15 subtipos histológicos, siendo 5 las variantes histológicas más frecuentes, que agrupan prácticamente el 99% de los CCR (7).

Carcinoma de células renales de células claras.
Carcinoma de células renales papilar.
Adenoma papilar.
Oncocitoma.
Carcinoma de células renales cromóforo.
Carcinoma de los conductos colectores de Bellini.
Carcinoma renal medular.
Carcinoma de células renales con translocación familiar MiT.
Carcinoma de células renales con translocación Xp11.
Carcinoma de células renales T(6;11).
Carcinoma asociado a neuroblastoma.
Carcinoma de células tubulares mucinosas.
Carcinoma de células renales túbulo-quístico.
Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida.
Carcinoma de células renales de células claras túbulo-papilar.
Carcinoma de células renales asociado a leiomatosis hereditaria.
Carcinoma de células renales no clasificado.

Tabla 1: Subtipos histológicos de tumores renales.

Además de los tumores de células renales, esta clasificación también menciona otros tipos de tumores que pueden aparecer en el riñón como los tumores metanéfricos, nefroblásticos, mesenquimales, tumores mixtos mesenquimales y epiteliales, tumores neuroendocrinos, hematopoyéticos y linfoides, tumores de células germinales y tumores metastásicos de localización renal (7).

Tradicionalmente se pensaba que el CCR surgía a partir de alteraciones a nivel de Túbulo Contorneado Proximal (TCP), esto es probablemente cierto para las variantes de células claras y papilar, sin embargo se ha visto que histológicamente otros subtipos de CCR surgen de componentes de la nefrona más distales (6).

En la nefrona proximal tienen su origen el CCR de células claras, el CCR papilar tipo 1 (cuya alteración característica está a nivel de c-Met) y el CCR papilar tipo 2 (cuya alteración molecular se encuentra a nivel de la FH). A nivel distal de la nefrona, en el túbulo colector y córtex, tienen su origen el oncocitoma y los tumores cromóforos. También a nivel distal de la nefrona, pero a nivel medular, tienen su origen los tumores de los conductos colectores de Bellini (7).

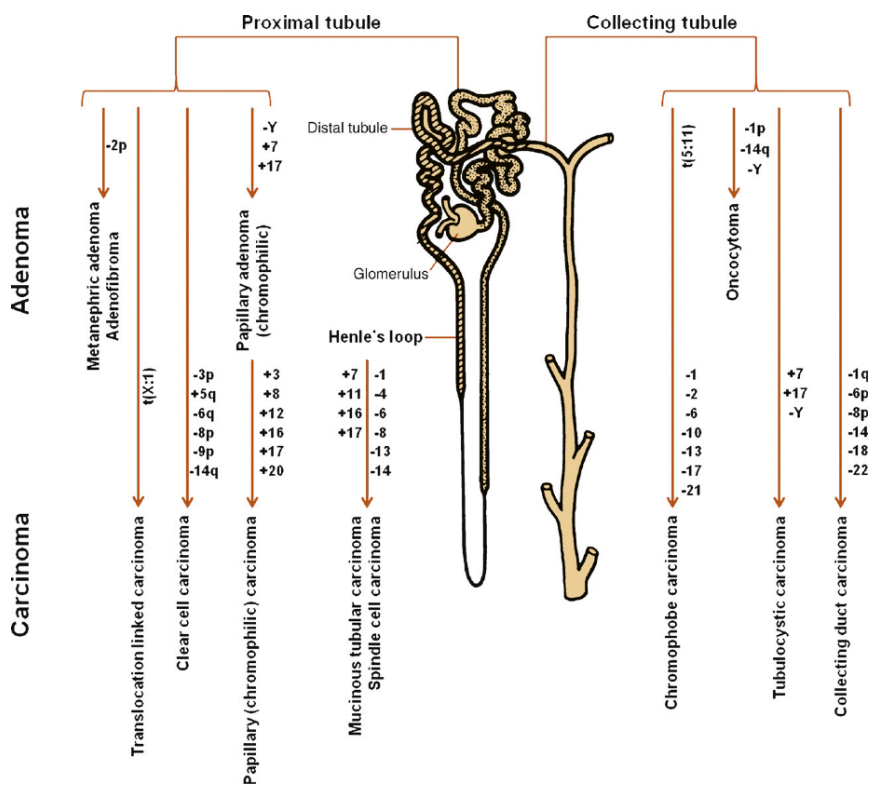


Figura 5: Representación sistemática de la nefrona, del lugar de origen de cada tipo de CCR, así como las distintas alteraciones genéticas (8).

Para el diagnóstico anatomopatológico de las masas renales cobra gran importancia los estudios inmunohistoquímicos que nos ayudan a diferenciar los diferentes subtipos histológicos según la positividad o negatividad a diferentes moléculas.

NEOPLASIA	POSITIVIDAD	NEGATIVIDAD
CCRcc	CAM5.2, PAX-2, EMA, anhidrasa carbónica IX, CD10, vimentina, AE1/AE3, antígeno RCC, PAX2, PAX8.	CK7, AMACR, HMB45, sinaptofisina, parvalbúmina, CD117.
CCRp tipo1	Vimentina, AE1/AE3, CK7, AMACR, antígeno RCC.	CD117, cadherina renal específica, parvalbúmina.
CCRp tipo 2	CK20, e-cadherina.	
CCRcr.	EMA, CAM 5.2, AE1/AE3, CK7, anticuerpo antimitocondrial 113-1, CD117, parvalbúmina.	CD10, AMACR, 34βE12, anhidrasa carbónica IX, HMB45, sinaptofisina.
CCR conductos colectores	Ulex 1, uroplaquina III, p63, PAX2, PAX8.	Antígeno RCC, AMACR, cadherina renal específica.
Carcinoma renal medular	AE1/AE3, EMA; HIF, VEGF, CEA, CK7.	
Carcinoma renal túbulo mucinoso	Vimentina, AE1/AE3, CK7, AMACR, antígeno RCC.	CD117, parvalbúmina.
Tumores asociados a la translocación Xp11.2	Anhidrasa Carbónica IX, CD10, TFE3, TFBE.	Marcadores epiteliales
Carcinoma urotelial	CK20, p63, CK7.	Antígeno RCC, PAX2, PAX8, CD10.
Angiomiolipoma	HMB45	

Tabla 2: Diagnóstico inmunohistoquímico de las diferentes masas renales (8).

1.3.1 Carcinoma de Células Renales de Células Claras.

Es el más frecuente de los CCR, deriva de la nefrona proximal (8).

Se trata de un tumor bien circunscrito, con una pseudocápsula; al corte la superficie es amarilla-dorada, con componentes de hemorragia, necrosis y calcificaciones (1). A veces está constituido por quistes neoplásicos, semejando al quiste multilocular, variante considerada en la clasificación de la OMS como carcinoma renal quístico multilocular (8).



Figura 6: Corte longitudinal de CCRcc (16).

Ocasionalmente el CCRcc esporádico es multicéntrico (4%) y bilateral (3%). El CCRcc asociado a la enfermedad de von Hippel Lindau, es característica la multifocalidad, bilateralidad y el patrón sólido quístico (8).

Genéticamente se caracteriza por la pérdida del cromosoma 3p (presente en el 75% de los casos esporádicos) (7), y mutación del gen de VHL 3p25 (presente en torno a un 34-56% de los casos esporádicos); también hay afectación de los genes supresores de tumores: SETD2, BAP1 y PBRM1, estos genes se encuentran próximos a la zona del gen de VHL (1).

Este tumor está constituido por células de citoplasma claro, por el alto contenido de lípidos, colesterol, ésteres de colesterol y glucógeno; no obstante, a veces, puede observarse un predominio de células eosinófilo-granulares, que se organizan en un patrón sólido o tubular, presentando un citoplasma eosinófilo con abundantes mitocondrias (8). Ocasionalmente hay focos de patrón papilar y fuso celular sarcomatoide (del 2-5%) (8). En torno a las células tumorales se forma una red de vasos sanguíneos muy delicados (8). Ultraestructuralmente se identifican desmosomas y microvellosidades intraluminales (8).

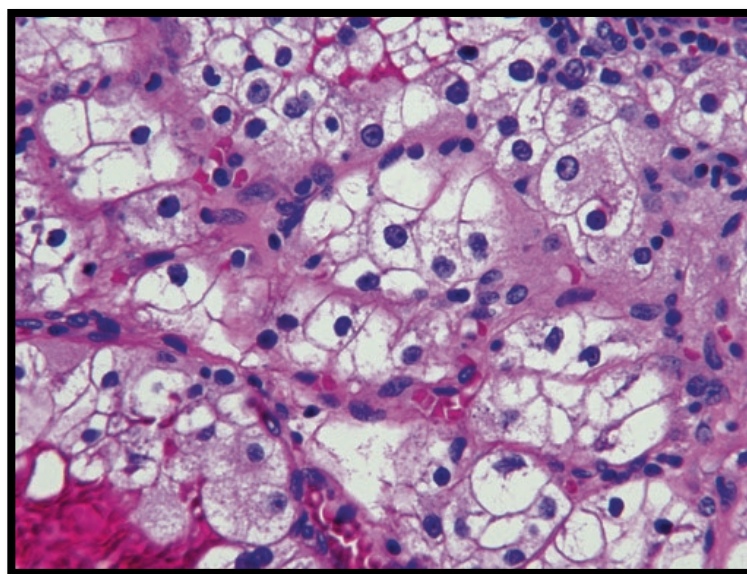


Figura 7: Tinción Hematoxilina-Eosina de CCRcc (16).

El diagnóstico diferencial con otros tumores es difícil porque a veces el CCRcc no muestra una gran preponderancia de células claras, y en otras ocasiones otros tumores, renales y no renales también se manifiestan con células claras; motivo por el que los anatomopatólogos tienen que recurrir a los estudios inmunohistoquímicos (8).

Los CCRcc reaccionan frecuentemente con anticuerpos contra antígenos de las células en cepillo, como las citoqueratinas de bajo peso molecular CK8, CK18, CK19, AE1, CAM 5.2 y vimentina. Las citoqueratinas de alto peso molecular, incluyendo CK14 y 3 β E12 rara vez se detectan (16).

La mayoría de los CCRcc reaccionan positivamente para el marcador CD10 y antígenos de membrana epitelial. MUC1 y MUC3 también se expresan de forma consistente (16).

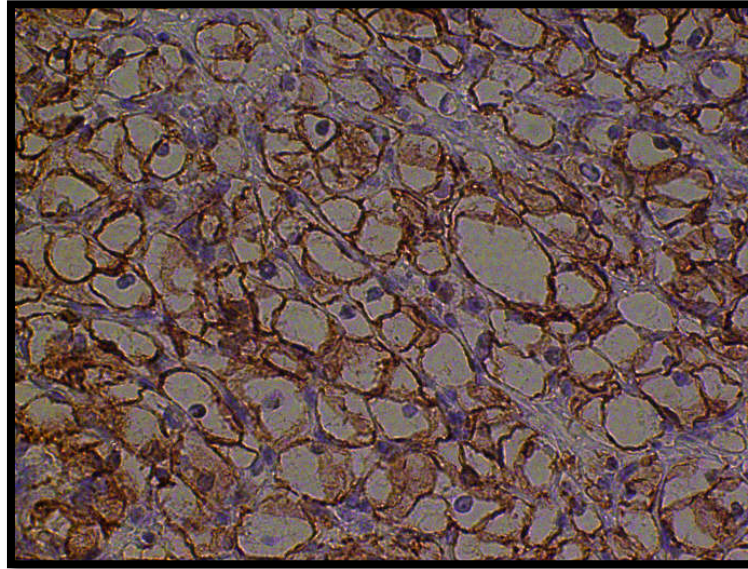


Figura 8: Tinción inmunohistoquímica de CCRcc (16).

El CCRcc puede metastatizar en cualquier parte del organismo incluso años después del diagnóstico inicial (8).

1.3.2 Carcinoma de Células Renales Papilar.

Es el segundo CCR en frecuencia después del CCRcc, representa el 20% de los CCR (8). Deriva de la nefrona proximal (8).

Macroscópicamente el CCRp está bien circunscrito, con áreas hemorrágicas y necróticas, con frecuencia es multifocal (8). Presenta una pseudocápsula amarilla o marrón y es de textura suave al corte (1).



Figura 9: Pieza macroscópica de CCRp, apreciando la multifocalidad de este (16).



Figura 10: Corte transversal de CCRp (16).

En las pruebas de imagen con TAC se evidencian con un área central hipodensa con un margen periférico de realce (1).

Se observa con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal terminal y en enfermedad renal quística adquirida. (8).

Los cambios genéticos característicos de este tumor son las trisomías 7 y 17 y la pérdida del cromosoma Y.

Tradicionalmente ha sido dividido en dos subtipos que tienen comportamiento clínico y biológico diferente (1).

- CCRp tipo 1: Asociado con mutaciones en la línea germinal de MET. Más frecuentes las alteraciones en 17q (8).
- CCRp tipo 2: Asociado con la activación de la vía NRF2-ARE. Se han observado mutaciones del gen FH (8).

La característica definitoria de este tumor es la organización de sus células epiteliales en torno a ejes capilares formando túbulos y papilas (7).

Las células basófilas o eosinófilas es lo que diferencia los subtipos de CCRp:

- CCRp tipo 1 (células basófilas): células cuboidales pequeñas basófilas, con escaso citoplasma, que cubren papilas delgadas con una sola línea de núcleos uniformes y pequeños nucléolos. Expresan CK7, queratinas AE1/AE3, AMACR, antígeno CCR (8).
- CCRp tipo 2 (células eosinófilas). Papilas cubiertas por grandes células eosinofílicas, con núcleos pleomórficos y nucléolos prominentes. Patrón inmunohistoquímico variable, con frecuencia expresan CK20 y E-cadherina (7).

Ambos subtipos pueden presentar una diferenciación sarcomatoide (5%) (7).

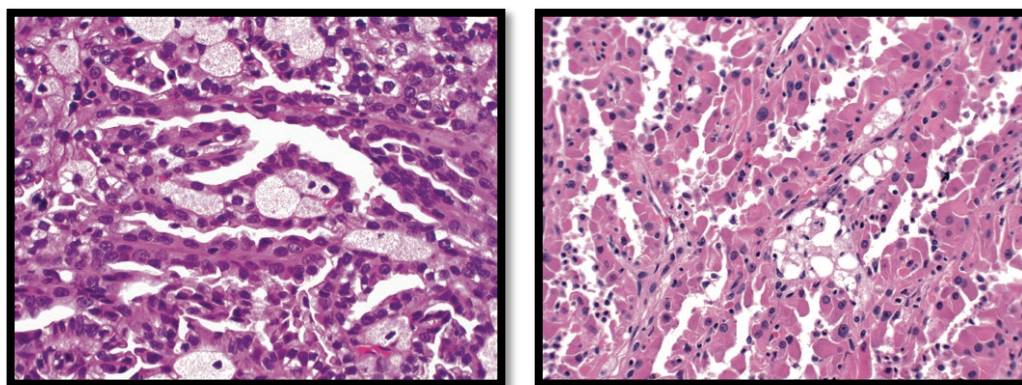


Figura 11: Izq.: CCR papilar tipo 1. Dcha.: CCR papilar tipo 2. (16).

El CCRp tipo 1 es más frecuente y tiene mejor pronóstico que el tipo 2. El crecimiento exofítico y cambios necróticos son típicos del tipo 1 (1). El tipo 2 presenta más propensión al desarrollo de metástasis (8).

Comparado con el CCRcc, el CCRp tiene una mayor tasa de afectación órgano-confinada (pT1-T2N0MO), y mayor tasa de SCE (Supervivencia Cáncer Específica) a 5 años (1); sin embargo al ser la variante tipo 2 más agresiva, hace que no haya diferencias de supervivencia, cuando se ajusta por estadio TNM y grado (8).

1.3.3 Carcinoma de Células Renales Cromóforo.

Es menos frecuente que los anteriores, se presenta entre el 3-5% de los casos. Deriva de la porción cortical de los conductos colectores (6). A nivel macroscópico es de coloración pálida, homogéneo y de consistencia dura. Se presenta como una masa bien consolidada y con cápsula (1).



Figura 12: Corte longitudinal de CCRcr (16).

Se caracterizan por células de citoplasma granular pálido o eosinófilo con crecimiento en láminas y por carecer de áreas de necrosis o hemorragia (7).

Las células conforman nidos o túbulos, los núcleos son excéntricos con pleomorfismo, hipercromasia, cromatina granular gruesa y membranas nucleares irregulares (8). Son frecuentes las células binucleadas y multinucleadas. El citoplasma es transparente, con un patrón reticular fino que les confiere aspecto de células vegetales, con un halo perinuclear característico (8). La característica celular más representativa es la presencia de vesículas intracitoplasmáticas de 150-300 nm que se tiñen con hierro coloidal (Tinción de Hale) (8).

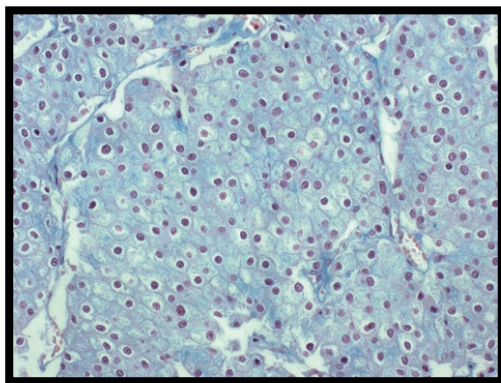


Figura 13: CCRer tinción de Allen (16).

Existen 2 variantes citomorfológicas:

- ❖ *Forma clásica*: células voluminosas poligonales con citoplasma transparente reticular, más denso en la periferia. La membrana celular es delgada y eosinofílica. Son poligonales. Núcleos redondos centrales. Contiene numerosas vesículas citoplásmicas con escasas mitocondrias. Ultraestructuralmente se aprecia el citoplasma plagado de estas vesículas, redondeadas, contienen glucógeno y mucopolisacáridos. Los orgánulos quedan comprimidos hacia la periferia. Las vesículas forman invaginaciones en su superficie (8).

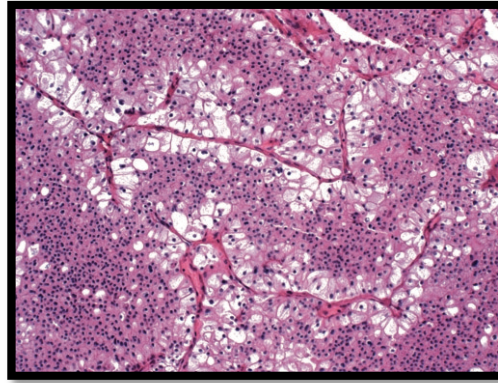


Figura 14: CCRcr forma clásica (16).

- ❖ *Forma eosinofílica*: formado por células más pequeñas, con citoplasma granular eosinofílico debido a las numerosas mitocondrias que contiene. El núcleo es central irregular rodeado por un halo. Tiene escasas vesículas. Ultraestructuralmente las mitocondrias presentan evaginación de su membrana externa y crestas lamelares con inclusiones amorfas en su interior (8).

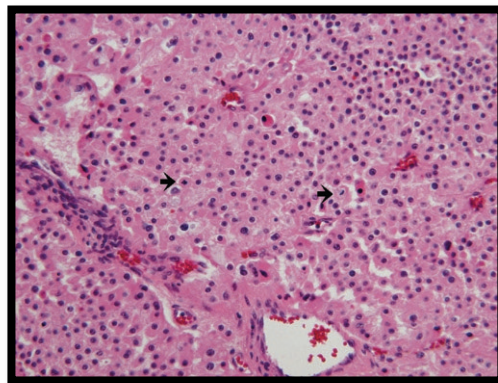


Figura 15: CCRcr forma eosinofílica (16).

No puede ser clasificado según la clasificación de Fuhrman por su innata atipia nuclear. Se han propuesto sistemas de clasificación específicos para este subtipo pero que aún no han sido validados (1).

Genéticamente se caracteriza por la pérdida de los cromosomas Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 y ocasionalmente 21 (1). Algunos estudios han reportado la presencia de mutaciones de TP53 y la expresión descontrolada de c-Kit-oncogenes (6). La citometría de flujo revela DNA

hipodiploide en la mayoría de los casos (8). Hay una incidencia aumentada de mutaciones de p53 (8).

La mayoría de los CCRcr expresan CAII, CAV1, KRT7/CK7, EPCAM, EMA/MUC1, MAL2, CD9, paxilina, SHP2, citoquinas AE1/AE3, CD117. Con negatividad para CD10/MME, CCND1, PAX2, S100A1, CAIX, AMACR, vimentina (8). Recientemente se está estudiando el CD28/KAI1 Cuando expresan CD9 (proteína 1 relacionada con la motilidad) se asocian a mejor pronóstico (8).

El pronóstico es relativamente bueno, con alta tasa de SLE a 5 años y SCE a 10 años (1). Aquellos que presentan diferenciación sarcomatoide tienen peor pronóstico (6).

El principal diagnóstico diferencial hay que hacerlo con el oncocitoma (8).

1.3.4 Otros tumores renales.

El resto de tumores renales comprenden entre el 10-15% del total (1).

1.3.4.1 Carcinoma renal de los túbulos colectores o conductos de Bellini.

Su frecuencia es menos del 1% de los CCR (7), se deriva como indica su nombre de los conductos colectores de la médula renal. La mayoría de los casos reportados son pacientes jóvenes de la tercera, cuarta o quinta década de la vida (6), predomina en varones (8). Fue descrito por primera vez en 1949 (8).

Al corte presenta una superficie gris de firme consistencia, típicamente con zonas de necrosis (8). Microscópicamente consiste en una mezcla de células tubulares dilatadas y estructuras papilares, alineadas de forma que dan una estructura como de "empedrado" (6). Las células exhiben alto grado de pleomorfismo y atipia nuclear con abundantes mitosis (8).

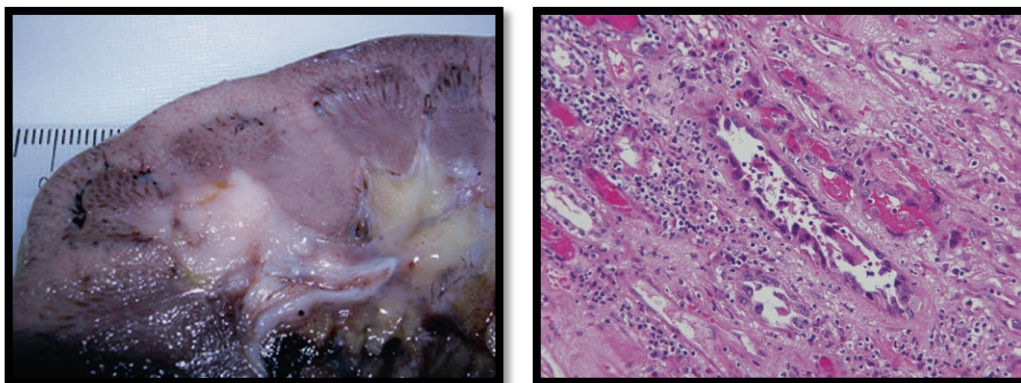


Figura 16: Izq.: Corte longitudinal de CCR de túbulo colector. Dcha.: Imagen microscópica de CCR de túbulo colector (16).

Inmunohistoquímicamente se marcan con mucina ácida y neutra (8). Presentan afinidad por la lectina *Ulex europaeus* aglutinina 1 y expresan queratinas de alto peso molecular (34 β E12), lo que sugieren que se originan de los túbulo colector (8). También expresan p63, uroplaquina III, PAX2, PAX8. Negatividad para: CD10, antígeno RCC, y AMACR (8).

Las alteraciones genéticas relacionadas con dicho tumor han sido la pérdida de los cromosomas 1, 6, 8, 11, 18, 21 e Y. (7).

Tienen mal pronóstico, la mayoría de los pacientes debutan con sintomatología y hasta el 50% tiene metástasis en el momento del diagnóstico (6). Habitualmente tienen una tendencia a presentar un patrón sarcomatoide (7).

El diagnóstico diferencial se realiza con el CCRp, Carcinoma renal medular, metástasis de adenocarcinoma, y con el Carcinoma de células transicionales de tracto urinario superior (8).

La mayoría de los casos de CCR de túbulo colector son de alto grado, estadio avanzado y no responden a las terapias convencionales. El hecho de que tengan en común características con el carcinoma de células transicionales, ha hecho que algunos pacientes con estos tumores respondan a quimioterapia basada en cisplatino o gemcitabina (6).

1.3.4.2 Carcinoma renal de células medulares.

Es un subtipo de carcinoma renal que afecta con frecuencia a jóvenes afroamericanos en la tercera década de la vida (8), se relaciona casi exclusivamente con el rasgo de anemia de células falciformes (6). Se genera a nivel del epitelio calicial cercano a la papila renal, y es altamente infiltrante (6). Ocurre en el riñón derecho en el 75% de los casos.

Su lugar de origen en la papila renal y su asociación con la anemia de células falciformes sugiere que el ambiente hipóxico contribuye a la carcinogénesis (6).

Se trata de una masa aislada circunscrita de superficie gris al corte con áreas de necrosis y hemorragia (8). Histológicamente forma cordones, nidos de vacuolas, microquistes, túbulos y áreas similares al tumor del saco vitelino (8). Las células contienen núcleos pleomórficos, nucléolos prominentes, abundantes mitosis (8). Adyacente al tejido renal aparecen los eritrocitos en forma de hoz de la anemia falciforme (8). Ultraestructuralmente las células contienen vesículas intracitoplásmicas de gran tamaño delineadas por microvellosidades, depósitos fibrilares electrodensos y prominentes desmosomas (8).

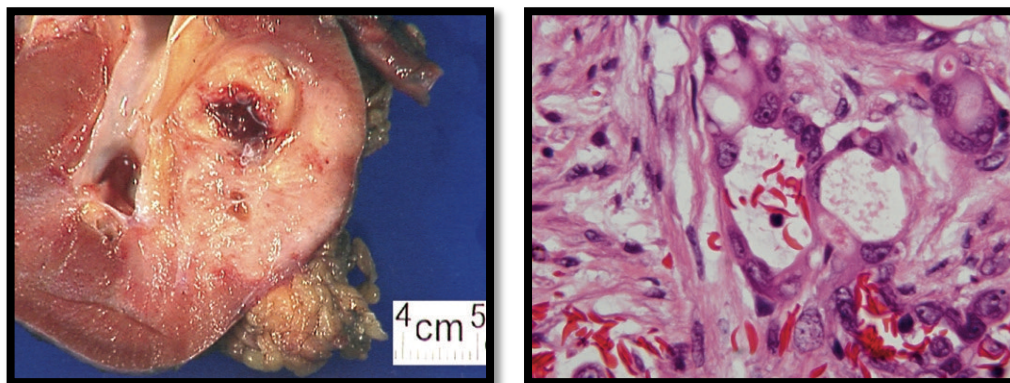


Figura 17: Izq.: Corte longitudinal de CR de células medulares. Dcha.: Imagen microscópica de CR de células medulares con eritrocitos en forma de hoz (16).

Inmunoquímicamente expresan citoqueratinas AE1/AE3, EMA; vimentina, HIF, VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular). Focalmente citoqueratina 7 y Antígeno Carcinoembrionario (CEA) (8).

En muchos casos está localmente avanzado o metastásico en el momento del diagnóstico (6). La mayoría de los pacientes no responden al tratamiento y fallecen en pocos meses por la enfermedad. La media de supervivencia en la serie de Davis et al (1995) (6) formada por 34 pacientes fue de tan sólo 15 semanas.

Este tumor comparte muchas características histológicas con el CCR de túbulo colectores, y algunos lo consideran un subtipo de este.

1.3.4.3 Carcinoma tubular mucinoso de células fusiformes.

Denominado así porque está constituido histológicamente por tres elementos: túbulo, células fusiformes y estroma mucinoso (8). Es de predominio femenino (4:1). Se asocia a nefrolitiasis. Está localizado a nivel cortical (8).

Al corte presenta superficie gris o amarillo pálido con áreas de necrosis (8). La neoplasia forma túbulo alargados, curvilíneos u estirados, separados por estroma mucinoso. Paralelamente a los túbulo se disponen las células fusiformes. El núcleo celular es uniforme de bajo grado. También pueden estar presentes células espumosas, infiltrado linfocítico y cuerpos de psamoma (8).

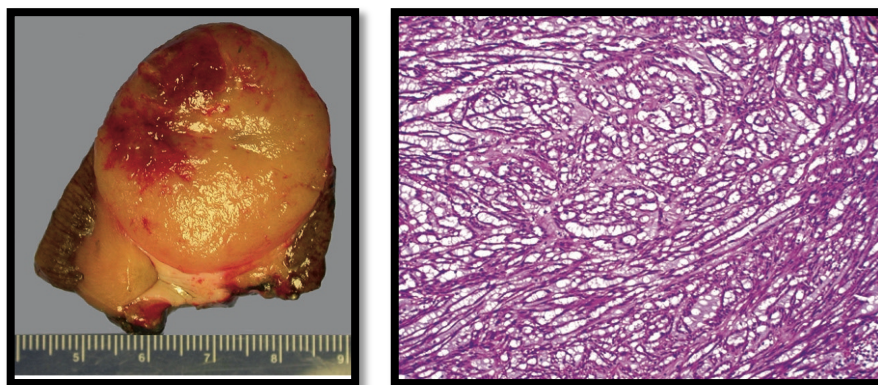


Figura 18: Izq.: Corte longitudinal de CR tubular mucinoso de células fusiformes. Dcha.: Imagen microscópica de CR tubular mucinoso de células fusiformes donde se aprecia el componente mucinoso y las típicas células fusiformes (16).

Expresa citoqueratinas de bajo peso molecular (CAM5.2, citoqueratina 7), y racemasa P504S (lo que sugiere un origen de la nefrona proximal), vimentina, AE1/AE3, AMACR,

antígeno RCC. Es negativo para CD10, CD117, y citoqueratinas de alto peso molecular (CK20, 34BE12) (8).

Existen dos variantes: uno con diferenciación neuroendocrina y otro con cambios sarcomatoides (8). El diagnóstico diferencial se realiza con el CCRp y neoplasias de músculo (8).

1.3.4.4 Carcinoma túbulo-quístico.

Aparece en la 5ª-6ª década de la vida. De predominio masculino (7:1). El tumor está compuesto por elementos quísticos lo que hace que radiológicamente se clasifique como Bosniak III-IV (8).

Suele ser una masa única, de superficie gris esponjosa al corte. Se compone de túbulos y quistes separados por estroma fibroso. Las células de revestimiento son cuboidales y columnares, también hay células con forma de clavo. Los citoplasmas son eosinofílicos o anfifílicos. Tienen núcleos grandes y nucléolos prominentes (8).

Ultraestructuralmente presentan células con microvellosidades que tienen apariencia de borde en cepillo, simulando el TCP, así como células con escasas microvellosidades y citoplasma complejo con interdigitaciones que recuerdan a las células intercaladas de los túbulos colectores (8).

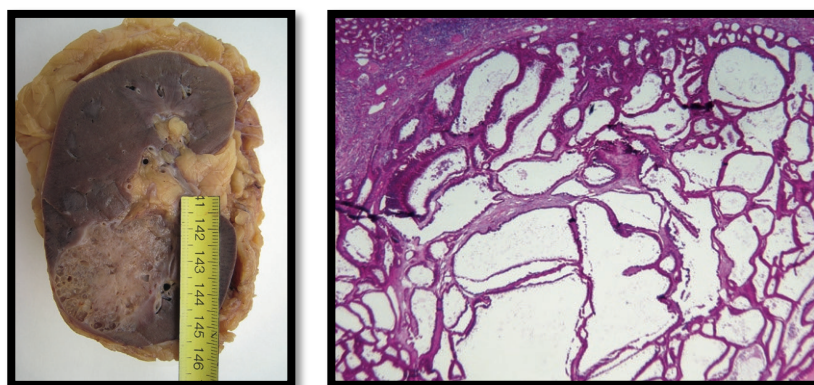


Figura 19: Izq.: Corte longitudinal de carcinoma túbulo-quístico. Dcha.: Imagen microscópica de carcinoma túbulo-quístico, quistes separados por septos (16).

Expresan CK8, CK18, CK19, parvalbúmina, CD10, P504S, y CK7 (8).

1.3.4.5 Carcinoma por translocación de XP11.2

Son tumores infrecuentes que generalmente se desarrollan en niños y adultos jóvenes. Con una edad media de 20 años. De predominio femenino 2,5:1. Asociados a quimioterapia previa (8).

Son tumores que agrupan diferentes translocaciones que afectan al cromosoma Xp11.22 que resultan en la fusión del gen TFE3 con otros genes de los cromosomas 1 y 17 (PRCC-TFE3, PSF-TFE3, ASPL-TFE3), dando lugar a la neoexpresión de la proteína TFE3 (8).

Otro grupo presenta la translocación [t(6;11)(p21;q12)] que participan en la transcripción del factor TFBE, como resultado se expresa la proteína TFBE (8).

La expresión nuclear de TFE3 es específica de los tumores con translocación Xp11.2 y la expresión nuclear de TFEB es específica de los tumores con translocación [t(6;11)(p21;q12)] (8).

Macroscópicamente son de coloración jaspeada con tendencia hacia la extensión extrarenal y afectación ganglionar (8).

Histológicamente pueden presentar un patrón de crecimiento papilar, en nidos, o sólido. Están formados por una mezcla de células de gran tamaño claras y eosinófilas, cuerpos de psamoma y gotas hialinas intracitoplásmicas. El núcleo es generalmente grande con cromatina abierta y nucléolos prominentes. (8).

Ultraestructuralmente muestran grasa y glucógeno intracelular, microvellosidades, uniones celulares similares a las del CCRcc. La mayoría de los tumores que entran en el grupo de la translocación ASPL-TFE3 contienen gránulos intracitoplásmicos y cristales romboidales idénticos a los observados en el sarcoma de partes blandas alveolar (8). Los tumores derivados de la translocación PRCC-TFE3 contienen microtúbulos (8).

Las neoplasias derivadas de la translocación TFEB tienen un patrón de crecimiento bifásico, nidos de células grandes poligonales eosinofílicas entremezcladas con células epiteliales pequeñas centradas en nódulos hialinos (8).

Expresan CD10, antígeno RCC, racemasas AMACR y P504S, cadherina E. Son negativos para CK7. Los tumores TFEB expresan marcadores melanocíticos: HMB45, Melan A (8).

Los tumores Xp11.2 tienen que diferenciarse de otros carcinomas de células renales como el CCRcc y el CCRp (8).

1.3.4.6 Carcinoma renal asociado a enfermedad renal terminal.

Los cambios degenerativos quísticos característicos de los enfermos en situación de insuficiencia renal terminal están relacionados con el CCR en un 4% de los pacientes (1). El riesgo de desarrollar un CCR en estos pacientes es 10 veces superior al de la población general (1).

Comparado con los casos de CCR esporádicos, en estos pacientes los tumores suelen ser multicéntricos, bilaterales, pacientes jóvenes (predominantemente varones) y menos agresivos (1).

Aunque el espectro histológico de estos pacientes es similar al de CCR esporádico, normalmente suelen ser papilares y en segundo lugar de células claras. Se ha descrito un subtipo especial de CCR que aparece sólo en pacientes en enfermedad renal terminal, que cursa con comportamiento indolente, probablemente en relación al diagnóstico precoz durante el seguimiento de este tipo de pacientes (1).

1.3.4.7 Carcinoma sarcomatoide.

La diferenciación sarcomatoide aparece entre el 1-5% de los CCR, más comúnmente asociada con el CCRcc y el CCRcr, pero también ha sido descrito en muchas otras variantes (6).

Actualmente muchos autores creen que las lesiones sarcomatoides representan regiones pobremente diferenciadas de otros subtipos histológicos de CCR más que tumores independientes, es raro encontrar una masa renal puramente sarcomatoide (6). Por estos motivos esta entidad no es reconocida como un subtipo histológico de CCR (6).

Se caracterizan por predominio de células fusiformes, tinción positiva para vimentina, patrón de crecimiento infiltrativo. Cuando expresan SPARC, proteína ácida rica en cisteína implicada en la neovascularización e invasión, se asocian con peor pronóstico (8).

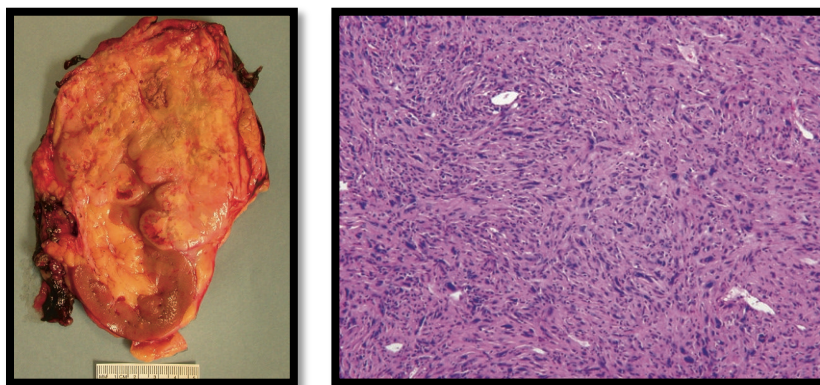


Figura 20: Izq.: Corte longitudinal de tumor con componente sarcomatoide. Dcha.: Imagen microscópica de componente sarcomatoide con células fusiformes (16).

El comportamiento es agresivo con pronóstico desfavorable (8). La mediana de supervivencia es menor a un año en la mayoría de las series (6).

Se debe realizar un tratamiento multimodal cuando aparece esta histopatología, siempre y cuando el Performance Status (PS) del paciente lo permita, ya que sólo la cirugía no es suficiente, se deben añadir inmunoterapia basada en IL-2, quimioterapia o terapias moleculares dirigidas (6).

1.3.5. Tumores renales benignos.

Las neoplasias renales benignas constituyen un grupo grande y heterogéneo de lesiones renales que aparecen en el riñón. Incluyen quistes renales simples, quistes renales complejos, adenomas corticales, adenomas metanefríticos, angiomiolipomas, oncocitomas, nefromas quísticos, tumores mixtos epiteliales/estromales, leiomiomas, etc. (17).

El manejo de estas lesiones varía desde no tratarlas como lo quistes renales simples, a la embolización para los AML grandes, o incluso resección quirúrgica cuando ofrecen diagnóstico diferencial con CCR (17).

Con el aumento de las técnicas diagnósticas y terapéuticas de los últimos años hay un abanico de posibilidades de diagnóstico y tratamiento de las masas renales.

Hay ciertas características clínicas que orientan hacia la benignidad de una masa renal, como: pequeño tamaño, sexo femenino, edad avanzad, etc. (17). Es el urólogo el que decide cuáles tratar y cuáles no, sin embargo todas las masas renales hay que diagnosticarlas, y al menos que tenga claras características de benignidad, el tratamiento es quirúrgico (17).

En los últimos años ha adquirido un papel muy importante la biopsia renal para el manejo de las masas renales de características inciertas. La biopsia percutánea de tumor renal puede revelar la histología de masas renales radiológicamente indeterminadas, para pacientes que son candidatos a vigilancia activa de masas pequeñas, para obtener histología antes de los tratamientos ablativos y para seleccionar la estrategia de tratamiento médico y quirúrgico más adecuada en el contexto de enfermedad metastásica (1).

1.3.5.1 Oncocitoma.

El oncocitoma renal es el tumor benigno más frecuente, aparece como una masa renal que impresiona de un CCR hasta la extirpación quirúrgica, lo que representa uno de los retos más importantes en el diagnóstico preoperatorio para el urólogo. Representa del 3 al 7% de los tumores renales (17).

Varios estudios de genotipificación han confirmado que es una histología benigna con una célula de origen y anomalías genéticas distintas del CCR (17). Sin embargo se han notificado casos de enfermedad metastásica, aunque raros, pueden representar degeneración maligna o pseudometástasis (17).

Estos tumores son de color marrónáceo al corte, homogéneos y bien circunscritos con una pseudocápsula y típicamente con una cicatriz estelar central (17). Microscópicamente las células son redondas o poligonales y dispuestas en un patrón de crecimiento anidado (17). Las células son uniformes y altamente eosinofílicas, debido a la abundancia de mitocondrias (17). Hasta en un tercio de los casos se puede observar hemorragia, extensión a la grasa perinefrítica, atipia celular, nucleolos prominentes y pleomorfismo, pero el comportamiento clínico en estos casos sigue teniendo un curso benigno (17).

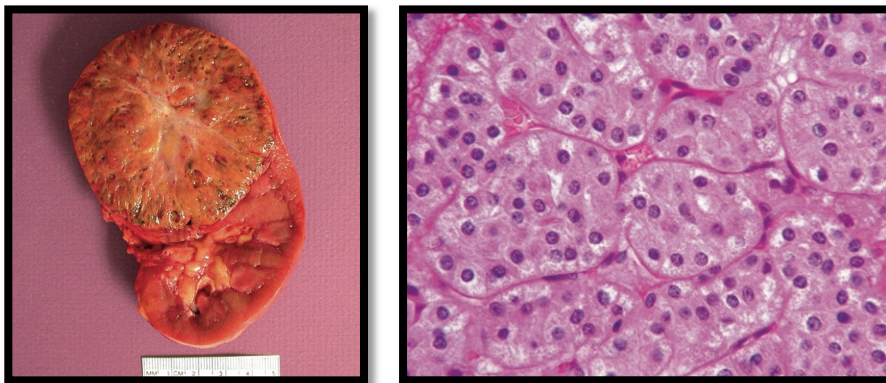


Figura 21: Izq.: Corte longitudinal de oncocitoma, se aprecia la cicatriz estelar central. Dcha.: Imagen microscópica de oncocitoma con células poligonales y citoplasma eosinofílico (16).

La anomalía genética más común es la pérdida del cromosoma 1p (17). Las anomalías cromosómicas típicamente observadas en el CCR no se observan en los oncocitomas renales, lo que los diferencia del CCR (17). Sin embargo, histológicamente, el mayor dilema surge con la diferenciación del oncocitoma con el CCRcc y el CCRcr, los cuales tienen las características eosinofílicas del oncocitoma (17). La tinción con hierro coloidal de Hale es el marcador diferenciador clásico del oncocitoma, pero puede tener tinción inespecífica y ser difícil de interpretar (17).

La expresión de citoqueratina 7 se observa en el 66% de los CCRcr y sólo el 5% de los oncocitomas, y la parvalbúmina se expresa en el 100% de los CCRcr y el 47% de oncocitomas (17). *Liu y col.* recomendaron en 2007 un método para distinguir entre CCRcc, CCRcr y oncocitoma, consistente en una combinación de tres marcadores: vimentina, GST α y molécula de adhesión de células epiteliales, alcanzando una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100% (17).

El mayor dilema clínico sigue siendo la incapacidad de diferenciar entre oncocitoma renal y CCR en pruebas clínicas o radiológicas (17). Ambos tienen una edad similar en la presentación, predominan en el sexo masculino, y son de tamaño parecido en la presentación. En la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), los oncocitomas pueden tener patrones de señal T1 y T2 distintos que pueden ser sugestivos, pero no son hallazgos definitivos (17). Para las lesiones sometidas a vigilancia activa, las tasas de crecimiento del CCR y oncocitoma son similares, por lo que la cinética de crecimiento tampoco ayuda a diferenciar estos tumores (17). En estos casos cobra importancia el papel de la biopsia renal para el manejo de estas masas renales con características radiológicas indeterminadas.

Entre el 4 al 13% de los casos, los tumores son multicéntricos, bilaterales o tienen una presentación metacrónica (17). Inicialmente se describió la oncocitosis renal familiar en cinco familias en las que se presentó a una edad temprana como oncocitomas multicéntricos, bilaterales y recurrentes (17). También pueden ocurrir formas no familiares de oncocitomas multifocales bilaterales similares a la oncocitosis renal familiar.

Cuando hay tumores múltiples, se debe considerar la posibilidad de que el CCR coexista con el oncocitoma, que en algunas series se ha demostrado que ocurre hasta en el 32% (17).

Las opciones de tratamiento para un oncocitoma conocido van desde la observación, la ablación térmica, la nefrectomía parcial (NP) laparoscópica o abierta, e incluso la nefrectomía radical dependiendo del escenario clínico y la incertidumbre con respecto al diagnóstico (17). Si el oncocitoma es altamente sospechoso y la cirugía es indicada, se prefiere una cirugía de preservación renal, dada la naturaleza benigna de estas lesiones y la muy baja probabilidad de recidiva (17). En la mayoría de los casos, las opciones de

tratamiento son la observación, especialmente en pacientes de mayor edad, y la resección quirúrgica se reserva para el paciente más joven y sano (17).

1.3.5.2 Angiomiolipoma.

El AML es un tumor mesenquimal benigno, que puede aparecer de forma esporádica o asociado a esclerosis tuberosa. La prevalencia en la población general es de 0.44% siendo 4 veces más frecuente en mujeres (1). Se encuentra en el 1% de los tumores extirpados quirúrgicamente (1).

Se puede diagnosticar por ecografía, RMN, o por TAC; caracterizándose por la presencia de tejido adiposo (1). La biopsia es poco útil, se puede confundir en pacientes con esclerosis tuberosa con los ganglios linfáticos, pero en el caso de los AML, no son metastásicos y se localizan a nivel central (1).

Los AML pertenecen a una familia de los llamados PEComas (*Perivascular Epithelioid Cell tumours.*), caracterizados por la proliferación de células epiteloides perivasculares. Algunos PEComas pueden comportarse agresivamente e incluso pueden producir metástasis a distancia (1). Los AML pueden surgir debido a un crecimiento angiotrópico que se extiende de la vena renal o de la vena cava inferior (1). Los AML con afectación linfática y trombo en cava son benignos, sin embargo aquellos que tienen componente epitelioide pueden ser potencialmente malignos (1).

Los AML tienen una lenta tasa de crecimiento y mínima morbilidad. Las principales complicaciones son el sangrado retroperitoneal, o el sangrado hacia el sistema colector, que puede ser de alto riesgo (1). La tendencia al sangrado de los AML es por su componente angiogénico, que hace que tengan vasos aberrantes irregulares y tortuosos, el riesgo de sangrado depende del tamaño del tumor, del grado de componente angiogénico y de la presencia de esclerosis tuberosa (1). Las indicaciones de intervención quirúrgica son si presentan dolor, sangrado, o sospecha de malignidad (1).

El tratamiento de los AML es la vigilancia activa, en caso de tumores mayores de 4 cm o sintomáticos se opta por la embolización arterial selectiva que produce una devascularización del AML y reduce el volumen, pero tiene un papel limitado a largo plazo,

en casos que esté indicado la intervención quirúrgica se realiza una NP. Otras opciones terapéuticas son la ablación por radiofrecuencia (RFA) y el tratamiento con Everolimus (inhibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*)) (1).

1.3.5.3 Quiste renal.

De la misma manera que se llegó a descubrir la biología molecular del CCR a través del estudio de síndromes genéticos familiares como la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la base molecular para la formación de quistes ha sido elucidada a través del análisis genético de quistes renales familiares, como los de la enfermedad renal poliquística del adulto (ADPKD: *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*.) (17). A través de estos estudios, los investigadores han identificado que la pérdida de genes específicos, como poliquistina 1 y 2 (PKD1 y PKD2) conducen a la formación de quistes en pacientes con ADPKD.



Figura 22: ADPKD. Corte superficie renal con numerosos quistes (16).

Queda por demostrar si estos cambios genéticos son comunes a la formación esporádica de los quistes simples, pero muchos de los cambios fenotípicos y genéticos observados en los riñones de pacientes con enfermedad renal poliquística se han identificado en la enfermedad esporádica quística (17). En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de quistes, el grupo de Terada et al, en el año 2004 identificaron que el aumento de

la edad, el sexo masculino, la presencia de HTA y la presencia de insuficiencia renal se asocian con el desarrollo de quistes renales esporádicos (17). Los quistes renales siguen siendo las lesiones renales benignas más comunes, representando más del 70% de las masas renales asintomáticas. Pueden ser solitarias o múltiples y unilaterales o bilaterales (17).

Además de la enfermedad esporádica quística del riñón y los quistes que se producen en síndromes familiares como la ADPKD y la enfermedad poliquística autosómica recesiva (ARPKR: *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease*), también se sabe que los quistes ocurren en asociación con la enfermedad renal terminal en pacientes en diálisis (17).

Las lesiones quísticas renales se pueden identificar a través de una variedad de técnicas diagnósticas, incluyendo la ecografía, TAC, y la RMN.

En la ecografía, los quistes renales simples tienen una pared lisa, están rellenos de líquido, no presentan ecos internos, y se evidencia la pared posterior (17). La presencia de ecos internos, calcificaciones o nodularidad en la pared, o septos internos en la ecografía sugieren un quiste más complejo que necesitaría un estudio más detallado con administración de contraste (17).

El sistema de clasificación Bosniak de las masas renales quísticas es el método más útil y ampliamente empleado para caracterizar las lesiones quísticas renales y para evaluar la probabilidad de malignidad (17). Este sistema de clasificación clasifica los quistes renales en cinco categorías, basadas en las características de las imágenes del TAC, para predecir el riesgo de malignidad. Este sistema también aboga por el tratamiento de cada categoría (1).

<i>Categoría Bosniak</i>	<i>Características</i>	<i>Tratamiento</i>
I	Quiste benigno simple con una pared delgada, sin septos, calcificaciones o componentes sólidos. Tiene la misma densidad que el agua y no aumenta con la administración intravenosa de un medio de contraste	No requiere terapia o seguimiento
II	Quiste benigno que puede contener algunos septos delgados o pequeñas calcificaciones en la pared o en los septos. Son lesiones de alta atenuación, uniforme, de <3cm de tamaño. No se realzan con la administración de contraste intravenoso.	No requiere terapia o seguimiento
IIF	Estos quistes pueden contener más septos finos, con espesamiento mínimo de los septos o paredes. El quiste puede contener calcificaciones que pueden ser nodulares y gruesas, sin realce de contraste. Esta categoría también incluye las lesiones renales intrarrenales, no reforzantes ≥ 3 cm.	Repetición de las imágenes para evaluar la estabilidad del tamaño y las características radiográficas. Seguimiento hasta cinco años.
III	Estas son masas quísticas indeterminadas con paredes irregulares, lisas o gruesas y con septos con realce.	Cirugía o vigilancia activa.
IV	Claramente maligno que contiene todos los criterios de la categoría III pero también tienen componentes de tejidos blandos que realzan.	Cirugía.

Tabla 3: Clasificación Bosniak de los quistes renales.

Según este sistema de clasificación los quistes Bosniak I, II y IIF representan lesiones benignas, por lo que no se requiere terapia o simplemente vigilancia como es el caso de lesiones clase IIF (17). Debido al riesgo de malignidad asociado con las lesiones de clase III y IV de Bosniak, se recomienda el tratamiento (17). La terapia definitiva sería la extirpación quirúrgica, aunque se han descrito terapias ablativas como la crioterapia o la ablación por radiofrecuencia de masas quísticas (17).

La mayoría de los quistes simples o mínimamente complejos no requieren más seguimiento o terapia una vez diagnosticados; raramente pueden crecer hasta un tamaño tan grande que pueda causar dolor u otra sintomatología como la HTA (17).

Los síntomas de los quistes renales pueden ocurrir como consecuencia de una hemorragia dentro del quiste o de una ruptura espontánea / traumática del quiste (17). Se han descrito diversas intervenciones terapéuticas para lesiones quísticas sintomáticas benignas del riñón, como la aspiración, resección quirúrgica, decorticaciones, así como la escleroterapia

con una variedad de diferentes sustancias (17). Aunque ninguno de estos enfoques parece ser mejor que los otros descritos, se observa que con la aspiración y escleroterapia hay una mayor incidencia de recurrencia de quistes (17).

Dada su proximidad a las estructuras vitales del riñón, incluidos los vasos renales y el sistema colector, se recomiendan los abordajes laparoscópicos en lugar de los percutáneos, por tener mayor margen de seguridad y eficacia (17).

1.3.5.4 Adenoma renal cortical.

La designación y el manejo de los adenomas corticales renales presuntamente benignos siguen siendo objeto de controversia en la literatura urológica (17). Estas lesiones son pequeñas lesiones renales corticales sólidas que se cree que tienen un curso benigno (17).

Histológicamente, son lesiones pequeñas, bien circunscritas, caracterizadas por células basófilas o eosinofílicas uniformes con características nucleares y celulares benignas, que tienen un crecimiento tubulopapilar o puramente papilar. La incidencia de adenomas renales corticales aumenta con la edad y el sexo masculino; estos tumores también se han asociado con la enfermedad quística renal adquirida que da como resultado una insuficiencia renal terminal (17).

La incidencia de adenomas renales en la serie de autopsias oscila entre el 7% y el 23%, aunque el diagnóstico patológico antemortem del adenoma renal cortical es mucho menos frecuente, debido en parte a que no existen criterios histopatológicos, ultraestructurales o inmunohistoquímicos fiables (17). En un estudio más reciente de Wang Et al, se sugirió que estas lesiones pueden estar relacionadas con el desarrollo de CCRp y podrían comportarse como un precursor premaligno, se examinaron 542 piezas de nefrectomía obtenidos a lo largo de 8 años, el 7% de éstos demostró evidencia de adenoma renal cortical, y de éstos el 47% se asoció con un CCRp concomitante (17). Los adenomas renales corticales que surgieron en el escenario de CCRp tendieron a ser múltiples (61%) (17). El 82% de los adenomas encontrados en el estudio tenían un perfil de tinción inmunohistoquímica similar al CCRp (17).

La mayoría permanecen asintomáticos, son indetectables radiográficamente por su pequeño tamaño (<1 cm) y no requieren tratamiento. El manejo es controvertido, muchos autores creen que toda masa derivada del epitelio renal sólido es potencialmente maligna y por lo tanto deben someterse a un tratamiento (17).

1.3.5.5 Adenoma metanéfrico.

El adenoma metanéfrico es un tumor renal, con curso clínico benigno, de predominio en el sexo femenino, su máxima incidencia está en la 5ª década de la vida. Presenta un tamaño medio de 5,5 cm (puede medir hasta 15 cm) (17).

Pueden ser sintomáticos, con presencia de dolor en flanco, hematuria macroscópica o masa palpable. También está descrita la presencia de policitemia e hipercalcemia (17); la policitemia puede verse en el 10% de los pacientes y parece deberse a la producción de eritropoyetina (EPO) y otras citoquinas por el tumor (17).

Radiológicamente pueden presentar calcificaciones periféricas o centrales, y son hipovasculares en el TAC e hiperecoicos en la ecografía (17). En el examen microscópico, estos tumores están formados por células epiteliales muy pequeñas, a menudo muy basófilas, que forman pequeños acinos y ocasionalmente estructuras tubulares o papilares dentro de un estroma predominantemente acelular (17).

Algunos autores han argumentado que el adenoma metanéfrico podría estar histológicamente relacionado con el tumor de Wilms por sus similitudes histológicas (17), muchos de estos tumores muestran evidencia de regresión en forma de cicatrización o calcificación (17). El marcador de tumor de Wilms WT1 se expresa frecuentemente en el adenoma metanéfrico. La expresión de la proteína S-100 es muy alta en el adenoma metanéfrico, y débil en el tumor de Wilms (17).

Dada la rareza de este tumor y la falta de criterios clínicos o radiográficos altamente predictivos, el adenoma metanéfrico sigue siendo primordialmente un diagnóstico patológico (17). Si los hallazgos radiográficos generan un alto índice de sospecha, la biopsia percutánea con aspiración con aguja fina puede ser útil para establecer un diagnóstico; sin embargo la

mayoría de los pacientes necesitarán escisión quirúrgica debido a la posibilidad de malignización (17).

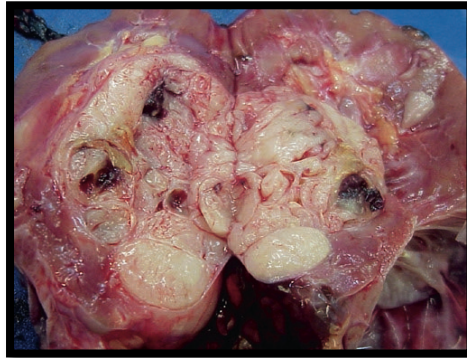


Figura 23: Adenoma metanéfrico (16).

1.3.5.6 Leiomiomas.

Los leiomiomas son tumores benignos raros que pueden surgir de las células del músculo liso en cualquier parte del tracto genitourinario. En el riñón estos tumores se presentan más comúnmente a partir de la cápsula renal, pero también se han descrito a nivel de la pelvis renal y vena renal (17).

Los leiomiomas se encuentran en las autopsias con una frecuencia del 4,2% al 5,2%, pero sólo una minoría se descubre clínicamente, lo que representa aproximadamente el 1,5% de todos los tumores renales benignos (17). La gran mayoría de los leiomiomas se diagnostican de manera incidental. Se presentan como una pequeña masa exofítica renal con o sin aumento de realce, pero no es posible la diferenciación radiológica concluyente con el CCR. (17). Las tinciones inmunohistoquímicas confirman la naturaleza del músculo liso del tumor con fuerte tinción positiva difusa para los marcadores de músculo liso, desmina y caldesmón (17). El tratamiento de las lesiones grandes es la nefrectomía radical, sin embargo se debe plantear una cirugía conservadora de las lesiones pequeñas periféricas (17).

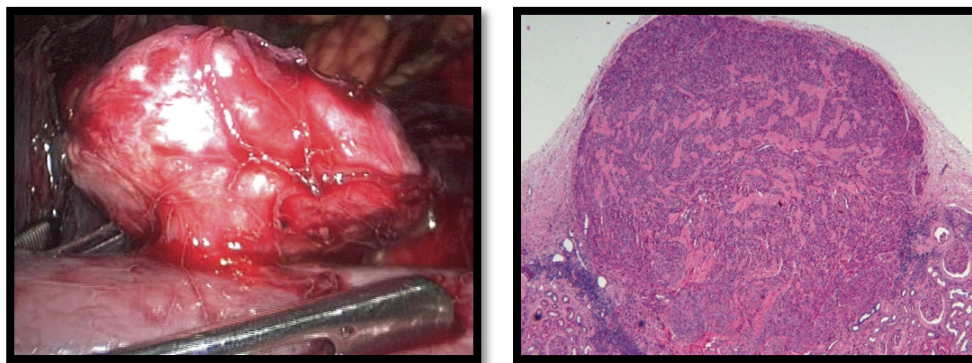


Figura 24: Izq.: Pieza de leiomioma. Decha.: Imagen microscópica de leiomioma (16).

1.4 DIAGNÓSTICO.

El CCR se caracteriza (debido a su localización retroperitoneal (6)) por permanecer asintomático hasta las etapas tardías de la enfermedad (1). Más del 50% de los CCR se detectan como hallazgo casual en pruebas de imagen realizadas por sospecha de otras patologías (1,2). La tríada clásica de dolor en el flanco, hematuria, y masa abdominal palpable es rara (6-10%), y se correlaciona con una histología agresiva y enfermedad avanzada (1). Otros indicadores de enfermedad avanzada son los síntomas constitucionales, como la pérdida de peso, fatiga, varicocele derecho, náuseas, fiebre y sudores nocturnos (6).

Los síntomas asociados con CCR pueden ser por crecimiento local del tumor, hemorragia tumoral, síndromes paraneoplásicos, o enfermedad metastásica, como dolor óseo o tos persistente (6); por lo que clásicamente se denominaba al CCR como el “tumor del internista” (8).

La hematuria es el síntoma más frecuente, ocurre en el 40-60% de los casos. El dolor en el flanco se puede observar en hasta el 40% de los pacientes, está causado tanto por sangrado como por invasión de los tejidos contiguos. La masa palpable aparece en un tercio de los casos (8).

Los síndromes paraneoplásicos aparecen en aproximadamente el 30% de los pacientes con CCR sintomáticos (1), se producen por el incremento en los niveles de citoquinas, en particular la interleucina-6 (IL-6) y por la producción de sustancias biológicamente activas como hormonas (*paratiroides like* (PTHrP), gonadotropinas, renina, EPO, glucagón, β HCG, insulina, adrenocorticotropina like (8)).

Los síntomas característicos de los síndromes paraneoplásicos son los reflejados en la tabla 4.

Síndrome	Porcentaje
Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) elevada.	55,6%
HTA.	37,5%
Anemia.	36,3%
Caquexia, pérdida de peso.	34,5%
Pirexia.	17,2%
Alteración de la función hepática (Síndrome de Stauffer)	14,4%
Hipercalcemia.	4,9%
Policitemia.	3,5%
Neuromiopatía.	3,2%
Amiloidosis.	2,0%

Tabla 4: Síndromes paraneoplásicos asociados al CCR (6).

La hipercalcemia aparece debido a la producción de PTHLH, cursa con náuseas, anorexia, fatiga, estreñimiento, disminución de los reflejos tendinosos (8). La policitemia surge por producción elevada de EPO, en respuesta a la hipoxia inducida por el crecimiento tumoral (8). La aparición de HTA en los pacientes con CCR se debe a varios factores: producción de renina por el tumor, a la compresión de la arteria renal por el crecimiento tumoral o a la aparición de una fístula arteriovenosa (8). La disfunción hepática no metastásica o Síndrome de Stauffer cursa con elevación de la Fosfatasa Alcalina (FA), tiempo alargado de protrombina, aumento de α -globulinas, hipoalbuminemia, aumento de bilirrubina sérica, aumento de transaminasas. Este síndrome se resuelve en el 60-70% de los casos con la nefrectomía (8).

La evaluación diagnóstica según las Guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (18) comprende:

- Exploración física completa.
- Hemograma, bioquímica y estudio de coagulación.
- Técnicas de imagen: TAC abdomino-pélvico con contraste, radiografía (Rx) de tórax, RMN (si se sospecha invasión de la vena cava).

Para las masas renales centrales colindantes o que invaden el sistema colector, la citología urinaria y la evaluación endoscópica se deben considerar con el fin de excluir un carcinoma urotelial de tracto urinario superior (1).

1.4.1 Exploración física.

La exploración física tiene un papel limitado en el diagnóstico del CCR. Sin embargo, los siguientes hallazgos debe orientar a realizar exámenes radiológicos (1):

- Masa abdominal palpable.
- Adenopatía cervical palpable.
- Varicocele derecho no reducible y/o edema de extremidades inferiores (lo que sugiere afectación venosa).

La exploración física también puede ayudar a revelar hallazgos sugerente de enfermedad familiar, tales como las lesiones dermatológicas (19).

1.4.2 Estudios de laboratorio.

No hay biomarcadores o pruebas de laboratorio de rutina utilizados para el diagnóstico de CCR (19), las pruebas de laboratorio a realizar son: Hemograma, bioquímica y estudio de coagulación, deben incluir son: Creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular (GFR), hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), estudio de la función

hepática, FA, lactato deshidrogenasa (LDH), calcio corregido, estudio de coagulación que incluya tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada y análisis de orina (1).

1.4.3 Pruebas de imagen.

La mayoría de los tumores renales se diagnostican mediante ecografía abdominal o TAC realizados por otras causas (1).

Los estudios esenciales en el diagnóstico son el TAC abdominopélvico con contraste y la Rx de tórax (18).

Las masas renales se clasifican como sólidas o quísticas en base a los hallazgos de imagen (1). En las masas renales sólidas, el criterio más importante para diferenciar las lesiones malignas es la presencia de realce con la administración de contraste intravenoso (1).

1.4.3.1 Ecografía abdominal.

Se trata de la prueba inicial ideal para aproximarnos en el diagnóstico ante pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad renal, se trata de una prueba rápida en su realización de bajo coste, no invasiva y de fácil acceso (8).

El uso multidisciplinar de la ecografía en la patología abdominal ha permitido la detección temprana de tumores renales y de menor tamaño, además se utiliza de modo intraoperatorio durante la NP / tumorectomía para identificar los pequeños nódulos intraparenquimatosos (8).

La evaluación del riñón se realiza en mejores condiciones mediante un transductor de 2-3 Megahercios (MHz) aunque en pacientes delgados es aconsejable frecuencias más altas (8).

Su principal ventaja es discernir entre el tumor quístico, del tumor sólido que orienta hacia patología maligna (8). El tumor renal puede aparecer como una lesión hiperecoica,

isoeoica, hipoecoica o con ecoestructura mixta. El patrón más frecuente es que sea hipoecoico con respecto al parénquima renal adyacente (8).

Los AML ecográficamente aparecen como una masa hiperecogénica sin bordes hipoecoicos, bien diferenciada del parénquima normal adyacente. La hiperecogenicidad se debe a que el componente mayoritario del AML es la grasa. En el 30% de los carcinomas puede observarse hiperecogenicidad, especialmente en lesiones de pequeño tamaño, por lo que hay que confirmar en estos casos el diagnóstico con TAC o RMN (8).

El eco-doppler en la detección del CCR está todavía en discusión. Se puede utilizar para estudiar la presencia y distribución de los vasos dentro de una masa sólida o diferenciar lesiones pseudotumorales localizadas a nivel del córtex renal (8).

Tissue harmonic imaging (THI): Es una alternativa al ultrasonidos convencional que está disponible en los aparatos de ecografía de última generación. Se obtiene una mejoría en la resolución axial y lateral con una menor reverberación y menores artefactos. Especialmente útil para el estudio de las lesiones quísticas renales (8). También se encuentra disponible la posibilidad de realizar una composición de imágenes a tiempo real (8).

1.4.3.2 TAC abdominal y RMN:

Son las pruebas de imagen más utilizadas para caracterizar las masas renales. Se deben realizar cortes de imagen antes y después de la administración de material de contraste intravenoso para demostrar el realce (1).

En el TAC, se determina la captación de contraste en una unidad de medida denominada Unidades Hounsfield (UH) (1). Un aumento en quince o más UH demuestra realce (1). En general, las masas renales sólidas con realce de 15-20 HU con la administración de contraste intravenoso y que no presentan densidad grasa deben considerarse sospechosas de CCR (19).

El TAC para el estudio de masas renales se realiza en varias fases:

1. Sin contraste: permite la detección de calcificaciones y comparación con las imágenes con contraste. En esta fase el tumor aparece como una lesión sólida, pero no se ve claramente, ya que su densidad es similar a la del parénquima renal. Puede producir un perfil abultado con un valor de atenuación de 20UH o aparecer hipodenso o heterogéneo por la necrosis intratumoral (8).
2. Fase arterial: ocurre a los 15-25 segundos de la inyección de contraste. Sirve para el estudio de la anatomía arterial y poder realizar la reconstrucción angiográfica. Es particularmente útil en los casos en los que se plantea una cirugía conservadora porque muestra claramente la distribución anatómica de los vasos renales y su relación con la neoplasia (8).
3. Fase corticomedular: acontece los 30-60 segundos. El medio de contraste se encuentra en los glomérulos y en los capilares peritubulares, sin alcanzar la luz tubular distal ni el intersticio. Se observa un intenso realce cortical, la médula permanece hipodensa. El CCR aparece hipodenso comparado con el córtex. Da información sobre la vascularización renal y sus posibles lesiones (8).
4. Fase nefrográfica: a los 80-180 segundos de la inyección de contraste. Es la fase de mayor sensibilidad para caracterizar las masas renales. El medio de contraste se encuentra en los túbulos renales y en el espacio intersticial. En esta fase el tumor aparece captando contraste alcanzando más de 20 UH con menor intensidad que el tejido normal, esto se debe a que el CCR está muy bien vascularizado, aunque menos que el parénquima sano. Toda lesión renal que capte contraste por encima de ese valor es sospechosa de malignidad. En las lesiones que captan entre 10 y 20 UH el diagnóstico de certeza es inferior porque esos valores se observan también en quistes complicados o carcinomas quísticos. El oncocitoma en el 60% de los casos aparece en esta fase con una cicatriz central (8).
5. Fase tardía o excretora: a los 3-10 min de la inyección de contraste. Evalúa el sistema colector y los uréteres dando información de la relación del CCR con el sistema excretor. Permite definir la distancia del tumor a los cálices y pelvis renal o valorar si están infiltrados, información es importante de cara a la cirugía conservadora (8).

El TAC y la RMN permiten un diagnóstico de CCR, pero no pueden distinguir entre oncocitoma y AML de los tumores renales malignos (1).

El TAC abdominal proporciona información acerca de (1):

- La función y la morfología del riñón contralateral.
- La extensión primaria del tumor.
- La participación venosa.
- La afectación locorregional de las cadenas linfáticas ganglionares.
- La afectación de las glándulas suprarrenales y otros órganos sólidos.

El AngioTAC con contraste es útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre la vascularización renal (1).

El TAC ofrece información sobre la presencia de ganglios hiliares o retroperitoneales, que cuando son de 2 cm o más suponen una afectación maligna (6). La RMN puede agregar especificidad a la evaluación de los ganglios retroperitoneales distinguiendo estructuras vasculares de las linfáticas (6).

La RMN aporta información adicional sobre la afectación venosa, informa si hay afectación de la vena cava inferior y la presencia de trombos tumorales (1).

La RMN está indicada en pacientes que son alérgicos a medio de contraste por vía intravenosa y en embarazadas sin fallo renal (1). Las nuevas técnicas de RMN como la RMN por difusión ponderada y la RMN de perfusión ponderada se están investigando como técnica para la evaluación de las masas renales (1).

Para el diagnóstico de CCR se requieren imágenes en fase T1 y en fase T2. Los carcinomas son isointensos en fase T1 en el 60% de los casos, e hipointensos en el resto de los casos. En fase T2 son isointensos o hiperintensos (8).

El contraste en la RMN con imágenes dinámicas detecta la vascularización de la masa en las diferentes fases de la perfusión renal. Generalmente es hiperintenso en fases tempranas, disminuyendo la intensidad en la fase nefrográfica (8).

La pseudocápsula puede identificarse en T1 y en T2 como un borde periférico hipointenso que no cambia con la administración de contraste. En lesiones infiltrantes o de gran tamaño la pseudocápsula está ausente o interrumpida, esto es indicativo de procesos más agresivos (8).

En los pacientes con CCR hereditario que precisan muchas pruebas de imagen para el control de su enfermedad, la RMN se puede utilizar como alternativa para evitar la radiación (1).

Los pacientes con enfermedad renal crónica y un GFR menor de 45ml/min/1,73m² deben recibir el contraste con precaución por el peligro de afectar de forma transitoria o permanente al GFR produciendo una nefropatía inducida por contraste. Los agentes de contraste de la RMN basados en gadolinio pueden conducir a fibrosis sistémica nefrogénica (19). En estos casos el TAC sin contraste, la RMN con imágenes ponderadas en difusión y la ecografía con Doppler se pueden utilizar para caracterizar las masas renales en pacientes que no pueden recibir contrastes intravenosos (19).

1.4.3.3 Otras pruebas de imagen.

La Urografía Intravenosa (UIV) se ha utilizado clásicamente para el diagnóstico de los tumores renales (8). Tiene una sensibilidad del 80-85% para masas de más de 3 cm (8). Desde el desarrollo de las otras técnicas de imagen el papel de la UIV en la detección de tumores renales sólidos ha descendido y ha sido sustituida por la ecografía y el Uro-TAC (8).

La arteriografía renal y la cavografía inferior tienen un papel limitado en los pacientes con CCR (1).

La utilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en el CCR queda por determinar. Actualmente, la PET por sí sola no es una herramienta que se utilice de forma estándar para el diagnóstico de CCR o para seguimiento y diagnóstico de recidiva después de la nefrectomía y no se recomienda su uso (1,2,18,19). Podría utilizarse para pacientes con resultados contradictorios en las pruebas de imagen con sospecha de CCR metastásico (6). En estos casos una PET anormal podría indicar una enfermedad metastásica (6).

La ecocardiografía transesofágica también parece ser precisa para establecer la afectación venosa por trombos tumorales pero es una técnica invasiva y no proporciona ventajas sobre la RMN o TAC (6).

Para la evaluación de las metástasis de CCR es necesario una prueba radiológica completa para evaluar el tórax (1). La Rx de tórax se debe realizar, aunque el TAC de tórax es más preciso para el diagnóstico de metástasis pulmonares (18). Hay un consenso de que la mayoría de las metástasis óseas son sintomáticas al momento del diagnóstico, por lo tanto no se necesitan de rutina pruebas de imagen para la valoración ósea (1).

La gammagrafía ósea, y el TAC o RMN cerebral pueden realizarse si hay presencia de signos y síntomas clínicos o de laboratorio específicos (como la elevación de la FA) (1,18).

1.4.4 Biopsia renal.

La biopsia de la masas renales tiene actualmente un papel adyuvante en el diagnóstico y estratificación del riesgo de pacientes con masas renales sospechosas de CCR (19). La biopsia por punción aspiración con aguja fina (PAAF), estaba reservado tradicionalmente para pacientes con sospecha de metástasis de otro tumor primario en riñón, abscesos, o linfomas, o cuando era necesario para establecer un diagnóstico patológico de CCR en pacientes con metástasis diseminadas o tumores primarios no resecables (19). El papel de la biopsia renal para el CCR clínicamente localizado ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas (19).

La biopsia renal se puede considerar (1): ante masas renales indeterminadas radiológicamente para obtener un resultado anatomo-patológico de la masa renal, en pacientes que son candidatos para Vigilancia Activa (VA) de masas renales pequeñas, para tener un resultado histológico en pacientes candidatos a tratamientos ablativos, y para plantear la estrategia adecuada de tratamiento médico y quirúrgico en pacientes con enfermedad metastásica (1).

La biopsia renal no está indicado para pacientes con comorbilidades y pacientes frágiles en los que sólo se considera un tratamiento conservador independientemente del resultado de la biopsia (1).

El procedimiento se realiza bajo anestesia local, con aguja de biopsia gruesa (1). La biopsia se puede realizar guiada por ecografía o por TAC, con un rendimiento similar de diagnóstico (1). Las agujas de calibre 18G son ideales para las biopsias renales, por su baja morbilidad y porque proporcionan el suficiente tejido para el diagnóstico (1). La utilización de una cánula coaxial a la aguja evita la posible siembra tumoral (1).

Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el diagnóstico y las complicaciones de las biopsias de masas renales realizado con 57 artículos que incluían un total de 5.228 pacientes determinó que las biopsias con aguja gruesa obtienen una mejor precisión para el diagnóstico de tumores malignos en comparación con la PAAF (20).

En centros experimentados, las biopsias renales tienen un alto rendimiento en cuanto al diagnóstico de tumores renales con alta especificidad y la sensibilidad. En un metaanálisis realizado sobre la sensibilidad y especificidad de biopsias renales para el diagnóstico de malignidad la sensibilidad era del 99,1% y la especificidad del 99,7% (20). El mismo metaanálisis también informa de que entre el 0-22,6% de las biopsias renales no son diagnósticas (20).

En el caso de que la biopsia renal no sea diagnóstica y los hallazgos radiológicos sean sospechosos de malignidad, se debe considerar la opción de repetir la biopsia o realizar una exploración quirúrgica (1).

La exactitud de la biopsia renal para el diagnóstico histológico del tumor renal es alta. La tasa de concordancia entre la histología tumoral en biopsia renal y en la pieza quirúrgica era 90,3% en el análisis agrupado (20).

El número ideal de muestras obtenidas y su ubicación no están definidas, deben obtenerse al menos dos biopsias de buena calidad, evitando áreas necróticas para maximizar el rendimiento diagnóstico (1). Las biopsias periféricas son preferibles para evitar así las áreas de necrosis central (1).

En general, las biopsias percutáneas tienen una baja morbilidad, la siembra tumoral a lo largo del tracto de la aguja es anecdótica. La complicación más frecuente de las biopsias renales son los hematomas subcapsulares o perinefríticos espontáneos, que ocurren en el 4,3% de los casos; pero el sangrado con significación clínica es inusual (0-1,4%) y cuando ocurre, generalmente es autolimitante (20).

1.4.5 Cribado del CCR.

La incidencia de CCR en estudios de cribado con ecografía o TAC ha sido de entre 23 y 300 por 100.000 habitantes (6), siendo esta tasa mayor que los controles históricos (6). Sin embargo, aunque el rendimiento del cribado del CCR ha sido mayor de lo esperado, todavía es relativamente bajo, y es poco probable que tales esfuerzos sean rentables.

Hay varios estudios de investigación en marcha con ensayos moleculares novedosos para detectar biomarcadores relacionados con el CCR en la orina o suero que pueden alterar sustancialmente la perspectiva sobre la detección del CCR (6). Estos ensayos pueden detectar alteraciones de microsatélites en el DNA, mutaciones en el gen de VHL o hipermetilaciones, la expresión de proteínas específicas de CCR como la Anhidrasa Carbónica IX (CAIX), factores angiogénicos como VEGF (6). Las investigaciones sobre detección de marcadores específicos de CCR en orina también serán muy prometedores en el futuro (6).

Por ahora, sin embargo, el enfoque de cribado del CCR debe ser poblaciones con objetivos bien definidos, tales como pacientes con enfermedad renal terminal, la enfermedad renal quística adquirida, S. Von Hippel Lindau, esclerosis tuberosa, y CCR familiar (6)

El riesgo relativo de CCR en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ha sido estimada en 5 a 20 veces más alta que en la población general (6). El 15% de los pacientes con CCR en enfermedad renal en fase terminal tienen metástasis en el momento de la presentación, y muchos de estos pacientes mueren de la progresión de la enfermedad (6). Datos recientes sugieren que los receptores de trasplante renal permanecen en alto riesgo de CCR en los riñones nativos, por lo que se recomienda un control radiológico periódico incluso después del trasplante (6). No hay criterios comunes de screening en pacientes con

IRC terminal por lo que se recomienda estratificar el riesgo en función de edad, grado de IRC, comorbilidades, opción de recepción de trasplante renal, esperanza de vida y balance riesgo - beneficio (21).

El aumento de la incidencia de CCR en pacientes con esclerosis tuberosa ha abierto el debate sobre la necesidad de realizar un cribado en estos pacientes (6), en estos casos el CCR se caracteriza por un inicio temprano y por su multifocalidad, lo que sugiere una predisposición genética. El gen TSC2 que es el responsable del desarrollo de la esclerosis tuberosa, también se relaciona con el desarrollo de CCR muy frecuentemente, por lo que debería llevarse a cabo un estudio de imagen renal en pacientes con esclerosis tuberosa en el seguimiento (6).

La detección de CCR en pacientes con ADPKD se recomendaba antiguamente, pero en los últimos años esto se ha modificado, debido a que el aumento de riesgo de CCR en esta población no es estadísticamente significativo. La imagen radiológica de los riñones de estos pacientes es extremadamente difícil por su arquitectura intrarrenal alterada, además hay un aumento de incidencia de adenomas en los pacientes con ADPKD (6). En conjunto, estas consideraciones sugieren que no debe realizarse cribado de CCR en pacientes con ADPKD.

Los pacientes con sospecha de enfermedad de Von Hippel-Lindau, enfermedad de Von Hippel-Lindau documentada, o los familiares de las personas con esta enfermedad, deben considerar la realización de una evaluación genética para secuenciación del gen de VHL. Los pacientes con mutaciones de la línea germinal se pueden identificar y ofrecer un cribado clínico y radiológico para identificar las principales manifestaciones de la enfermedad de Von Hippel-Lindau en una fase presintomática, mejorando así la morbilidad asociada con este síndrome (6).

El cribado molecular también está disponible para los pacientes con sospecha de tener CCR papilar hereditario y otras formas familiares de CCR (6). Los individuos en situación de riesgo, con mutaciones del protooncogén c-MET u otras alteraciones genéticas relevantes, y aquellos con historias clínicas o familiares sugestivos deben ser evaluados con ecografía o TAC a intervalos periódicos (6).

En términos generales se debe realizar cribado de CCR a los pacientes indicados en la siguiente tabla:

Insuficiencia renal terminal	Estratificación del riesgo de los pacientes.
Enfermedad renal quística adquirida	Ecografía o TAC a partir del tercer año en diálisis.
S. Von Hippel Lindau.	<ul style="list-style-type: none"> - Examen físico, valoración neurológica y exploración escrotal en varones de forma anual. - Examen de retina y pupila anual. - Determinación de niveles de metanefrinas libres en plasma anual. - Ecografía abdominal y pélvica anual. - RMN de encéfalo, médula espinal y conducto auditivo interno bianual. - Valoración por otorrinolaringólogo bianual. - RMN abdominal bianual (alternando con ecografía anual).
Familiares de pacientes con S. Von Hippel Lindau (Con defectos genéticos específicos)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen físico anual con medición de la tensión arterial, y evaluación oftalmológica. De comienzo en la infancia. - Determinación de niveles de catecolaminas urinarias a partir de los dos años y cada 1-2 años. - RMN del sistema nervioso central bianual a partir de los 11 años. - Ecografía abdominal y pélvica anual a partir de los 11 años, TAC bianual. - Audiometría periódica.
Familiares de pacientes con otras formas de CCR (como el S. del CCRp hereditario)	Se recomienda realizar estudio de la presencia de mutaciones en el protooncogen c-Met, y ecografía y TAC periódicos.
Esclerosis tuberosa.	Ecografía y TAC periódicos.

Tabla 5: Cribado de CCR (6,22).

1.4.6 Estadiaje tumoral.

Hasta 1990 el sistema de estadificación más comúnmente utilizado para CCR era el de Flocks and Kadesky modificado por Robson, sin embargo tenía varios errores de diferenciación, por lo que se desarrollaron otras clasificaciones (6). El sistema de clasificación TNM Tumor-Nódulos ganglionares-Metástasis (19), propuesto por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) representó una mejora porque diferencia los tumores con afectación venosa de aquellos con invasión linfática y define la extensión anatómica de la enfermedad más explícitamente (6).

1.4.6.1 TNM.

Sistema de clasificación del CCR para un uso clínico y científico, esta clasificación requiere una continua reevaluación, la última versión ha sido publicada en 2017 (1). El tamaño del tumor, la invasión venosa, la invasión de la capsula renal, la afectación de la glándula suprarrenal, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia se incluyen en el sistema de clasificación TNM.

T - Tumor primario.
<p>TX: El tumor primario no se puede evaluar.</p> <p>T0: No evidencia de tumor primario.</p> <p>T1: Tumor ≤ 7 cm en su mayor diámetro, limitado al riñón.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1a Tumor ≤ 4 cm. - T1b Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm. <p>T2 Tumor > 7 cm en su mayor diámetro, limitado al riñón.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T2a Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm. - T2b Tumor > 10 cm, limitado al riñón. <p>T3 El tumor se extiende a las venas principales o tejidos perirrenales, pero no hay afectación de la glándula suprarrenal ipsilateral y no sobrepasa más allá de la fascia de Gerota.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T3a El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o a sus ramas segmentarias, o invade la grasa del seno perirrenal y / o renal (grasa peripélvica), pero no sobrepasa más allá de la fascia de Gerota. - T3b El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma. - T3c El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava. <p>T4 El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo extensión contigua en la glándula suprarrenal ipsilateral).</p>
N - Ganglios linfáticos regionales.
<p>NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.</p> <p>N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1 Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.</p>
M - Metástasis a distancia.
<p>M0 No hay metástasis a distancia.</p> <p>M1 Metástasis a distancia.</p>

Tabla 6: Clasificación TNM tumores renales.

1.4.6.2 Agrupación estadio TNM.

La agrupación del TNM por estadio nos aporta mejor información sobre el pronóstico del CCR. Se considera que la SCE del CCR es aproximadamente del 85-90% para los estadios clínicamente localizados (estadio I y II) (19).

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

Tabla 7: Clasificación Estadio TNM agrupado tumores renales.

1.4.6.3 Sistemas clasificación anatómica.

En los últimos años se han propuesto sistemas de clasificación anatómica de los tumores renales que se basan en unos scores nefrométricos asignados a partir de la imagen preoperatoria de la masa renal y su relación con las estructuras adyacentes (22). El uso de un sistema de este tipo permite la predicción de la morbilidad de las técnicas de cirugía conservadora renal y las técnicas de ablación tumoral. Sin embargo, al seleccionar la opción de tratamiento más óptima, el uso de estas clasificaciones debe ser considerada en conjunto con las características del paciente y la experiencia del cirujano (1). Algunos de éstos sistemas son:

- **PADUA:** *Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical*. Se componen de seis parámetros de puntuación y una clasificación anterior / posterior. Las variables incluyen la localización polar, la tasa exofítica / endofítica, el borde renal, la afectación del seno renal, la afectación del sistema urinario colector y el tamaño tumoral. Las líneas polares se definen como los márgenes superior e inferior de la grasa del seno renal. La clasificación se da como una sola suma de estos parámetros. Según esto se divide en baja complejidad (puntuación 6-7), complejidad moderada (puntuación 8-9) o alta complejidad (puntuación 10-14), en correlación con el riesgo de complicaciones generales (22).

- **RENAL:** La puntuación de la nefrometría RENAL consta de cinco características radiológicas anatómicas: (R) Radius / diámetro máximo del tumor, (E) propiedades Exofíticas / Endofíticas, (N) cercanía al sistema colector o seno, (A) Localización: (a) anterior o posterior (p) o (x) en los casos que no se corresponden con las categorías anteriores y (L) locación en relación a la línea polar. Las líneas polares están definidas por los planos en los que se ve la línea media del parénquima renal. El sufijo hilar (h) se añade para los tumores que se apoyan en la arteria o vena renal principal (22,23).

Para cada variable, excepto A, se asignan de uno a tres puntos, que dan un total de 3 puntos para el menos complejo y 12 puntos para la masa más compleja. La puntuación se lee como cada variable individual (por ejemplo, 1 + 2 + 2 + A + 3) sumada a una puntuación y seguida de la ubicación polar (por ejemplo, 8A). Las masas se clasifican como de baja complejidad (puntuación RENAL 4-6), complejidad moderada (puntuación 7-9) o alta complejidad (puntuación 10-12) (22,23).

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

Figura 25: RENAL (24).

- **C-Index (CI):** Difiere sustancialmente de la puntuación RENAL y de la clasificación PADUA. C-Index es un índice basado en el tamaño del tumor y la distancia desde la periferia del tumor hasta el centro del riñón, que se cree que son los factores más importantes que determinan la dificultad de resección. CI se define como la relación de c al radio del tumor r (diámetro / 2). La variable c iguala la distancia desde el centro del tumor hasta el centro del riñón y puede calcularse de acuerdo con el teorema de Pitágoras sobre las imágenes axiales. Para un tumor en el centro del riñón, $CI = 0$. CI aumenta con el aumento de la distancia de la periferia del tumor desde el centro del riñón, cuanto más CI la resección quirúrgica es más fácil (22,24).

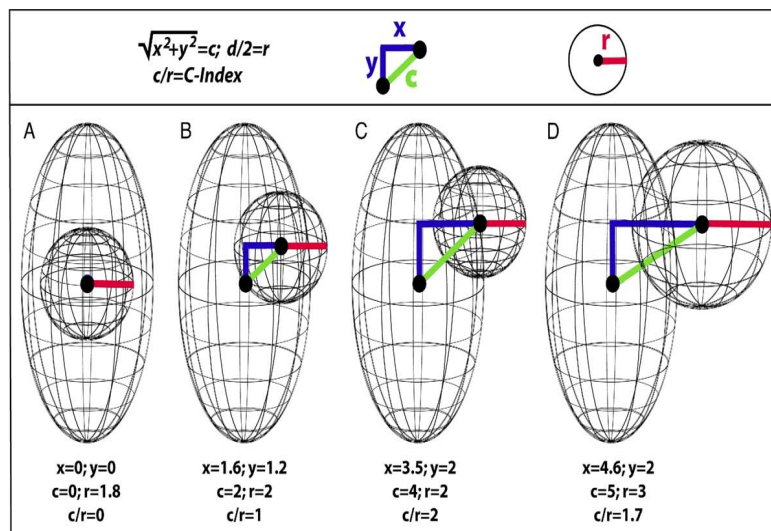


Figura 26: C-Index (25).

- **ABC: Arterial Based Complexity:** Consiste en un sistema basado en la anatomía vascular arterial del riñón, las lesiones renales se asignan a una categoría de 1, 2, 3S (sinus) o 3H (hilio). La categoría 1 incluye tumores que sólo afectan a la corteza renal, englobando arterias interlobulares y arqueadas. La categoría 2 incluye tumores originados o que se extienden hasta la médula renal y alcanzan la línea virtual que conecta la punta de las papilas renales, requiriendo por lo tanto la resección de las arterias interlobares. Las masas renales que se extienden en el seno renal hacia el sistema colector y que implican las arterias segmentarias y sus ramas se clasifican como 3S. Los tumores que se encuentran en la proximidad de los vasos renales hiliares se clasifican como 3H (25).

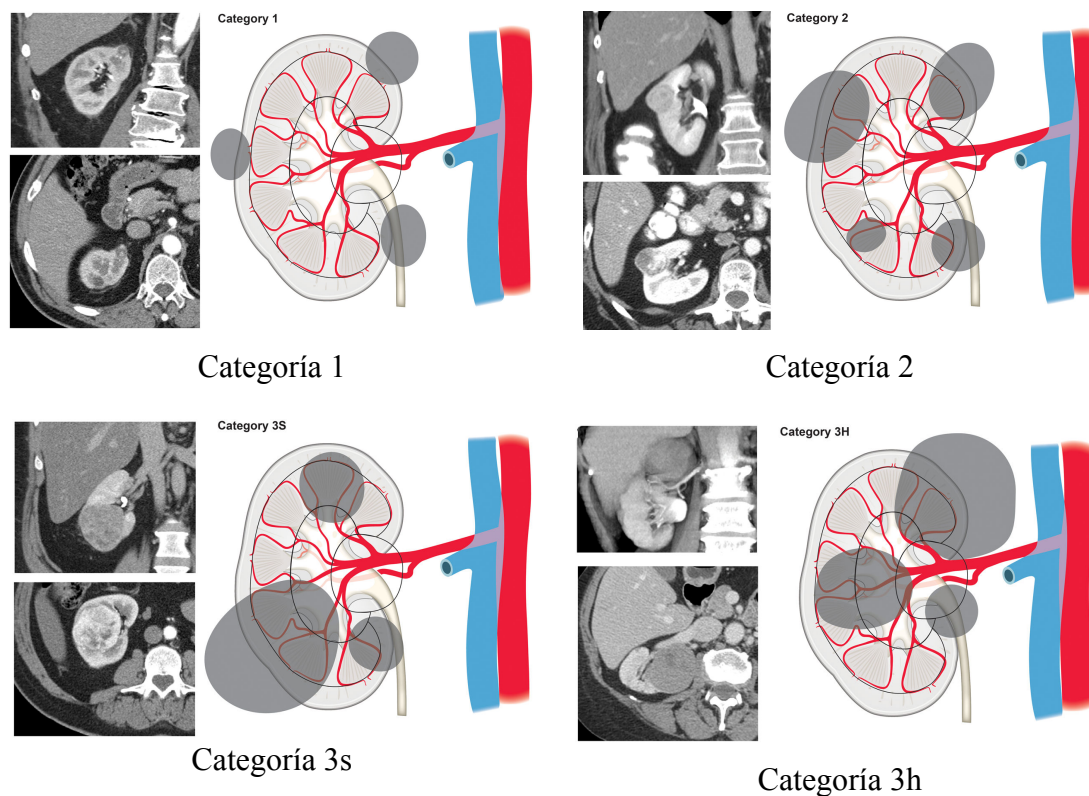


Figura 27: ABC: Arterial Based Complexity (26).

- **NePhRO** (26): Sistema de puntuación según las características anatómicas del riñón y del tumor.

(Ne) Cercanía del tumor al sistema colector. Si el tumor está localizado dentro de la corteza, se le asigna 1 punto, si está dentro de la médula renal 2 puntos, si el tumor está en contacto con el sistema colector 3 puntos.

(Ph) Localización del tumor dentro del riñón en relación con la arquitectura renal. La zona 1: tumores localizados en el polo inferior por debajo del sistema colector (1 punto). La zona 2: tumores laterales al sistema colector pero sin invadirlo (2 puntos). La zona 3: tumores en el parénquima renal superior al sistema colector y también cualquier tumor que toque el sistema colector o toque cualquier componente del hilio renal (3 puntos).

(R) Radius: Diámetro <2,5 cm 1 punto. Diámetro > 2,5 cm pero <4 cm 2 puntos. Un tumor con un diámetro > 4 cm 3 puntos.

(O): Cuantifica el riesgo de complejidad de la cirugía basada en la estructura del tumor. > 50% de crecimiento exofítico 1 punto. 50%-75% de crecimiento endofítico 2 puntos. 3 puntos si tiene >75% de crecimiento endofítico (26).

Los tumores se estratifican en niveles de complejidad. Bajo riesgo 4-6 puntos, los tumores intermedios 7-9 puntos, y los tumores de alto riesgo 10-12 puntos (26).

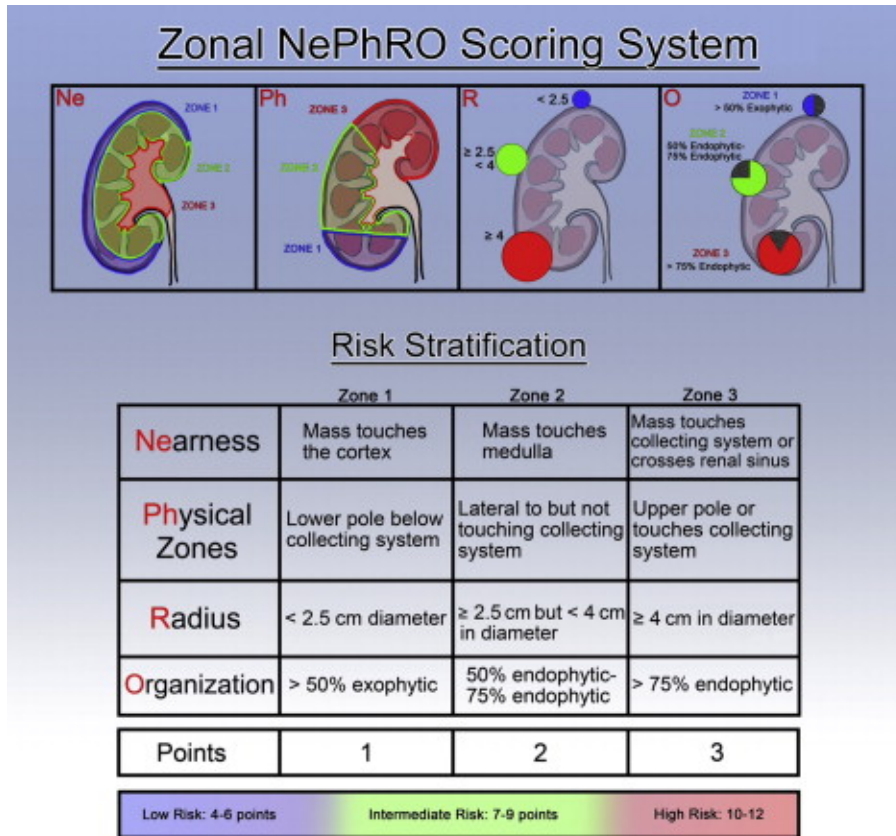


Figura 28: Zonal NePhRo Scoring System (27).

- **CSA: Contact Surface Area:** Cuanto mayor sea el área de contacto entre un tumor y su parénquima renal, mayor es la cantidad de tejido renal extirpado y la extensión de la renorrafia requerida durante la cirugía de NP. La superficie de contacto (CSA) es un conjunto de datos radiológicos descriptivos basados en el TAC que pueden reflejar mejor la complejidad del tumor combinando numéricamente el tamaño del tumor y el porcentaje del componente endofítico, en un solo parámetro radiológicamente medible. El software de procesamiento de imágenes calcula automáticamente el volumen del tumor y su componente intraparenquimatoso. La superficie total del tumor se calcula usando la fórmula $4\pi r^2$ (r = radio del tumor). CSA se obtiene multiplicando la superficie total del tumor por el porcentaje de componente intraparenquimatoso (22).

1.4.7 Nuevas herramientas diagnósticas.

Se han realizados innumerables estudios de investigación sobre biomarcadores moleculares para el diagnóstico y pronóstico de CCR (19). La AHRQ (*Agency for Healthcare research and Quality*) en una revisión sistemática identificó una serie de biomarcadores y pruebas de laboratorio que pueden tener utilidad en el diagnóstico o pronóstico en el CCR (19). Sin embargo, estos estudios eran a menudo univariantes en el diseño y por lo tanto fueron excluidos por no poder ser validados (19).

Algunos de los biomarcadores destacados son: acuaporina-1 y perilipina-2 en orina, CAIX, Proteína C Reactiva (PCR) en suero, recuento de plaquetas (19) estos marcadores pueden tener un papel importante en el pronóstico, pero se utilizan en investigación (19).

Las nuevas modalidades de pruebas de imágenes, incluyendo las técnicas de formación de imágenes moleculares utilizando CAIX 70-72 o tecnecio 99m-sestamibi 73, TAC por emisión de fotón único, pueden ayudar a diferenciar mejor entre la patología maligna y benigna (19).

El PET / TAC combinado con el anticuerpo monoclonal radiomarcado para CAIX también está siendo explorado en esta población para formación de imágenes de CCRcc.

1.5 FACTORES PRONÓSTICOS. MODELOS PRONÓSTICOS Y FACTORES PREDICTIVOS.

Se entiende como factor pronóstico aquella característica del paciente o de la enfermedad que está en relación con su evolución, independientemente del tratamiento (27). Los factores pronósticos nos permitirán identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión y muerte (27).

La estratificación del riesgo es esencial, no solo para ofrecer a los pacientes una estimación de su pronóstico, sino también para seleccionar modalidades de tratamiento y determinar la posible inclusión de estos pacientes en los distintos ensayos clínicos, lo que permitiría optimizar las terapias (27).

En base a estos factores pronósticos se han desarrollado una serie de modelos pronósticos (o nomogramas), con el fin de poder decidir con la mayor precisión en la práctica clínica diaria (27).

1.5.1 Factores Pronósticos.

Los factores pronósticos se pueden clasificar en: anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares.

1.5.1.1 Factores anatómicos.

Los factores anatómicos son: El tamaño del tumor, la invasión venosa, la invasión de la capsula renal, la afectación de la glándula suprarrenal, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia (1).

Los factores anatómicos vienen recogidos en la séptima y última clasificación TNM elaborada por el AJCC en colaboración con la UICC (*Union for International Cancer Control*) (1,27) Tiene en cuenta:

- El tumor primario (T): tamaño de la lesión, extensión local a tejidos perirrenales y afectación vascular tumoral.
- Los ganglios afectados (N).
- Las metástasis a distancia (M).

1.5.1.2 Factores histológicos.

Las diversas vías moleculares implicadas en el desarrollo del CCR han permitido entender los distintos subtipos de CCR como entidades independientes, que se originan a partir de distintas mutaciones y generan tumores histológicamente diferenciados. Existe una serie de características histológicas que han demostrado tener impacto en la supervivencia del CCR y, por tanto, son consideradas como factores pronósticos independientes (27).

Los factores histológicos incluyen el grado nuclear, el subtipo histológico de CCR, la presencia o no de características sarcomatoides, la invasión microvascular, la presencia de necrosis tumoral, la afectación de la grasa perirrenal y la invasión del sistema colector (1).

- ***El grado nuclear.***

El grado nuclear de Fuhrman es el sistema de clasificación más ampliamente aceptado y es factor pronóstico independiente, está validado para CCRcc, pero no está validado para los otros subtipos histológicos de CCR (1).

La clasificación de los tumores renales en función de su grado de diferenciación fue descrita por primera vez en 1932 por *Hand y Broders* (28). Esta clasificación incluía 4 tipos de grado nuclear en función del porcentaje de células diferenciadas presentes en el tumor. A lo largo de 50 años diversas clasificaciones fueron propuestas, hasta que en 1982 *Fuhrman y col* (29) redefinieron la clasificación de los tumores renales en 4 grupos, en función del

tamaño y la forma del núcleo, así como de la presencia o no de nucleolo. Desde entonces la clasificación de Fuhrman se ha empleado tanto en la práctica clínica diaria como en la mayoría de los estudios de supervivencia, y aún está recomendada en las guías como factor pronóstico (1).

	Diámetro del Núcleo	Forma del Núcleo	Nucleolo
Grado 1	Pequeño (10 μm).	Redondeado y uniforme.	Ausente o a penas visible a x400 aumentos.
Grado 2	Mayor (15 μm).	Contorno con irregularidades.	Visible a x400 aumentos.
Grado 3	Aún mayor (20 μm).	Contorno claramente irregular.	Prominentes a x100 aumentos.
Grado 4	Igual que el grado 3, con nucleolos multilobulados abigarrados \pm células fusiformes.		

Tabla 8: Clasificación de Fuhrman.

A pesar de la extensión de su uso, se han evidenciado discrepancias interobservador en la aplicación de esta clasificación, así como solapamiento en la supervivencia de los grupos intermedios (grados 2 y 3) (30) También se ha cuestionado su aplicabilidad a los CCR de tipo cromóforo (31). Por todo ello, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en la Conferencia de Consenso de Vancouver en 2012 consensuó una serie de parámetros a la hora de emplear la clasificación Fuhrman:

- Debe reflejarse el grado nuclear más alto encontrado.
- La prominencia del nucleolo será determinante para establecer el grado nuclear.
- Esta clasificación se aplicará tanto al CCRcc como al CCRp.
- No se aplicará ninguna clasificación al CCRcr.

Adicionalmente, en esta misma reunión, la ISUP propuso una nueva clasificación en base a la prominencia del nucleolo, ya que este es considerado el factor determinante para valorar el grado nuclear (27).

Clasificación ISUP	
Grado 1	Nucleolo ausente o imperceptible a x400 aumentos.
Grado 2	Nucleolo claramente visible a x400 aumentos, pero imperceptible a x100 aumentos.
Grado 3	Nucleolo claramente visible a x100 aumentos.
Grado 4	Células tumorales gigantes, o con diferenciación sarcomatoide o rabdoide, o con pleomorfismo nuclear extremo y grumos de cromatina.

Tabla 9: Clasificación ISUP.

Aún está por determinar si esta nueva clasificación será validada y terminará sustituyendo a la actual clasificación de Fuhrman (1).

- **El subtipo histológico.**

Varios son los estudios que han relacionado los subtipos histológicos más frecuentes con la supervivencia. *Keegan y col.* en su serie de más de 17.000 pacientes, publicaron la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el subtipo histológico y el estadio tumoral avanzado (estadio III o IV). También determinaron la mortalidad cáncer específica de los distintos subtipos histológicos respecto al CCR de células claras (32).

Tipo histológico	Diagnóstico en estadio avanzado (Estadio III/IV)	SCE
CCR cromóforo.	16.9%	0.44 (0.32-0.61)
CCR papilar.	17.6%	0.65 (0.54-0.78)
CCR células claras.	28.0%	Referente.
CCR conductos colectores.	55.7%	4.49 (3.14-6.41)
Diferenciación sarcomatoide.	82.8%	10.63 (9.26-12.22)

Tabla 10: Subtipo histológico de CCR y probabilidad de diagnóstico en estadio avanzado (33).

- ***Diferenciación sarcomatoide.***

La aparición de características sarcomatoides se pueden encontrar en todos los subtipos de CCR y son equivalentes a tumores de grado alto y muy agresivos (1).

Se considera una variante del CCR de alto grado, con mayor grado de dediferenciación, en el que las células adquieren un patrón fusiforme, similar al de los sarcomas. Cualquier subtipo de CCR puede presentar diferenciación sarcomatoide. Según las series, está presente hasta en el 10% de los carcinomas renales (27).

- ***Otros.***

La presencia de necrosis tumoral, invasión microvascular, invasión del sistema colector y la afectación de la cápsula renal se relacionan con peor pronóstico (27).

- Necrosis tumoral: La presencia de necrosis en los casos de CCR, es considerada un importante factor predictor negativo de supervivencia, y se ha asociado a un mayor tamaño tumoral, una mayor afectación ganglionar y a la presencia de metástasis, así como a un peor PS (7).

- Invasión microvascular: Determinado por la presencia de células tumorales en la pared o la luz de pequeños capilares. La invasión microvascular se asocia a otros factores pronósticos como mayor TNM y grado nuclear. Un reciente meta-análisis confirma que también se asocia a mayor mortalidad cáncer específica (33).

- Invasión del sistema colector: En un reciente meta-análisis se ha relacionado con peor pronóstico (34).

- Afectación de la cápsula renal: La afectación capsular también se ha asociado con peor pronóstico en estadios precoces (35).

1.5.1.3 Factores clínicos.

Estos incluyen estado funcional del paciente, es decir el PS, medido según el índice de Karnofsky y la escala ECOG, la presencia de síntomas locales, la caquexia, la anemia, el recuento de plaquetas, la relación de neutrófilos / linfocitos, la PCR y la albúmina (1).

- **Estado funcional del paciente:**

- Índice de Karnofsky: un índice de Karnofsky de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte en los 6 meses siguientes (8):

100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atención especial. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

Tabla 11: Índice de Karnofsky.

- Puntuación ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): La escala ECOG tiene en cuenta el estado sintomático del paciente y la calidad de vida. Tienen mejor pronóstico los pacientes asintomáticos (ECOG 0-1) respecto a los pacientes sintomáticos (ECOG ≥ 1) en el momento del diagnóstico. Con ECOG mayor a 0 existe un riesgo relativo de fallecimiento del 3,66 (8). Esta escala se puntúa de 1 a 5 y sus valores son:

ECOG 0	Paciente asintomático. Capaz de realizar las actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que impiden realizar trabajos arduos, pero no le afecta en las actividades cotidianas. Sólo pasa en cama las horas de la noche.
ECOG 2	El paciente presenta síntomas que hacen que permanezca en cama varias horas al día además de la noche, sin superar el 50% del día.
ECOG 3	El paciente tiene que permanecer más del 50% del día en cama, necesita ayuda para realizar las actividades básicas como vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece en cama el 100% del día, necesita ayuda para todas las actividades básicas.
ECOG 5	Paciente fallecido.

Tabla 12: ECOG.

- **Recuento de plaquetas**

Por encima de 450.000 por microlitro, la tasa de supervivencia a 5 años pasa del 70 al 38% (8).

- **VSG**

Por encima de 30mm en la primera hora es un factor de mal pronóstico (8).

- **Otros**

Otros factores que disminuyen la supervivencia son: pérdida de peso de más del 10%, neutrofilia por encima de 6500 neutrófilos por microlitro, anemia, disfunción hepática, aumento de la FA (8).

1.5.1.4 Factores moleculares.

La incorporación de nuevas tecnologías en estudios genéticos, proteómica y de DNA han abierto un amplio horizonte en el campo de la tumorigénesis y progresión del CCR. Además el desarrollo de nuevos tratamientos basados en dianas terapéuticas ha estimulado la búsqueda de marcadores moleculares que podrían facilitar la estratificación del riesgo de los tumores renales (8).

La integración de los factores moleculares dentro de los factores pronósticos es útil para seleccionar pacientes candidatos a los tratamientos dirigidos (8). Ninguno de estos marcadores ha mejorado claramente la precisión predictiva de los sistemas de pronóstico actuales, ninguno ha sido validado externamente, y su uso habitual en la práctica clínica no se recomienda (1). Algunos de ellos son:

- **Gen Von Hippel Lindau (gen VHL):** Este gen se encuentra inactivo en la mayoría de los pacientes con síndrome de VHL y en el 70% de los casos de CCR esporádicos. La alteración (mutación o hipermetilación) de las proteínas codificadas por el gen VHL conlleva la disminución de la degradación del HIF1 α que se acumula incluso en ausencia de condiciones de hipoxia. La alteración del gen VHL conlleva también defectos en la regulación del ciclo celular vía p53 y depósito de matriz extracelular. La presencia de estas mutaciones se ha asociado a mejor respuesta a los tratamientos dirigidos, mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad y menor mortalidad (36).
- **Factor Inducible por Hipoxia alfa (HIF1 α):** Este factor se acumula en condiciones de hipoxia y cuando se altera el gen VHL. El aumento de su expresión aparece en el 75% de los casos de CCRcc y en el 38% del CCR de otros subtipos. Altos niveles de este factor conllevan mejor respuesta a tratamiento con Sunitinib (36).
- **Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF):** Glicoproteína dimérica. Induce la angiogénesis tumoral. La desregulación del HIF1 α se traduce en un aumento de expresión del VEGF. En el CCRcc su expresión se correlaciona con el tamaño tumoral, el Fuhrman, la necrosis tumoral, el estadio, la invasión microvascular, la tasa de progresión y la supervivencia cáncer específica (36).
- **Anhidrasa carbónica IX (CAIX):** Regula el pH celular en respuesta a la hipoxia tumoral y al metabolismo anaerobio. Regula al HIF1 α . Se expresa en más del 80% del CCR. Se asocia con fenotipos de CCR agresivos, es un factor de mal pronóstico (36).
- **Proteína ribosómica S6 (pS6):** Esta proteína tiene actividad quinasa. Activa la vía mTOR. Alta expresión de esta quinasa se asociado a buena respuesta a tratamiento con Temsirolimus (36).

- **Protein Kinasa B (pAkt):** Regula el crecimiento celular mediante mecanismos de fosforilación, actúa sobre sustratos en el citoplasma y el núcleo. Niveles altos de esta proteína se asocian a tumores de alto grado, alta tasa de metástasis y peor SCE (36).
- **Homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN):** Es una proteína supresora de tumores codificada por el gen PTEN. Regula la vía mTOR inhibiendo la actividad de la pAkt. Se pierde su actividad durante la carcinogénesis. Niveles de expresión altos se asocian mejor supervivencia (36).
- **Survivina:** La survivina forma parte de la familia de genes inhibidores de la apoptosis. Controla la progresión mitótica, induce cambios en la expresión de los genes que se asocian con invasión celular. Alta expresión de survivina implica menor diferenciación, comportamiento tumoral más agresivo y menor supervivencia (36).
- **Proteína p53:** Proteína implicada en la transcripción del DNA. Y por tanto en la regulación del crecimiento celular y la proliferación deteniendo el ciclo celular e induciendo apoptosis cuando se daña el DNA. Es factor predictor de supervivencia libre de metástasis (36).
- **Metaloproteinasa de la matriz (MMP):** Enzimas implicadas en la remodelación de la matriz celular. Participan en numerosos procesos: crecimiento tumoral, progresión, y desarrollo de metástasis. MMP-2 y MMP-9 se sobreexpresan en el 67-76% y 43% de los tumores asociándose a comportamiento más agresivo, alto grado tumoral y peor supervivencia (36).
- **Factor de crecimiento Insulina Like ligando del mRNA de la proteína 3 (IMP3):** Proteína oncofetal ligadora del RNA (Ácido RiboNucleico) que regula la transcripción del factor de crecimiento insulina like. Se expresa durante el desarrollo fetal y sus niveles son prácticamente indetectables durante la edad adulta. Su expresión se asocia con CCR de mayor grado y estadio, con diferenciación sarcomatoide y con mayor mortalidad cáncer específica (36).
- **Ki 67:** Antígeno de expresión nuclear expresado en las fases G1, G2, G3 y M del ciclo celular, pero no en la 0, por lo tanto evalúa la proliferación celular. Un índice proliferativo elevado, es decir altos niveles de Ki67 se asocian a estadios avanzados, pobre diferenciación histológica, y mal pronóstico. La SCE a los 5 años es del 6% en

tumores con altos niveles de expresión de Ki67 frente a supervivencia del 79% en tumores que lo expresan poco (36).

- **Caveolina 1:** Proteína que forma parte de los microdominios de la membrana plasmática participando en la regulación de la adhesión celular. Niveles elevados de esta proteína se asocian a peor respuesta al tratamiento. Aparece en el 86% de los CCRcc y en <5% del CCRcr o CCRp (36).
- **PCR:** Predictor de metástasis y mortalidad en pacientes nefrectomizados (36).
- **Vimentina A:** Filamento que forma parte del citoplasma. Normalmente no aparece en las células epiteliales. Aparece frecuentemente en el CCRcc (26-51%), y CCRp (61%). Su sobreexpresión se asocia peor pronóstico independientemente del tamaño tumoral y el grado (36).
- **Fascina:** Es una actina globular involucrada en la adhesión celular y la motilidad. Alta expresión de fascina se correlaciona con transformación sarcomatoide, estadios avanzados, y alto grado tumoral (36).
- **E-Cadherina:** Marcador de adhesión celular, niveles bajos de E-Cadherina es un indicador de peor pronóstico en pacientes con CCRcc (37).

Factores moleculares de mal pronóstico		Factores moleculares de buen pronóstico.
VEGF	Fascina	Alteraciones en el gen VHL
CAIX	Caveolina 1	p53
pAkt	PCR	pS6
Survivina	Vimentina	PTEN
MMP	Ki 67	
IMP3	E-Cadherina	

Tabla 13: Tabla resumen factores moleculares.

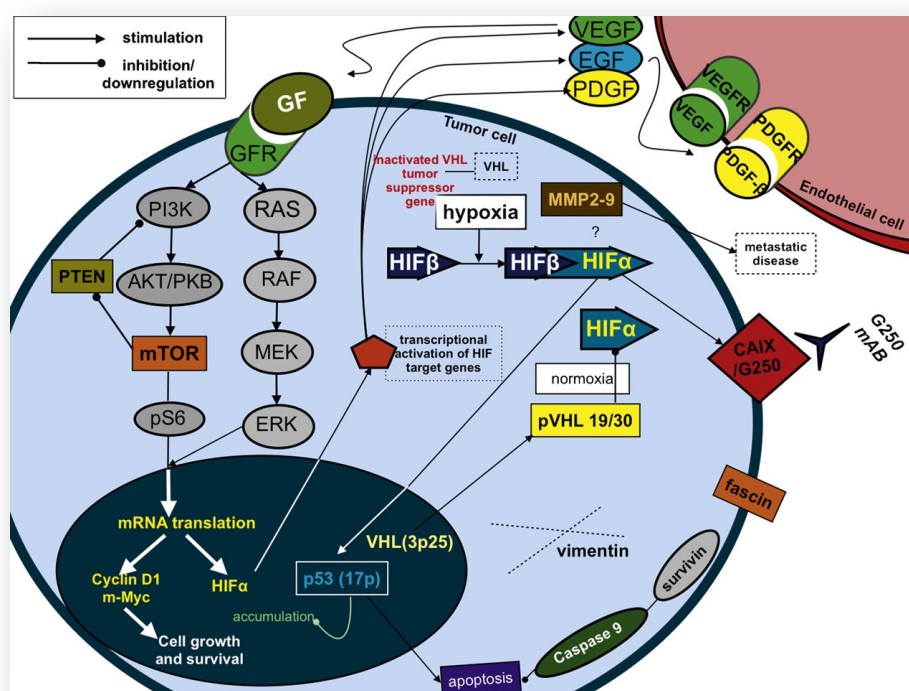


Figura 29: Marcadores moleculares implicados en el CCR (33).

También se han identificado numerosos genes mutados en el CCRcc que tienen resultados clínicos distintos (1). La expresión de los genes BAP1 y PBRM1, situados en el cromosoma 3p han demostrado ser factores de pronóstico independientes para recurrencia tumoral; esto significa que los pacientes con tumores BAP1-mutantes tienen peores resultados en comparación con los pacientes con tumores mutantes PBRM1 (1). Hay ensayos clínicos en investigación sobre el uso de baterías de 16 genes para predecir la recaída en pacientes con CCR que podría demostrar resultados interesantes en un futuro (1)

El uso de la inmunoterapia en el manejo del CCR está creciendo (1). La información pronóstica de las citoquinas y el bloqueo de moléculas inhibitorias de la inmunidad como la PD-L1 (*Programmed Death-ligand 1*) han demostrado resultados terapéuticos prometedores (1).

Varios estudios han confirmado la información pronostica basada en la ganancia de las regiones cromosómicas 7q, 8q y 20q, y las pérdidas cromosómicas de las regiones 9p, 9q y 14q, ambas están asociadas con una menor supervivencia (1).

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

1.5.2 Modelos Pronósticos (Nomogramas).

Para mejorar el rendimiento pronóstico de la clasificación TNM se han creado sistemas pronósticos más complejos que combinan varias variables, los nomogramas predictivos (8). Son modelos predictivos que permiten predecir los resultados post-nefrectomía, facilitar el manejo y orientación terapéutica adyuvante del CCR, útiles para definir subtipos de CCR, estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo, y predecir la respuesta a los tratamientos dirigidos (8).

Encontramos modelos pronósticos para el CCR localizado y para el CCR metastásico (8) ya validados y empleados en la práctica clínica diaria.

1.5.2.1 Sistemas para el CCR localizado.

- ***UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) (38,39)***

Diseñado por la Universidad de UCLA de California. Clasifica a los pacientes en grupos de riesgo con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SCE. Integra el T, el grado y el ECOG, diferenciando metastásicos de no metastásicos, con lo que consigue agrupar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto. Para los no metastásicos ofrece una supervivencia a los 5 años del 83,8%, 71,9% o 44% según sean de bajo, intermedio o alto riesgo respectivamente; mientras que para los metastásicos sería del 30%, 19,3% o 0% según se clasifiquen como bajo, intermedio o alto riesgo respectivamente (38,39).

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

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

Figura 30: Nomograma UISS (39). A: No metastásico. B: Metastásico.

- **SSIGN (Stage, tumor size, Fuhrman grade, tumor necrosis) (40)**

Nomograma predictivo desarrollado por la Clínica Mayo en 2002. Integra el estadio TNM, tamaño tumoral, grado nuclear y la existencia de necrosis (40,41). En función de cada uno de ellos se da una puntuación. La suma total de puntos permite estimar la probabilidad de supervivencia de cada paciente con CCR.

Parámetro	Puntuación.
Categoría patológica del tumor	
pT1	0
pT2	1
pT3	2
pT4	4
Afectación linfática	
Nx o pN0	0
pN1	2
pN2	2
Metástasis	
M0	0
M1	4
Tamaño del tumor	
< 5cm	0
≥ 5cm	2
Grado tumoral	
1 o 2	0
3	1
4	3
Necrosis tumoral	
Ausente	0
Presente	2

Tabla 14: Puntuación SSIGN. (40,41).

Este método ha sido validado de forma externa por un grupo Europeo en el CCRcc. Actualmente, la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) clasifica en tres grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) la puntuación SSIGN de pacientes con CCR localizado, para predecir la supervivencia a 5 años (40,41).

Riesgo	Puntuación	Supervivencia a 5 años
Bajo	0-2	97,1%
Medio	3-5	73,8%
Alto	>6	31,2%

Tabla 15: Tabla de riesgo según puntuación SSIGN. (40,41).

La clasificación SSIGN es más exacta que la clasificación UISS a la hora de predecir la supervivencia de los pacientes con CCR localizado, pero no puede ser utilizada para pacientes con CCR metastásico (27).

- **Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)(42)**

El grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) propone un nomograma para los pacientes con CCRcc localizado, que incluye el tamaño tumoral, estadio tumoral T, grado nuclear, existencia de necrosis, invasión vascular y forma de presentación, con el que predice la probabilidad de SLE a los 5 años (42).

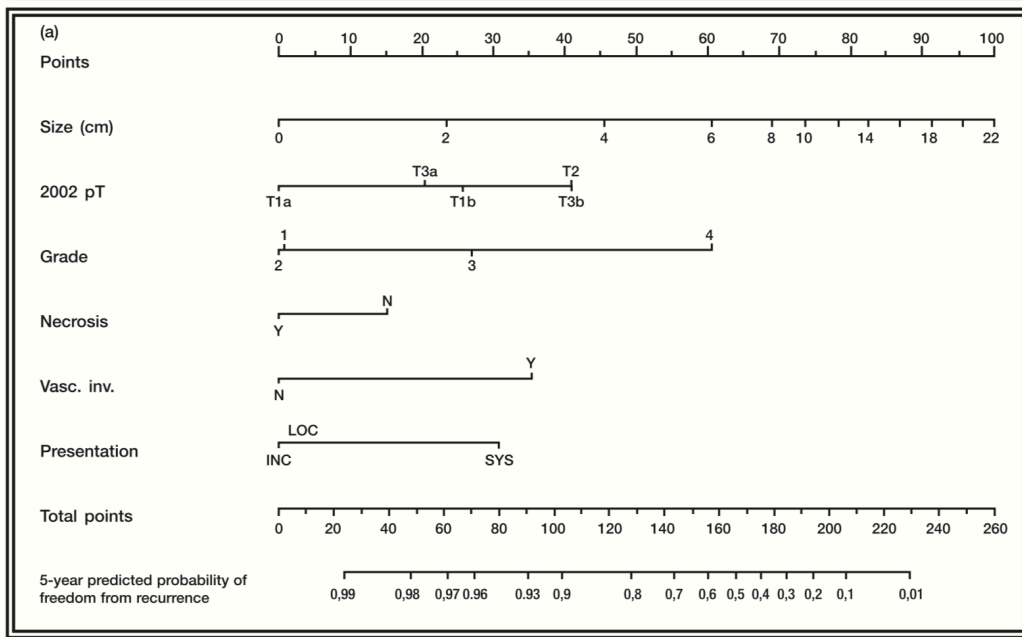


Figura 31: Nomograma MSKCC (42).

- **Post-operative Karakiewicz nomogram (43).**

Nomograma utilizado para calcular la SLE al año, 2 años, 5 y 10 años después de la nefrectomía en función de determinadas variables como son: El TNM, el tamaño tumoral, el grado de Fuhrman, el subtipo histológico, y los síntomas locales.

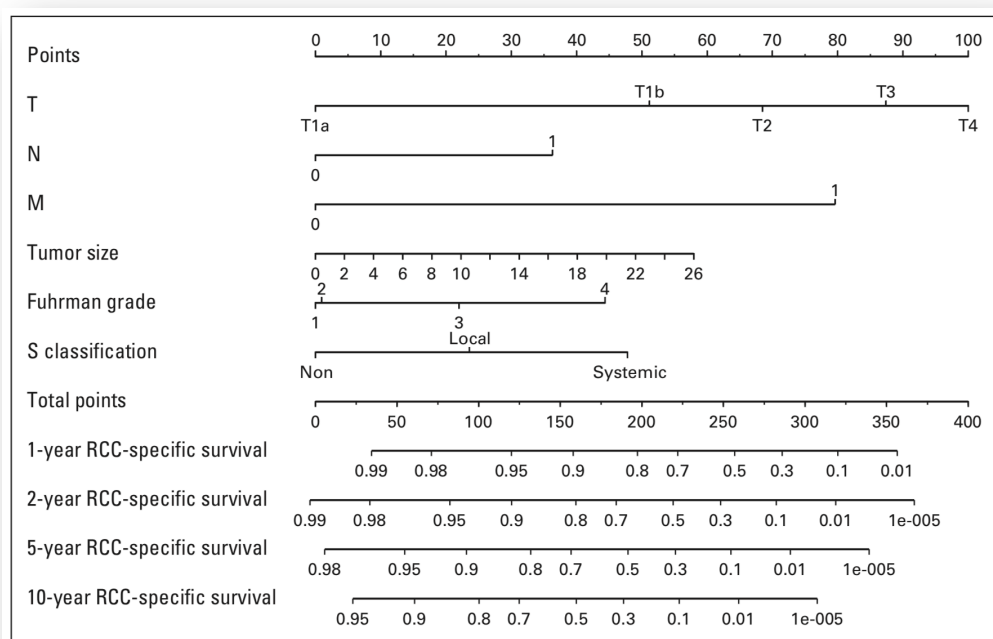


Figura 32: Post-operative Karakiewicz nomogram (43).

- **RRF (Recurrence Risk Formula) (44).**

Cindolo y col. publicaron en 2003 una fórmula matemática llamada RRF para el cálculo de recurrencia en pacientes no metastásicos, basada en la forma de presentación (sintomática o no) y el tamaño tumoral en cm. Si el RRF es igual a 1,2 la probabilidad de SLE a los dos y cinco años sería del 96 y 93% respectivamente, mientras que si este índice es superior a 1,2 esta probabilidad descendería al 83 y 68% respectivamente.

$$\text{RRF} = (1.28 \times \text{forma de presentación}) + (0.13 \times \text{tamaño})$$

Forma de presentación
Sintomático = 1
Asintomático = 0
Tamaño clínico en centímetros

Figura 33: Fórmula RRF (44).

1.5.2.2 Sistemas para el CCR metastásico.

- **Modelo de Motzer (45).**

En 1999, *Motzer y col.* revisando la serie de pacientes con CCR metastásico (n=670) identificaron cinco predictores (estado funcional de Karnofsky, LDH, hemoglobina, calcio corregido y presencia / ausencia de nefrectomía) de la mortalidad por CCR metastásico. Motzer estableció una puntuación que estratificaba a los pacientes como favorables (0 factores de riesgo), intermedios (de uno a dos factores de riesgo) y de bajo riesgo (tres o más factores de riesgo) (45). En 2002, una actualización del modelo de Motzer con 463 pacientes reemplazó el predictor de presencia / ausencia de nefrectomía por el de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con Interferón. En 2004, una segunda actualización con 251 pacientes redujo la puntuación a tres predictores (Karnofsky hemoglobina y calcio corregido) (46).

Parámetros	Definición de los grupos de riesgo.
Índice de Karnofsky < 80% LDH >1,5 de lo normal Hemoglobina < de lo normal Calcio corregido > 10mg/dl Ausencia de nefrectomía previa	1 punto por ítem: <ul style="list-style-type: none"> • Buen pronóstico si 0 • Pronóstico intermedio si 1 o 2 • Mal pronóstico si 3, 4 o 5.

Tabla 16: Grupos de riesgo según Motzer en 1999 (46).

- **Modelo de Mekhail (46,47).**

En 2005, *Mekhail y col.* sugirió varias modificaciones al modelo de Motzer 2002 (Karnofsky, LDH, hemoglobina, calcio corregido, y el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con Interferón), como la adición de exposición previa a radioterapia y las variables que indican la presencia de metástasis ganglionar, hepática y / o pulmonar (n = 353) (46,47). Este modelo extendido, también conocido como "Extensión CCF" (*Cleveland Clinic Foundation*) no incluía el estado general del paciente (Índice Karnofsky <80), por lo que no resultó estadísticamente significativo en el análisis multivariante (27).

- **Modelo de Escudier** (46,48).

En 2007, *Escudier y col.* también sugirieron la sustitución del índice de Karnofsky por el número de sitios metastásicos afectados. Desafortunadamente, no fue validado externamente, por lo tanto, se desconoce su precisión, características de rendimiento e impacto en la toma de decisiones clínicas (46,48).

- **Modelo de Groupe Français d'Immunotherapie** (46,49).

En 2005 el *Groupe Français d'Immunotherapie* sugirió un modelo de pronóstico diferente, que identificó cuatro variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la progresión en pacientes que recibían inmunoterapia. Estos consistieron en el tiempo de diagnóstico desde CCR a la presencia de metástasis, el número de sitios metastásicos afectados, la presencia de metástasis hepáticas y el recuento de neutrófilos (46,49).

- **Modelo de Heng** (46,50).

Heng y col. en 2009 diseñaron y validaron internamente un modelo que replica la metodología Motzer y se basa en cuatro de los cinco criterios de Motzer (hemoglobina, calcio corregido, Karnofsky y tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento), además del recuento de neutrófilos y plaquetas. (46,50). Actualmente se conocen como criterios modificados de Motzer o Criterios de Heng (27).

Tras la validación externa de estos nuevos criterios de Heng, los criterios de Motzer modificados (o criterios de Heng) también reciben el nombre de IMDC (*International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Model*) (51).

1.6 FISIOPATOLOGÍA DEL CCR.

Para entender el CCR, ha sido fundamental entender la interacción entre la hipoxia, el gen VHL, su producto (VHLp) y el factor inducible por hipoxia (HIF). Antes de describirlos por separado, vamos a describir brevemente como actúan entre ellos: el estímulo de la hipoxia favorece que la proteína HIF-1 α interactúe con el DNA, activando la expresión de genes como VEGF y PDGF, encargados de favorecer la angiogénesis, intentado así revertir el estímulo de hipoxia que desencadenó el proceso. Cuando los niveles de oxígeno son normales, HIF-1 α es degradado para evitar que interactúe con el DNA. En este proceso de degradación de HIF-1 α participa VHLp mediante ubiquitinización y eliminación a través de proteosomas. Cuando el gen VHL está mutado, su producto VHLp, no se sintetiza o es defectuoso con lo que no se degrada HIF-1 α , el cual interactúa de forma incontrolada con el DNA y se sobreexpresan los genes que favorecen la neoformación vascular anómala, como VEGF y PDGF (7).

Otra vía de activación y sobreexpresión de HIF-1 α , es a través de la vía mTOR, la cual independientemente del estímulo de la hipoxia, favorece la interacción entre HIF-1 α y el DNA sobreexpresando de esta manera VEGF y PDGF (7).

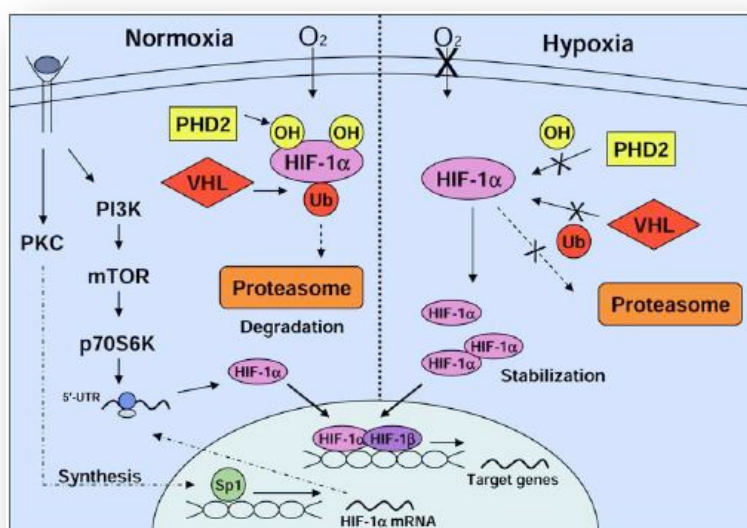


Figura 34: Patogénesis del CCR.

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

El CCR es un tumor altamente vascularizado y que tiene una alta expresión de VEGF, VEGFR, PDGFR y bFGF, algunos de ellos han sido estudiados como biomarcadores pronósticos con distintos resultados (7):

- **GenVHL.**

El gen VHL es un gen supresor de tumores, codificado en el cromosoma 3p25-26 (52) que codifica dos isoformas distintas de un producto proteico denominado VHLp. Los pacientes afectos del Síndrome Von-Hippel-Lindau heredan un defecto en uno de los alelos y sufren un defecto en el otro alelo en los órganos afectos (53). La mayoría de los pacientes con CCRcc esporádico sufren una alteración en ambos alelos. Ambas situaciones dan lugar a un gen no funcionante (7).

- **Proteína VHLp.**

La proteína VHLp, forma complejos con varias proteínas, entre las que cabe destacar la elongina B y C, la fibronectina, Sp1, y HIF-1 α ó HIF-2 α . Es un componente del complejo E3 ubiquitin-ligasa, cuya función en situación normal es degradar los factores inducibles por hipoxia (HIF) mediante una ubiquitinación mediada por proteosomas (54). Si esta proteína VHLp no funciona correctamente, HIF no se degrada. Otras funciones son la inhibición de la apoptosis, la salida del ciclo celular y el correcto entramado a la fibronectina de la matriz extracelular (7).

- **Factor Inducible por Hipoxia (HIF).**

HIF es una familia de factores de transcripción heterodiméricos, con tres subunidades alfa (HIF-1 α , HIF-2 α - también conocido como "*endothelial PAS protein1* (EPAS1)" y HIF-3 α) y dos subunidad beta (HIF-1 β y HIF-2 β) (55,56). Las subunidades alfa son muy inestables y ante la presencia de oxígeno son degradadas, mientras que la subunidad beta es mucho más estable. En circunstancias normales, los factores HIF coordinan la respuesta a la hipoxia, aumentando la captación de glucosa e incrementando la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y metabólicos, como el VEGF, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF) y la EPO (57). Ante un estado de hipoxia HIF-1 α forma heterodímeros con HIF- β , induciendo secuencias específicas de DNA,

lo que deriva en la activación de la transcripción de genes que codifican para los factores antes mencionados (VEGF, PDGF...). Cuando la hipoxia cede, HIF es degradado por VHLp. Si esto no ocurre (como pasa en el CCRcc) hay una continua activación de HIF-1 α y transcripción de genes que codifican factores de neoangiogénesis (7). La actividad HIF está también regulada por otras vías, como la vía de fosfatidilinositol 3'Kinasa (PI3K), mTOR o de RAS/RAF/MEK/MAPK, lo que tiene como consecuencia la activación de HIF (7).

Mediantes técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado la existencia de una acumulación de HIF-1 α en varios tipos de tumores, la mayoría de los tejidos normales humanos no muestra inmunoreactividad para HIF-1 α ya que esta expresión inmunohistoquímica es mayor en el núcleo de la célula (58,59). Por *Western-Blot* las concentraciones más elevadas de HIF1 α se han asociado al CCRcc y una mejor supervivencia, encontrando el mismo autor que por métodos inmunohistoquímicos, la tinción era fundamentalmente en el citoplasma (60,61). Sin embargo, en 2007, por técnicas de *Tissue micro-array*, en CCR metastásicos, los niveles elevados nucleares, se asociaron a una supervivencia más corta (13,5 meses vs 24,4 meses; p= 0,005) (62). Estos datos contradictorios, se han ido aclarando a lo largo de los años, mediante sucesivas publicaciones, señalando la alta expresión de HIF-1 α como un factor de mal pronóstico y asociado a una menor supervivencia. Es importante señalar si la expresión de HIF-1 α es nuclear o citoplasmática. Di Cristofano y col (63), analizaron la expresión de HIF-1 α en 136 CCRcc intracapsulares, tanto nuclear como citoplasmática y relacionaron una alta expresión de HIF-1 α nuclear (mayor del 10%) con una peor SCE (62% Vs 92% p=0,005) mientras que la expresión citoplasmática alta (mayor del 50%) se asociaba con una SCE más larga.

- **Vía mTOR.**

mTOR es una serina treonina quinasa, miembro de la familia de las quinasas PI3K, que participa en la regulación del crecimiento celular, de proliferación, supervivencia y metabolismo (64,65). Actúa como mediador en la vía PI3K/Akt interviniendo de esta manera también en la supervivencia celular (66). También participa en la regulación de HIF-1 α , independientemente del estado de hipoxia, así como de otras proteínas oncogénicas, como VEGF, FGF, ciclina D1 y c-Myc (67,68).

- **Vía PI3K/Akt.**

La vía PI3K/Akt ha sido relacionada con multitud de neoplasias. PI3K son una familia de quinasas lipídicas que intervienen en la fosforilación de los PIP. La activación de PI3K ocurre como respuesta a la activación extracelular de las tirosín quinasas. La fosforilación de PIP da lugar a una activación de proteínas, incluida Akt/PBK. PIP puede ser defosforilado por PTEN. Akt/PBK está involucrada en la regulación de distintos procesos celulares relacionados con la supervivencia celular y el ciclo celular (incluyendo mTOR, p21, p27, receptor de insulina, etc.) (69,70).

- **PTEN.**

Es un gen supresor de tumores, localizado en el cromosoma 10q23 (66), que codifica una fosfatasa lipídica cuyo sustrato es PIP3, al actuar sobre él previene la activación de Akt. Cuando PTEN está alterado, no se degrada eficazmente PIP3, y es esta acumulación de PIP3 no degradado es la que de forma descontrolada activa PI3K/Akt y sus señales de transducción efectoras posteriores, bloqueando de este modo la apoptosis y llevando a la célula a una proliferación y supervivencia aumentada (66). Desde su identificación, se han descrito pérdidas o mutaciones bialélicas en PTEN (*PTEN loss*) o en un solo alelo asociadas a distintas neoplasias (71). La expresión inmunohistoquímica de PTEN en tejidos de tumores de CCRcc está reducida, tanto en estadios tempranos como metastásicos, y se expresa fundamentalmente en el citoplasma (72–74).

- **VEGF.**

También conocido como VEGF-A, es una citoquina de crucial importancia en la angiogénesis (ya sea en la célula normal o en la célula tumoral), ya que es el factor angiogénico conocido más potente y ejerce su acción interactuando con los receptores transmembrana con actividad tirosín-quinasa, VEGFR (7).

Induce la proliferación de la célula endotelial, incrementa la permeabilidad microvascular, participa en el proceso de supervivencia celular, migración y diferenciación celular e induce la expresión de proteasas que degradan la matriz extracelular que rodea el endotelio emergente (7).

Pertenece a la súper-familia de los factores derivados de las plaquetas PDGF que agrupa 6 proteínas que regulan el crecimiento y la diferenciación de distintos componentes del sistema vascular (7).

VEGF	Receptor	Actividad
VEGF (VEGF-A)	VEGFR1, VEGFR2, Neuropilin-1 (NP1)	Angiogénesis
VEGF-B	VEGFR1	Desconocido
VEGF-C	VEGFR2, VEGFR3	Linfoangiogénesis
VEGF-D	VEGFR2, VEGFR3	Linfoangiogénesis
VEGF-E	VEGFR2	Angiogénesis
PLGF (<i>Placental growth factor</i>)	VEGFR1, Neuropilin-1 (NP1)	Angiogénesis. Inflamación

Tabla 17: Familia PDGF.

VEGF-A tiene 5 isoformas primordiales (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆, VEGF₁₄₅) y un gran número de estudios apuntan hacia VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, como las isoformas más expresadas en tejidos humanos y tumorales (75). Estudios de hibridación in situ, han demostrado que la mayoría de los tumores examinados hasta la fecha, incluyendo el renal, expresan mRNA VEGF (76,77).

- **VEGFR.**

Los receptores de membrana de VEGF son receptores con actividad tirosín-quinasa, están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer y se han descrito tres (78):

- VEGFR1: También llamado Flk-1, parece actuar modulando la acción de VEGF, de modo que la unión VEGF-VEGFR1 no da lugar a señales de transducción. De este modo actuaría meramente “entreteniendo” VEGF.

- VEGFR2: También llamado Flk-2 ó KDR, es el principal mediador de los efectos angiogénicos de VEGF.

- VEGFR3: El receptor VEGFR3 ó FLT4 parece ser más específico de otros miembros de la familia de factores de crecimiento endotelial, y VEGF no parece interactuar con este tipo de receptor.

La expresión de VEGF está incrementada en los tejidos tumorales (79), también la expresión por mRNA de VEGF, VEGFR1 y VEGFR2, estando además relacionada su expresión en el CCRp con una menor supervivencia (80). En extractos citosólicos de tejidos tumorales, los niveles proteicos de VEGF estaban elevados, y los niveles bajos se correlacionaban con una mayor supervivencia libre de eventos (81). Niveles séricos elevados de VEGF, se han relacionado con un peor pronóstico, con un tiempo de supervivencia más corto, así como niveles más elevados en pacientes con CCR metastásico (77,82,83). La tinción de VEGF en el CCR disminuye con el tiempo de almacenaje y no hay diferencias entre los subtipos CCRcc, CCRp o CCRcr. Si que hay una correlación entre la expresión de VEGF y el tamaño tumoral y estadio, también la expresión de VEGF ha estado relacionada con la supervivencia (84). Previamente ya se había investigado la expresión de VEGF como un factor predictor independiente de resultado, así como de estadio y grado nuclear (85).

- **PDGF.**

Es otro factor de crecimiento que en respuesta a HIF, promueve la supervivencia de los pericitos alrededor de los vasos sanguíneos y la estabilidad de los vasos. Estudios in vivo sugieren que para inhibir la formación de las células endoteliales maduras sería preciso la inhibición conjunta de VEGF y PDGF (7).

- **CAIX.**

Encargada de regular el pH intracelular, así como la adhesión y proliferación celular, esta enzima transmembrana regulada a su vez por HIF-1 α está presente en un alto porcentaje de tumores pero no en los tejidos normales. Por inmunohistoquímica se han relacionado los niveles bajos de CAIX (CAIX \leq 85%) con un peor pronóstico para la supervivencia de los pacientes con CCR metastásico (86).

1.7 ANHIDRASA CARBÓNICA.

La anhidrasa carbónica (CA), también conocida como Carbonato-Deshidratasa, es un enzima ubicua perteneciente a la familia de las metaloproteasas. Su función principal es acelerar de forma reversible la conversión de dióxido de carbono (CO₂) y agua (H₂O) en ácido carbónico (H₂CO₃). Este a su vez se convierte en bicarbonato (HCO₃⁻) y un hidrogenión (H⁺) (27).



Esta reacción permite mantener un equilibrio entre el CO₂ y el HCO₃⁻. Ambas son moléculas imprescindibles para la vida, formando parte de la fisiología de todos los seres vivos en procesos tan importantes como la respiración celular, la fotosíntesis, la regulación del equilibrio ácido-base o el intercambio transmembrana de CO₂ (87).

Existen seis familias de CA (α -, β -, γ -, δ -, ζ - y η -CAs), la última recientemente descubierta por *Del Prete y col.* (88). Los distintos tipos de CA se encuentran ampliamente distribuidas por el árbol filogenético (89):

- α -CA: Vertebrados, bacterias, algas, citoplasma de plantas verdes.
- β -CA: Bacterias, algas, cloroplasto de mono y dicotiledóneas, y algas.
- γ -CA: Bacterias, arqueobacterias y plantas.
- δ -CA: Fitoplancton marino.
- ζ -CA: Diatomeas marinas.
- η -CA: Plasmodium.

1.7.1 Anhidrasa Carbónica en humanos.

Se han descrito 14 isoenzimas de la CA en humanos, todas ellas pertenecientes a la familia de α -CA (90,91):

Isoenzima.	Localización.	Expresión en tejidos.	Funciones.
CAI	Citosol.	Eritrocito, tracto gastrointestinal.	Transporte de iones, transporte de CO ₂ , antirreflujo.
CAII	Citosol.	Cerebro, eritrocito, hueso (osteoclastos), ojo, pulmón, riñón, testículo, tracto gastrointestinal.	Resorción ósea, antirreflujo, producción humor acuoso, motilidad espermática, secreción fluido cerebroespinal, transporte de CO ₂ .
CAIII	Citosol.	Adipocitos, músculo esquelético.	Metabolismo de ácidos grasos, antioxidante.
CAIV	Anclada a membrana.	Capilares, cerebro, colon, corazón, músculo, páncreas, pulmón, riñón.	Reabsorción de HCO ₃ ⁻ , producción NH ₄ ⁺ , regulación pH, transporte de CO ₂ , flujo sanguíneo cerebral.
CAV	A Matriz mitocondrial.	Hígado.	Proveedor de bicarbonato en la mitocondria de los adipocitos y reacciones biosintéticas.
	B Matriz mitocondrial.	Corazón, médula espinal, músculo esquelético, páncreas, riñón, tracto gastrointestinal.	Detoxificación de amoniaco, reacciones biosintéticas.
CAVI	Secretada.	Glándulas mamarias y salivares.	Regulación de pH, sentido del gusto, protección frente a carcinogénesis.
CAVII	Citosol.	SNC.	Producción de líquido cerebroespinal.
CAVIII	Citosol.	SNC.	Sin función catalítica.
CAIX	Transmembrana.	Tracto gastrointestinal, tumores.	Regulación de pH, adhesión celular, proliferación y diferenciación celular, transporte iónico. Aclimatación de la célula tumoral al microentorno hipóxico.
CAX	Citosol.	SNC.	Sin función catalítica.
CAXI	Citosol.	SNC.	Sin función catalítica.

CAXII	Transmembrana.	Epitelio reproductivo, intestino, ojo, riñón, tumores.	Regulación pH, producción de humor acuoso, absorción de HCO_3^- , secreción H^+ .
CAXIII	Citosol.	Cerebro, intestino, pulmón, riñón, tracto reproductivo.	Mantenimiento del equilibrio ácido base en riñón tracto gastrointestinal y tracto reproductivo, regulación de pH.
CAXIV	Transmembrana.	Cerebro, hígado, riñón.	Absorción de HCO_3^- , modulación de la transmisión neuronal.

Tabla 18: Isozimas de Anhidrasa Carbónica en el ser humano.

1.7.2 Anhidrasa Carbónica IX.

Inicialmente conocida como proteína MN. Fue identificada en el año 1992 por el grupo de *Pastoreková y col.* (92), mediante un anticuerpo monoclonal (M75), como un antígeno de membrana en la línea celular humana HeLa (derivado de células de carcinoma de cérvix). Determinaron que la proteína MN debía ser considerada como un antígeno de las células tumorales, al expresarse tanto en cultivos de células tumorales HeLa como en células de muestras de carcinomas de cérvix, endometrio y ovario, además de no expresarse en fibroblastos, ni células híbridas no tumorales (93). En el año 1994 se caracterizó y clonó el DNA de la glicoproteína transmembrana MN, encontrando una secuencia central de aminoácidos homóloga a otras CAs, así como una región de unión a zinc (94). Este estudio, junto con el publicado por *Opavský y col* (95) en el que se aisló y secuenció el gen de la CAIX, fueron determinantes para considerar la proteína MN, como la novena isozima de CA en humanos, que se expresa característicamente en células tumorales.

1.7.2.1 Estructura de CAIX.

- Gen de CAIX.

El gen de CAIX, aislado y secuenciado en 1996 (95), se encuentra en el brazo corto del cromosoma 9 (9p12-13). La secuencia completa abarca 10,9 Kb, con un total de 10 intrones y 11 exones:

- ✓ Exón 1: Codifica el dominio N-terminal de la proteína, es similar a un proteoglicano (PG) y es conocido como dominio PG.
- ✓ Exones 2-8: Codifican el dominio catalítico de la proteína.
- ✓ Exón 9: Tramo de aminoácidos extracelular, que precede al exón 10.
- ✓ Exón 10: Región transmembrana.
- ✓ Exón 11: Codifica un tallo intracitosólico (IC) y la región 3' UTR (no transcrita).

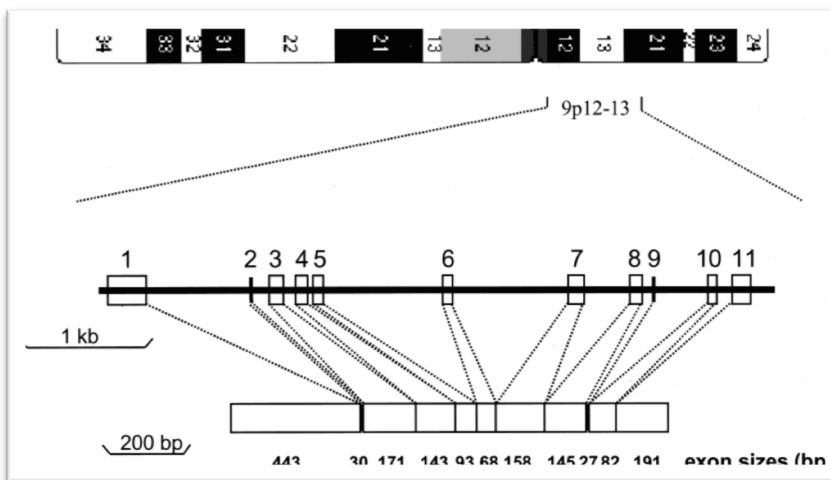


Figura 35: Gen de la CAIX.

- Proteína CAIX.

Es una proteína formada por 459 aminoácidos (aa), con un peso molecular de 58/54 KDa en su forma monomérica. Se compone de las siguientes regiones (95,96):

- ✓ Péptido señal N-Terminal (aa 1-37), extracelular.
- ✓ Ectodominio (aa 38-414), también extracelular. Compuesto por dos dominios:
 - *Dominio PG*: Con estructura similar al de un proteinglicano, no presente en otras isoformas de CA. Contiene la secuencia a la que se une el anticuerpo monoclonal M75. Interviene en la adhesión de las células tumorales.
 - *Dominio catalítico*: Contiene el lugar de actividad enzimática, incluyendo tres histidinas que se combinan con zinc. Existe una cuarta histidina, fuera del lugar de actividad enzimática, que interviene en el intercambio de protones.
- ✓ Región Transmembrana (aa 415-434).
- ✓ Péptido C-terminal intracelular (aa 435-459), intracitosólico. Necesario para la interacción intracelular.

- Estructura tridimensional.

La estructura cristalina del dominio catalítico consiste en una estructura ovoidea con un núcleo de diez hojas β antiparalelas. Existen uniones intramoleculares mediante puentes disulfuro. El sitio de actividad catalítica está situado en una gran cavidad cónica, que se extiende desde la superficie hasta el centro de la proteína, en cuyo extremo inferior se sitúa el ión Zinc (Zn^{+2})(97).

La CAIX está compuesta por dos dímeros idénticos, unidos mediante un puente disulfídico (Cys41), dos puentes de hidrógeno (Ala 127, Arg 137) y numerosas interacciones de Van der Waals contribuyen a la estabilización dimérica (98). Esto permite dejar el centro catalítico expuesto a la región extracelular para, con ayuda de los dominios PG, interactuar con el CO_2 del medio extracelular y regular el pH intracelular (27).

1.7.2.2 Regulación de la expresión de CAIX.

La región promotora 5' de la CAIX, que carece de caja TATA, consta de aproximadamente 170 nucleótidos delante de la zona de inicio de transcripción. El núcleo promotor contiene 5 regiones protegidas para la unión de factores que inducen la transcripción de CAIX, como AP1, AP2, SP1 y ETS, o que inhiben su transcripción, como el complejo MORC2/HDAC4, que se unen a la región protegida número 4.

Existe una sexta región relacionada con la hipoxia (HRE) a la cual se une HIF-1 α para inducir la expresión de CAIX (99). De todas ellas únicamente la región 1 y la región HRE (y, por tanto HIF-1 α) son imprescindibles para iniciar la transcripción de CAIX (99).

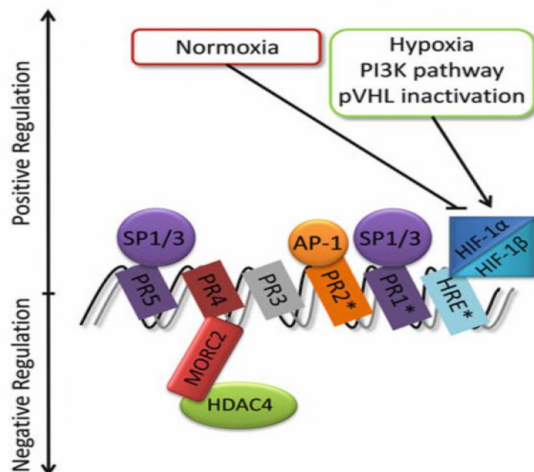


Figura 36: Regularización de la transcripción de la CAIX.

1.7.2.3 Expresión Tisular de CAIX.

- En tejido sano.

La CAIX se expresa característicamente en células tumorales, no obstante también se ha detectado de forma difusa en células normales de algunos tejidos, concretamente en la mucosa del estómago, el epitelio de la vesícula biliar y los conductos biliares, así como en células de la cripta del duodeno (100,101). *Ivanov S. y col.* detectaron adicionalmente la CAIX en los conductos deferentes, la *rete testis*, el epitelio celómico del ovario, la *rete ovarii*,

las células basales del folículo piloso y en el plexo coroideo (102). Por otro lado, en los trabajos publicados no se ha evidenciado expresión de CAIX de forma sistemática en tejido renal sano.

- En tejido tumoral

Desde el descubrimiento de la CAIX como una proteína expresada en células tumorales, han sido numerosos los trabajos publicados en relación con la expresión de CAIX en los distintos tejidos tumorales. En 2014 *Luong-Player y col* (101) revisaron la expresión de CAIX en 1.551 muestras de tejido, de las cuales 1.125 procedían de diversos tumores malignos que se han relacionado con CAIX, predominando esta en el 90% de las muestras de colangiocarcinoma intrahepático, en el 90% de las muestras de CCRcc de bajo grado y en el 86% de CCRcc de alto grado, en el 30% de las muestras de CCR papilar y en ningún caso en las muestras de CCR cromóforo u oncocitoma. también destaca su presencia en el 68% de las muestras de adenocarcinoma endocervical y en 57-58% de las muestras de adenocarcinoma pancreático, carcinoma escamoso celular y adenocarcinoma gástrico (101).

1.7.2.4 Papel de CAIX en el CCR.

En condiciones fisiológicas normóxicas, HIF1- α se une a la proteína de Von Hippel Lindau (pVHL), lo que lleva a su destrucción mediante la ubiquitinación y proteosomas (103). Bajo estrés hipóxico, la afinidad entre HIF1- α y pVHL disminuye, lo que conduce a una acumulación de HIF1- α citoplasmático, que se une a HIF1- β para formar el complejo HIF1. HIF1 activa la transcripción de varios genes inducibles por hipoxia, como los implicados en el metabolismo del hierro, el metabolismo de la glucosa, la angiogénesis (VEGF) y la regulación del pH (entre los que se encuentra el gen CAIX) orientados a la supervivencia y proliferación celular (103).

En el caso del CCRcc hasta el 95% de los genomas tumorales están mutados o delecionados en el gen VHL, lo que conduce a la activación continua de la regulación positiva de HIF1- α y CAIX, incluso en condiciones normóxicas (103).

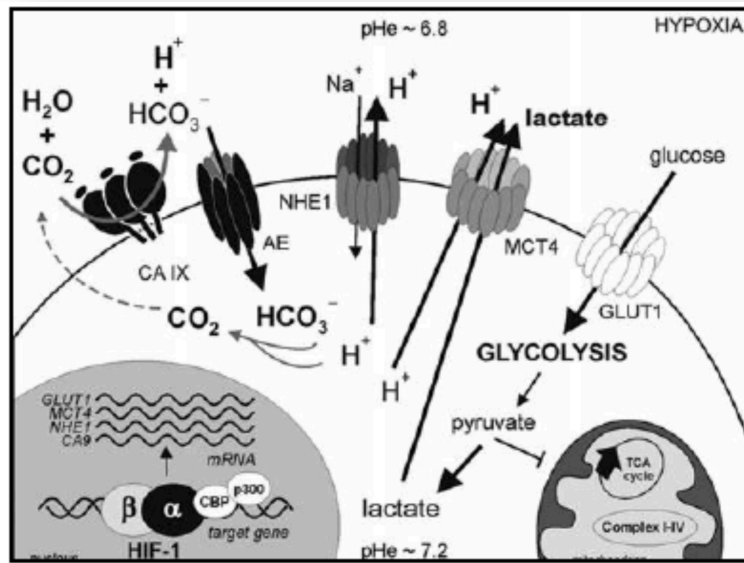


Figura 37: Proceso de regularización de pH intracelular mediado por CAIX.

1.7.3 CAIX como marcador tumoral.

1.7.3.1 Expresión de CAIX en tejido.

- Utilidad como marcador diagnóstico

La CAIX fue detectada por primera vez en células HeLa, derivadas de cáncer de cérvix, es por ello que el primer estudio de CAIX como posible biomarcador fue realizado en este tipo de tumor en el año 1994. En este estudio se confirmó la expresión de CAIX en células tumorales (de neoplasia intraepitelial escamosa y glandular de cérvix) y no en células sanas del cérvix (104).

En 1997 *McKiernan y col.* (105) y *Liao y col* (106) estudiaron de forma independiente la expresión de CAIX en tejido renal. Ambos encontraron expresión de CAIX en CCRcc, no así en lesiones benignas o tejido sano, por lo que la CAIX fue propuesta como biomarcador en el diagnóstico del cáncer renal. Desde entonces múltiples informes avalan la positividad de CAIX en los CCR, con expresión de hasta el 94% de las muestras (según las series), siendo

positiva tanto en tejido renal tumoral como en tejido metastásico (107). Dentro de los distintos subtipos histológicos de CCR, se ha visto que su expresión es alta en los CCRcc, así como en el CCRp. Por el contrario, suele encontrarse ausente en los oncocitomas y el CCRcr, lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de los distintos subtipos histológicos (108).

Simultáneamente, la expresión de CAIX ha sido estudiada como marcador en el diagnóstico de otros carcinomas, como el de colon (109), el de mama (110), el colangiocarcinoma (109) o el carcinoma pulmonar (111).

- Utilidad como marcador pronóstico.

La utilidad de la CAIX como marcador pronóstico también fue inicialmente estudiada en el carcinoma de cérvix. El estudio de *Brewer y col.* en 1996 (112) encontraba una asociación entre la expresión baja de CAIX y tumores histológicamente menos diferenciados, con mayor invasión estromal y mayor invasión ganglionar en estadios precoces (estadios IB y IIA). La expresión de CAIX se ha correlacionado con peor pronóstico en otros tumores como el carcinoma invasivo de mama (110), el carcinoma de cérvix (113), el carcinoma pulmonar (114) o el astrocitoma (115).

Respecto al CCR en el año 2003 *Bui y col.* (116) estudiaron de forma retrospectiva la expresión de CAIX en 321 pacientes con CCR avanzado, relacionando la baja expresión de CAIX con una peor supervivencia. Otros dos estudios similares, publicados en 2005 y 2007, apoyaban estos resultados (117,118). Sin embargo, ese mismo año un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, publicado por *Leibovich y col.* (119), con 933 pacientes con CCR (de los cuales 730 eran CCRcc), no encontró asociación estadística entre la expresión de CAIX y la supervivencia tras el ajuste del análisis multivariante con los factores pronósticos conocidos. En 2013 *Zhang y col.* (120) publicaron los resultados del seguimiento a cinco años de los 730 pacientes con CCRcc de la Clínica Mayo del estudio de *Leibovich*. Tampoco se relacionó la expresión baja de CAIX con un peor pronóstico, sugiriendo que la CAIX no parecía ser un factor pronóstico independiente en el CCR.

Un meta-análisis publicado un año después por *Zaho y col.* (121) relacionaba la expresión baja de CAIX (medida mediante inmunohistoquímica) con un peor pronóstico en el CCR, sugiriendo la necesidad de estudios prospectivos adicionales que corroborasen dichos hallazgos, dada la controversia con los estudios publicados.

1.7.3.2 Expresión de CAIX en suero.

La expresión en suero de CAIX ha sido mucho menos estudiada. En 1999 *McKiernan JM y col.* (122) detectaron, mediante RT-PCR, la CAIX en sangre periférica de 96 pacientes obteniendo los siguientes resultados:

- ✓ El 1,8% de los controles presentó CAIX positiva en sangre periférica
- ✓ El 49% de los CCR presentaron CAIX positiva en sangre periférica.
- ✓ Todos los CCRcc presentaron CAIX positiva en sangre periférica.
- ✓ Ningún paciente con patología renal benigna mostró expresión de CAIX.

En 2003 *Závada y col.* (123) estudiaron la expresión de CAIX tanto en suero como en orina, llegando a las siguientes conclusiones:

- ✓ La molécula de CAIX en sangre corresponde a la parte extracelular de la proteína (el dominio PG + el dominio catalítico).
- ✓ La concentración de CAIX en sangre es 1.000 veces inferior a la del tejido tumoral.
- ✓ CAIX apenas es detectable en la sangre de controles sin CCR en comparación con la de los pacientes con CCR. El estudio fue realizado por técnica de western blot y por tanto poco aplicable a la práctica clínica diaria.

En 2006 *Gilbert y col.* (124) publicaron por primera vez un estudio en el que se valoraba la expresión de CAIX en sangre periférica mediante RT-PCR como marcador pronóstico en el CCR localizado. En este estudio la expresión sérica de CAIX se asociaba con peor SLE. En 2008 otro estudio realizado por *Li G y col.* realizado mediante ELISA en pacientes con CCRcc, también asociaba mayor expresión de CAIX con pacientes metastásicos que con CCRcc localizado y, dentro de estos últimos, mayor expresión en aquellos con

recurrencia (125).

Un estudio publicado en 2010 por *Papworth y col* (126) añadía controversia a los datos publicados previamente al no considerar a la CAIX factor pronóstico independiente en el CCR, una vez realizado el análisis multivariante. Parece existir una correlación entre la expresión tisular de CAIX y su expresión sérica en el CCRcc (127), sin embargo aún está por determinar el papel de CAIX sérica como marcador de supervivencia en el CCR.

1.8 TRATAMIENTO DEL CCR.

1.8.1. Enfermedad localizada.

1.8.1.1 Tratamiento quirúrgico.

La nefrectomía radical (NR) ha sido clásicamente el gold standard para el tratamiento del CCR localizado (27).

Estudios recientes han demostrado que en tumores ≤ 4 cm (T1a) la nefrectomía parcial conlleva menor mortalidad que la cirugía radical, por lo que actualmente se considera el tratamiento de elección en estos casos, siempre que sea técnicamente viable (128). Dado que la seguridad oncológica (SLE y SCE) de NP es similar a la NR, NP es el tratamiento de elección para T1 ya que preserva mejor la función renal y a largo plazo limita la incidencia de trastornos cardiovasculares (1). En pacientes con IRC preexistente, la NP es la opción de tratamiento quirúrgico preferida, ya que evita mayor deterioro de la función renal, asociado con un mayor riesgo de desarrollo de IRC terminal y la necesidad de hemodiálisis (1).

En cuanto a términos de la morbilidad / complicaciones intraoperatorias y perioperatorias asociadas con NP comparado con NR, un ensayo aleatorizado EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) mostró que la NP para CCR de pequeño tamaño, fácilmente resecable y descubierto accidentalmente, con un riñón contralateral normal, puede realizarse de manera segura con tasas de complicaciones ligeramente más altas que después de la NR (129).

También es recomendable, siempre que sea factible, realizar nefrectomía parcial en tumores de 4-7cm (T1b). Un estudio comparó los resultados de supervivencia en pacientes con CCRcc ≥ 7 cm tratados con NP versus NR con seguimiento a largo plazo (mediana 102 meses). En comparación con el grupo NR, el grupo de NP tuvo una mediana de SG y de SCE significativamente más larga (130).

Un estudio randomizado y un metanálisis de estudios comparativos de NP frente a NR para cT1b y T2 observaron que el grupo de NP tenía una menor probabilidad de recurrencia tumoral, mortalidad específica por cáncer y mortalidad por todas las causas en comparación con el grupo de NR. Para los tumores T2, la pérdida de sangre estimada fue mayor para NP, al igual que la probabilidad de complicaciones. Tanto la tasa de recurrencia, como la mortalidad específica por cáncer fueron menores para la NP (131).

La cirugía laparoscópica presenta menor morbilidad que la cirugía abierta, por lo que es preferible en pacientes que vayan a ser sometidos a NR con resultados oncológicos similares tanto para tumores localizados y los localmente avanzados (132–134). La cirugía laparoscópica ofrece menor estancia hospitalaria, menor requerimiento analgésico y tiempo de convalecencia más corto (135,136). En pacientes con CCR con estadio >T2 la cirugía laparoscópica ofrece una menor pérdida sanguínea. Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias fueron similares en los dos grupos y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a SCE, SLE, y SG (134,136,137).

Los estudios que analizan la NR laparoscópica convencional y la manoasistida demuestran similar tasa de SG, SCE y SLE a 5 años (138). La duración de la cirugía fue significativamente más corta en el grupo de la manoasistida, mientras que la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo hasta la realización de actividades fueron más cortos para la cohorte de NR laparoscópica estándar (138,139).

En cuanto a las diferencias entre la NR laparoscópica convencional comparada con la asistida por robot no hay diferencias en recurrencia local, ni en la mortalidad por cáncer específica (140). Tampoco hay diferencias cuando se comparan los resultados de la NR laparoscópica "single port" con la de tres puertos (141,142).

Sobre la NP laparoscópica y su comparación con el abordaje abierto no hay diferencias en cuanto a SLE (143–146) y la SG en centros experimentados. *Gill y col.* sugirieron una eficacia oncológica comparable incluso en caso de tumores en estadio superior (pT1b/pT3a) (143). La pérdida de sangre fue menor con el abordaje laparoscópico (143,145,147), mientras que la mortalidad postoperatoria, la trombosis venosa profunda y los eventos de embolia pulmonar fueron similares (143,145). El tiempo operatorio es

generalmente más largo con el abordaje laparoscópico (144–146) y el tiempo de isquemia caliente es más corto con el abordaje abierto (143,145,147,148). Cuando se compara la función renal, la disminución de la TFG fue mayor en el grupo de NP laparoscópica en el período postoperatorio inmediato, pero no después de un seguimiento a 3 y 6 años (146).

Cuando se compara la NP abierta, laparoscópica y asistida por robot, a 5 años de seguimiento, se encontraron tasas similares de recurrencia local, metástasis a distancia y tasas de mortalidad relacionadas con el cáncer (149). Comparando la NP asistida por robot y la NP laparoscópica, el grupo robótico tuvo una tasa de conversión significativamente menor a cirugía abierta y a cirugía radical, menor tiempo de isquemia caliente, menor cambio en la TFG después de la cirugía y menor estancia hospitalaria. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto complicaciones, diferencia de creatinina sérica después de la cirugía, tiempo quirúrgico, pérdida de sangre, ni márgenes quirúrgicos positivos (150).

Procedimientos asociados

La nefrectomía radical debe incluir el riñón y la grasa perirrenal. Clásicamente se indicaba la suprarrenalectomía cuando el tumor se encontraba en el polo superior, sin embargo se ha visto que la ubicación del polo superior no era predictiva de afectación suprarrenal, pero el tamaño del tumor sí. No se observaron diferencias en la SG a los 5 o 10 años con o sin suprarrenalectomía (151).

La indicación de linfadenectomía junto con NR sigue siendo controvertida (152). La evaluación del estado de los ganglios linfáticos se basa en la detección de un agrandamiento de estos mediante pruebas de imagen (TAC o RMN), o mediante la detección intraoperatoria de ganglios aumentados de tamaño. Menos del 20% de los ganglios metastásicos sospechosos (cN+) son positivos para enfermedad metastásica en la anatomía patológica (153). Tanto el TAC como la RMN no son adecuadas para detectar afectación ganglionar (154).

La extensión óptima de la linfadenectomía también sigue siendo también controvertida. En el caso de realizarla, los estudios retrospectivos sugieren que una

linfadenectomía extendida debería involucrar a los ganglios que rodean el gran vaso ipsilateral y la región interaortocava desde el centro del diafragma hasta la arteria iliaca común. La afectación de ganglios interaortocava sin afectación hilar aparece hasta en el 35-45% de los casos (154–156). En general, no se recomienda la linfadenectomía ampliada de forma rutinaria, ni siquiera en pacientes con enfermedad localmente avanzada (pT3-pT4N0M0) (27)

La embolización antes de la nefrectomía no tiene beneficio (157,158). En pacientes no aptos para cirugía, o con enfermedad no resecable, la embolización puede controlar los síntomas, como son la hematuria o el dolor costal (159,160).

1.8.1.2 Tratamientos ablativos.

Actualmente se dispone de numerosas técnicas de tratamiento no quirúrgico de los tumores renales como son la crioablación, la ablación por radiofrecuencia, la ablación por microondas, la ablación con láser, la ablación focalizada de alta intensidad, la electroporación siendo estas últimas consideradas como técnicas experimentales (1).

Sobre la crioablación y la ablación por radiofrecuencia sí que hay más estudios que abalan su eficacia siendo incluidas como tratamiento de elección en casos bien seleccionados y realizadas en centros experimentados. Ambas pueden realizarse de forma percutánea o laparoscópica con resultados similares (161,162).

Los estudios que compararon la NP abierta, laparoscópica o robótica con crioablación percutánea o laparoscópica obtuvieron resultados muy variados en cuanto a resultados oncológicos; algunos de ellos no mostraron diferencias en SG, SCE, SLE, recurrencia local o progresión a enfermedad metastásica (163,164) y algunos otros mostraron un beneficio significativo para la NP para algunos o todos estos resultados (165–168). Ningún estudio mostró un beneficio oncológico para la crioablación sobre la NP (1). Los resultados perioperatorios, las tasas de complicaciones y otras medidas de calidad de vida fueron diversas (1). Algunos estudios encontraron que la estancia hospitalaria fue más corta y la pérdida de sangre quirúrgica fue menor con la crioablación (163–165).

En un estudio que comparaba ablación por radiofrecuencia y NP no encontraron diferencias en la SG y la SCE (169). Sin embargo sí que hay estudios que hablan de una SCE del 100% en ambos grupos, con una SG menor en el grupo de ablación por radiofrecuencia, pero los pacientes tratados con NP fueron más jóvenes (170).

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 3974 pacientes que se habían sometido a un procedimiento ablativo (ablación por radiofrecuencia o crioablación) o NP mostró tasas más altas de mortalidad por todas las causas y mortalidad cáncer específica para el grupo de la ablación que para la NP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia local o el riesgo de metástasis. Las tasas de complicaciones fueron más bajas para la ablación que para la NP. Se observó una disminución significativamente mayor en la TFG después de la NP que después de la ablación (171).

En resumen se puede concluir que estas técnicas pueden tener un papel en pacientes con pequeñas masas corticales, en pacientes ancianos, pacientes con predisposición genética a la aparición de tumores renales múltiples, pacientes monorrenos o en tumores bilaterales no candidatos a tratamiento quirúrgico o si se precisa cirugía conservadora (27). Sin embargo en estos pacientes habría que avisarles previamente del mayor riesgo de recurrencia local y de progresión tumoral (1).

1.8.1.3 Vigilancia activa.

La vigilancia activa (VA) se define como la monitorización inicial del tamaño del tumor renal mediante pruebas de imagen (ECO, TAC o RMN) con intervención tardía reservada para aquellos tumores que muestran progresión durante el seguimiento. El concepto de VA difiere del concepto de espera vigilante, que está reservada para pacientes cuyas comorbilidades contraindican cualquier tratamiento activo y no requieren imágenes de seguimiento, a menos que esté clínicamente indicado (1).

La VA se ha planteado para masas renales pequeñas (MRP), menores de 4 cm (T1a),

debido a que el 20-30% de las mismas son benignas (27). Adicionalmente, el 70-80% de las MRP que son malignas son de bajo grado (Fuhrman 1-2) y de lento crecimiento (2-3 mm/año) (27).

En la serie más grande publicada sobre VA el crecimiento de tumores renales fue bajo y la progresión a enfermedad metastásica se informó solo en un número limitado de pacientes (172,173). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG y SCE en otro estudio de NR vs. NP vs. VA para MRP T1a con un seguimiento de 34 meses (169).

Un estudio multicéntrico que evaluó la calidad de vida de los pacientes sometidos a cirugía comparado con VA. Los pacientes sometidos a intervención quirúrgica tuvieron valoraciones de calidad de vida más altas al inicio del estudio, el beneficio percibido en la salud física persistió durante al menos un año después de la cirugía. La salud mental, que incluye dominios de depresión y ansiedad, no se vio afectada negativamente mientras estaban en VA (174).

En general, los resultados oncológicos a corto y medio plazo indican que en pacientes seleccionados con edad avanzada y / o comorbilidades, la VA es apropiada para monitorizar inicialmente las MRP con posibilidad de tratamiento activo en caso de progresión (172,173,175–179).

1.8.2 Enfermedad localmente avanzada.

1.8.2.1 Tratamiento quirúrgico.

En pacientes con CCR localmente avanzado además del tratamiento quirúrgico se contemplan otras medidas complementarias. En presencia de ganglios linfáticos clínicamente patológicos en las pruebas de imagen (cN+), la linfadenectomía siempre está justificada (180). Sin embargo, la extensión de la linfadenectomía sigue siendo controvertido (154). En una revisión sistemática y en un metanálisis que evaluaba el papel de la linfadenectomía retroperitoneal en pacientes no metastásicos cN1 y metastásicos concluyeron que la disección de los ganglios linfáticos no se asoció beneficio en supervivencia (181).

La formación de trombo tumoral es un factor pronóstico adverso significativo. Tradicionalmente los pacientes con trombo venoso se sometían a cirugía para extirpar el riñón y el trombo tumoral, sin embargo persisten las incertidumbres sobre el mejor enfoque para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes (1).

En uno de los estudios más grandes publicados, el tamaño del trombo tumoral no se asoció con un aumento de la diseminación tumoral a nivel de los ganglios linfáticos, grasa perinefrítica o metástasis a distancia (182). Por lo tanto, todos los pacientes con enfermedad no metastásica con trombo tumoral venoso, y un PS aceptable, pueden ser candidatos para intervención quirúrgica, independientemente de la extensión del trombo tumoral. La técnica quirúrgica y el enfoque para cada caso deben seleccionarse en función de la extensión del trombo tumoral (1).

En pacientes con enfermedad no resecable, la embolización puede controlar los síntomas, como son la hematuria visible o el dolor costal (159,160,183). El uso de los tratamientos sistémicos para reducir el tamaño tumoral es experimental y no se puede recomendar fuera de ensayo clínico.

1.8.2.2 Tratamientos sistémicos.

Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos aleatorizados en fase III de que la terapia adyuvante en CCR localmente avanzado ofrezca un beneficio en términos de supervivencia (1).

Los resultados de ensayos adyuvantes anteriores que estudiaron interferón alfa (IFN α) e interleucina-2 (IL-2) no mostraron un beneficio de supervivencia (184). El complejo de proteína-péptido de choque térmico 96 (vitespen) podría tener un beneficio en un cierto grupo de pacientes, pero los datos de los ensayos de la fase III fueron negativos (185). Una observación similar se realizó en un ensayo adyuvante con girentuximab, un anticuerpo monoclonal contra la CAIX (Estudio *ARISER*). No se observó diferencia en la SCE en el análisis general del ensayo, pero una evaluación de subgrupos de pacientes con alta expresión de CAIX sugiere un beneficio potencial de girentuximab en esta población (186).

En la actualidad, no hay datos de SG que respalden el uso de adyuvantes VEGFR o inhibidores de mTOR. Hasta el momento, se han publicado tres ensayos clínicos aleatorizados que comparan VEGFR-TKI versus placebo. Uno de los ensayos adyuvantes más grandes comparó sunitinib versus sorafenib versus placebo (*ASSURE*). Sus resultados provisionales publicados en 2015 no demostraron diferencias significativas en SLE o SG entre los brazos experimentales y el placebo (187). El estudio publicó su análisis actualizado en un subconjunto de pacientes de alto riesgo en 2018, los resultados indicaron que la terapia adyuvante con sunitinib o sorafenib no debe administrarse (188).

El estudio *PROTECT* incluyó a 1.135 pacientes que se les administró pazopanib (n= 571) y placebo (n= 564) en una asignación al azar 1:1. No se observó ningún beneficio en la SG en la población que tomó el pazopanib (189).

El estudio *S-TRAC* incluyó a 615 pacientes asignados al azar a sunitinib o placebo. Los resultados mostraron un beneficio del sunitinib sobre el placebo para la SLE pero no obtuvieron beneficio en cuanto a SG. La toxicidad de grado 3-4 fue del 60,5% en los pacientes que recibieron sunitinib, lo que se tradujo en diferencias significativas en la calidad de vida por pérdida de apetito y diarrea. El estudio publicó su actualización de resultados en

2018, los resultados para la SLE no habían cambiado significativamente y no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos (190).

En resumen, actualmente hay una falta de beneficios comprobados de la terapia adyuvante con VEGFR-TKI para pacientes con CCR de alto riesgo después de la nefrectomía (1). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha aprobado sunitinib para el tratamiento adyuvante de CCR de alto riesgo después de la nefrectomía (1).

1.8.3 Enfermedad metastásica.

1.8.3.1 Tratamiento quirúrgico.

La nefrectomía citorreductora (NCR) se considera un tratamiento curativo sólo si se extirpan todos los depósitos tumorales (1). Esto incluye a pacientes con un tumor primario renal y enfermedad a distancia reseccable u oligometastásica. Sin embargo para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, la NCR es paliativa y hay que complementarla con tratamientos sistémicos (1).

Tradicionalmente la NCR se acompañaba con tratamiento sistémico con Interferón, con mejores resultados en términos de supervivencia que los pacientes que se trataban sólo con Interferón (191), sin embargo el panorama de tratamientos ha cambiado en los últimos años con la aparición de nuevos tratamientos.

El estudio CARMENA, un ensayo clínico aleatorizado de fase III de no inferioridad que investigaba la NCR seguida de sunitinib versus sunitinib solo, mostró que sunitinib solo no era inferior al tratamiento combinado en términos de SG (192). El ensayo incluyó a 450 pacientes con CCRcc metastásico de riesgo bajo e intermedio según los criterios del MSKCC que se asignaron aleatoriamente a uno u otro grupo. Los pacientes en ambos brazos tenían una media de afectación metastásica de dos sitios, una carga tumoral con una media de 140 ml de enfermedad medible según los Criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), de los cuales 80 ml representaron el tumor primario.

En pacientes con PS pobre, tumor primario pequeño y alto volumen metastásico y/o tumor sarcomatoide, no se recomienda la NCR (193). Estos datos también son confirmados por el estudio *CARMENA* (192).

En cuando al manejo de las metástasis, según la localización se pueden manejar con cirugía, radioterapia, ablación, embolización, etc. En una revisión sistemática, que incluía 8 estudios, se comparó la metastasectomía completa versus la incompleta (194–201). Seis estudios (195–197,199–201) informaron una mediana de SG o SCE significativamente más

larga después de una metastasectomía completa en comparación con metastasectomía incompleta.

Las metástasis óseas pueden ser tratadas con radioterapia guiada por imagen de dosis única (IGRT), con radioterapia IGRT hipofraccionada, o con metastasectomía ósea. En cuanto a las metástasis cerebrales hay muchas variedad de tratamiento según la localización. En un estudio donde se comparó la radiocirugía estereotáctica (SRS) versus la radioterapia de cerebro completo (WBRT) versus SRS con WBRT, la SG a dos años y el control intracerebral fueron equivalentes en pacientes tratados con SRS solo y SRS más WBRT. Ambos tratamientos fueron superiores a WBRT (202)

La embolización previa a la resección ósea o las metástasis espinales puede reducir la pérdida de sangre intraoperatoria (203). En pacientes seleccionados con metástasis óseas o paravertebrales dolorosas, la embolización puede aliviar los síntomas (204).

1.8.3.2 Tratamientos sistémicos.

Durante muchos años el manejo del CCR avanzado ha supuesto un reto para la medicina por la ausencia de respuesta a los tratamientos clásicos. La expresión por parte de la célula tumoral de genes como el de multirresistencia a drogas 1 (MDR-1), que codifica para la proteína transportadora p-glicoproteína, lo convierten en un tumor quimiorresistente, con una respuesta a la quimioterapia inferior al 10% (205). Podría ofrecerse en alguna excepción como el CCR de túbulos colectores y en el carcinoma medular (206).

También se ha considerado un tumor radiorresistente, si bien con el desarrollo de la técnica, la radioterapia y radiocirugía estereotáctica pueden ser útiles en el caso de metástasis óseas y cerebrales, aunque únicamente para paliar los síntomas producidos por las mismas (1).

La inmunoterapia con IFN α se ha usado tradicionalmente, sin embargo todos los estudios que compararon el IFN α en monoterapia con otros fármacos demostraron superioridad de sunitinib, bevacizumab más IFN α , y temsirolimus (207–210) por lo que el

IFN α ha sido reemplazado por la terapia dirigida en CCR metastásico. La IL-2 se ha utilizado también para tratar el CCR metastásico desde 1985 con buenas tasas de respuesta (210–212), sin embargo, estos mismo resultados se puede lograr con menos toxicidad con otros tratamientos, por lo que la IL-2 ya ha caído en desuso.

El mayor conocimiento de la patogénesis del CCR permitió desarrollar un nuevo arsenal terapéutico con nuevas dianas moleculares. Algunos de ellos son:

- **Bevacizumab:** Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a VEGF, reconociendo todas las isoformas de VEGF-A, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, inhibe la neovascularización tumoral y el crecimiento del tumor (7).
- **Sunitinib:** Inhibidor de tirosín-quinasa (TKI), que inhibe múltiples receptores TK, como los del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), los de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), el receptor de factor de células madre (KIT), la tirosín-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), el factor estimulador de colonias (CSF-1R), y el del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). Todos ellos implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión (7).
- **Pazopanib:** TKI que inhibe múltiples receptores: VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, (PDGFR)- α y β , receptor del factor de células madre (c-KIT). De este modo inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral (7).
- **Sorafenib:** Inhibidor multiquinasa que inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β), con lo que inhibe el crecimiento tumoral y reduce la angiogénesis tumoral (7).
- **Axitinib:** TKI selectivo de los receptores VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, inhibiendo la proliferación y supervivencia de las células endoteliales mediada por VEGF (7).

- **Temsirolimus:** Es un inhibidor selectivo de mTOR, lo que bloquea su capacidad de fosforilar y de controlar la actividad de los factores implicados en la traducción proteica (4E-BP1 y S6K, ambos en situación posterior a mTOR en la vía de la quinasa P13/AKT) que controlan la división celular. Además, mTOR regula la traducción de HIF-1 y HIF-2 α , que regulan la producción de VEGF. Por todo ello, temsirolimus inhibe el crecimiento celular por acción directa sobre el ciclo celular y también al disminuir los niveles de HIF y VEGF, reduce la vascularización (7).
- **Everolimus:** Es un inhibidor selectivo de mTOR, en concreto de mTORC1, de modo que interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1), la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) y reduce los niveles de VEGF. Por tanto inhibe el crecimiento y proliferación de las células tumorales, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y reduce la glicolisis (7).
- **Cabozantinib:** El cabozantinib es un TKI de administración oral que actúa sobre los receptores MET, AXL y VEGF. Después de que en un ensayo de fase I se observara actividad contra el CCR, en un ensayo controlado aleatorizado de fase III se evaluó la actividad del cabozantinib en el entorno de terapia de segunda línea (213–216).
- **Lenvatinib** TKI oral de VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, con actividad inhibidora contra los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4), receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR- α), y receptor para factor de células madre (KIT). Se ha investigado en un estudio de fase II aleatorizado en combinación con everolimus frente a lenvatinib o everolimus solo (1).
- **Tivozanib:** TKI potente y selectivo de VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Se comparó en dos ensayos fase III con sorafenib en pacientes metastásicos, con una ventaja de SLE en ambos estudios, pero no se observó ventaja de SG. En vista de la elección del sorafenib como brazo de control en el ensayo de primera línea, se considera que hay demasiada incertidumbre y demasiadas alternativas atractivas para respaldar su uso como primera línea (1).

El descubrimiento de los inhibidores de puntos de control inmunitario ha revolucionado recientemente el manejo del CCR metastásico. Son fármacos que bloquean ciertas proteínas que inhiben la respuesta del sistema inmunitario frente al cáncer. Estas proteínas reducen la actividad de los linfocitos T y pueden evitar que estas células destruyan las células cancerosas. Cuando se reduce la actividad de las proteínas inhibitorias, los inhibidores de puntos de control inmunitario aumentan la respuesta inmunitaria frente al cáncer. Las proteínas de puntos de control a las que se dirige este tipo de fármacos son la proteína de muerte programada 1 (PD-1), PD-L1 y el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) (217).

La terapia con inhibidores de punto de control de un solo agente no se recomienda como tratamiento de primera línea. Se ha investigado como terapia de segunda y tercera línea. Un ensayo de fase III de nivolumab versus everolimus después de una o dos líneas de terapia dirigida a VEGF *CheckMate 025* (NCT01668784) informó una SG más prolongada, mejor calidad de vida y menos eventos adversos de grado 3 o 4 con nivolumab que con everolimus (218).

El ensayo de fase III *CheckMate 21* (NCT02231749) mostró una superioridad de nivolumab e ipilimumab sobre sunitinib. La población era de riesgo intermedio y bajo de IMDC donde la combinación demostró un beneficio de SG, esto condujo a una aprobación de estos tratamientos y un cambio de paradigma en el tratamiento del CCR metastásico (219). Además la combinación de ipilimumab y nivolumab se asoció con tasas de respuesta más altas, tasas de respuesta completa y duración de respuesta mayor en comparación con sunitinib. La frecuencia de eventos adversos de grado 3-4 y los datos de calidad de vida favorecieron la combinación de ambos (219–221). El ensayo *Keynote-426* (NCT02853331) estudió la combinación de axitinib más pembrolizumab versus sunitinib en 861 pacientes con CCRcc metastásico sin tratamiento previo. La mediana de SLE en el brazo de pembrolizumab más axitinib fue de 15.1 meses versus 11.1 en el brazo de sunitinib, el riesgo de muerte fue un 47% menor en el brazo de axitinib más pembrolizumab en comparación con el brazo de sunitinib. Las tasas de respuesta también fueron más altas en el brazo experimental (222).

La selección del fármaco, fundamentalmente está basada en la clasificación del paciente en distintos grupos de riesgo, según los criterios de Motzer modificados (o criterios

de Heng) que también reciben el nombre de IMDC (51). Actualmente y tras estos estudios las recomendaciones de la EAU en cuanto al manejo del CCR metastásico son (1):

	1ª Línea	Alternativa
IMDC riesgo favorable	Nivolumab + Cabozantinib	Sunitinib
	Pembrolizumab + Axitinib	Pazopanib
	Pembrolizumab + Lenvatinib	
IMDC riesgo intermedio / alto	Nivolumab + Cabozantinib	Cabozantinib.
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	Pembrolizumab + Lenvatinib	Pazopanib.
	Nivolumab + Ipilimumab	

Tabla 19: Recomendaciones de tratamiento de 1ª línea de la AEU en CCR metastásico (1).

	2ª Línea	Alternativa
Tratamiento previo con inhibidores del punto de control.	Cualquier tratamiento dirigido a VEGF	
Tratamiento previo con TKI	Nivolumab	Axitinib
	Cabozantinib	

Tabla 20: Recomendaciones de tratamiento de 2ª línea de la AEU en CCR metastásico (1).

La combinación de pembrolizumab más axitinib así como nivolumab más cabozantinib y lenvatinib más pembrolizumab es el estándar de tratamiento, y se reserva ipilimumab más nivolumab en pacientes de riesgo intermedio y alto. Por lo tanto, se ha reemplazado la función de los VEGFR-TKI solos en primera línea. Sunitinib, pazopanib y cabozantinib siguen siendo opciones de tratamiento alternativas para los pacientes que no pueden recibir o tolerar estos tratamientos (1).

[2 OBJETIVOS.]

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

2 OBJETIVOS.

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

En la actualidad, el tratamiento para el carcinoma renal no metastásico es la resección quirúrgica, sin embargo, muchos pacientes terminan desarrollando metástasis, que por lo general les conducen a la muerte. Este resultado es consecuencia de la falta de marcadores tumorales más precoces y fiables, para el diagnóstico, seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento, al igual que de innovadoras técnicas diagnósticas altamente selectivas.

A pesar de la mejora que ha supuesto la integración de los nomogramas pronósticos en la rutina diaria de seguimiento de pacientes con CCR a la hora de predecir el curso evolutivo de la enfermedad, no disponemos de marcadores específicos de CCR para predecir el diagnóstico de enfermedad ni la recidiva de esta. Y ninguno de los modelos predictivos pronósticos han incorporado marcadores moleculares a lo largo de los años.

Los marcadores moleculares hasta ahora estudiados no han supuesto una mejora clara de precisión sobre los sistemas de pronóstico actuales, ninguno ha sido validado externamente y su uso no está recomendado en la práctica clínica habitual.

El estudio de la biología molecular del CCR no solo ha permitido determinar nuevas dianas terapéuticas para el cáncer renal sino también descubrir moléculas implicadas en la fisiopatología del CCR, que pueden ser útiles como marcadores pronósticos de la enfermedad.

La CAIX resulta un marcador muy interesante en el CCR por diversos motivos: En primer lugar como herramienta diagnóstica, dado que se expresa en el 86-96% de los tumores, siendo su expresión prácticamente nula en el tejido renal sano. Además, en cuanto al tejido renal tumoral, la expresión de la CAIX presenta un patrón variable entre los diferentes subtipos histológicos. La mayoría de carcinomas renales de células claras (>95%), mostraron niveles altos y homogéneos de expresión de CAIX, mientras que la

expresión de esta enzima en carcinomas renales de subtipo oncocitoma, papilar y cromóforo era considerablemente menor. Por lo tanto, la CAIX también puede emplearse como marcador diagnóstico de diferentes subtipos de cáncer renal (106).

También, se ha propuesto como herramienta predictiva de respuesta al tratamiento inmunoterápico producido por la IL-2 (223,224) y actualmente se encuentra en investigación como posible diana terapéutica (225,226).

Es por todo esto que nos hemos planteado estudiar la expresión de CAIX en nuestra población de pacientes con carcinoma renal, y valorar su relación o no con el fenómeno de progresión de la enfermedad y con los diferentes tipos histológicos.

2.2 OBJETIVOS.

Objetivos primarios:

- Determinar la expresión de Anhidrasa Carbónica IX (CAIX) en tejido y suero de pacientes diagnosticados de Carcinoma de Células Renales.
- Valorar si la expresión de CAIX está relacionada con el grado nuclear, la presencia de necrosis y el estadio tumoral.

Objetivos secundarios:

- Determinar los niveles de CAIX en suero de pacientes con CCR, ver su variación tras la nefrectomía radical y su evolución en el tiempo según desarrollen los pacientes o no recidiva tumoral.
- Utilizar la expresión de CAIX como apoyo para confirmar la sospecha de diagnóstico de masas renales pequeñas y su confirmación histológica tras la nefrectomía parcial.
- Analizar las escalas pronósticas para CCR ya conocidas, y valorar la posible inclusión de la CAIX como método predictor de recidiva tumoral.

[3 HIPÓTESIS DE TRABAJO.]

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

3 HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Hipótesis principal

- Los niveles de CAIX en suero de pacientes con CCR, presentan variaciones tras la nefrectomía radical, existiendo grandes diferencias en los valores de expresión de dicha molécula, que pueden llegar o no a desaparecer según desarrollen los pacientes o no recidiva tumoral.

Hipótesis secundarias:

- La expresión sérica de CAIX puede ser utilizada como marcador de carcinoma de células renales en el proceso diagnóstico de las masas renales pequeñas y orientar a la necesidad o no de tratamiento quirúrgico.
- La inclusión de la CAIX como factor en las escalas pronósticas ya establecidas, puede mejorar la estimación de recidiva y supervivencia de las mismas.

4 POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS.

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

4 POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO.

Pacientes procedentes del Área 3 del mapa sanitario de Aragón, que incluye el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza, los Centros Médicos de Especialidades (CME) “Inocencio Jiménez”, Ejea y Tarazona y que son tratados en el HCULB de Zaragoza, perteneciente a la red pública del Servicio Aragonés de Salud de Aragón. Esta área incluye aproximadamente 300.000 habitantes (un 25% de la población aragonesa), distribuidos en 22 zonas de salud y que incluye 115 municipios, entre ellos Zaragoza capital.

El Mapa Sanitario de Aragón, aprobado por el Decreto 130/1986, de 19 de diciembre, representa la organización territorial de los centros y establecimientos que conforman el Servicio de Salud de la Comunidad Autónoma. En él se establece la ordenación territorial y funcional en Zonas de Salud, Sectores y Áreas de Salud, y cuya revisión se realiza anualmente en función de las alegaciones recibidas.

El Departamento de Salud y Consumo, mediante el Decreto 148/2002, de 30 de abril, del Gobierno de Aragón, por el que se aprueba la estructura del Servicio Aragonés de Salud y se modifica su Reglamento, está potenciando la organización territorial del Sector Sanitario con la finalidad de acercar la Administración Sanitaria al ciudadano y de mejorar la eficacia y eficiencia del Sistema de Salud de Aragón. A partir de este Decreto se modifica la anterior organización territorial en nueve sectores, y se establecen los ocho Sectores Sanitarios actuales, que son los siguientes:

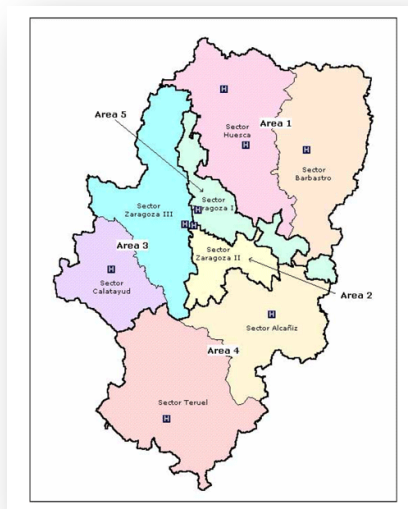


Figura 38: Mapa sanitario de Aragón

4.1.1 Criterios de inclusión.

Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad sometidos a nefrectomía radical en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.
- Diagnóstico histológico de carcinoma renal obtenido por nefrectomía.
- Se admitieron todos los subtipos histológicos malignos.
- Se admitieron todos los estadios tumorales.
- Se admitieron nuevos diagnósticos y recaídas.
- Firmar el Consentimiento Informado aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y que se encontraba anexo al Consentimiento Informado de nefrectomía radical (ANEXO III Y ANEXO IV).

4.1.2. Criterios de exclusión.

Los pacientes incluidos en el presente estudio no podían cumplir los siguientes criterios de exclusión:

- Tratamiento previo del carcinoma renal con quimioterapia o radioterapia.
- Intervención en otro centro.
- Nefrectomía parcial / tumorectomía.
- Patología no tumoral.
- Diagnóstico histológico diferente de CCR.
- No cumplan los criterios de inclusión.

4.2 MATERIALES UTILIZADOS.

4.2.1 Material tisular.

Se utilizó tejido tumoral y tejido renal sano adyacente procedente de nefrectomías realizadas a pacientes afectos de carcinoma de células renales, entre abril de 2008 y diciembre 2016, en el Servicio de Urología del HCULB.

4.2.2 Suero.

La recogida de la sangre se realizó en tubos de heparina de litio (que favorece la separación del plasma) y en tubos secos (que contienen un gel de sílice que favorece la formación del coágulo) para la recolección de suero.

4.2.3 Material de procesamiento de las muestras.

4.2.3.1 Material de inmunohistoquímica.

- **De fijación:** Paraformaldehído (PFA) al 4% Panreac (141451.1210) y alcohol 100°, diluido con agua milliQ (Biocel-Millipore).
- **De lavado:** PT-Link (Dako, Denmark), *buffer* de pH ácido o básico en función del anticuerpo (*Target Retrieval Solution*, High pH or Low pH, Dako, Denmark) y *buffer* de lavado (Dako, Denmark).
- **Tinción inmunohistoquímica:** Dako EnVision FLEX+ Mouse Kit, peroxidasa endógena (*Peroxidase-Blocking Reagent*, EnVision™, Dako, Denmark), anticuerpo correspondiente (tabla 22), EnVision FLEX + *Mouse linker*.
- **Amplificación de la señal:** Polímero marcado con peroxidasa *horseradish* EnVision™/HRP.
- **Reacción de color (marrón):** Diaminobencidina (DBC) + cromógeno en *buffer* de sustrato (Dako, Denmark).
- **Tratamiento final para observación al microscopio:** Hematoxilina de Mayer, alcohol y xileno.

Tabla 21: Resumen de materiales de inmunohistoquímica utilizados.

- **HIF-1 α** (Anticuerpo monoclonal IgG murino 120kDa, clon H1alpha67 - Thermo Scientific ®, Ref MS-1164-).
- **VEGF** (Anticuerpo policlonal de conejo 19-22kDa-Thermo Scientific ®, Ref RB-9031-).
- **VEGFR1** (Anticuerpo policlonal de conejo - Thermo Scientific ®, Ref PA1-37710-).
- **VEGFR2** (Anticuerpo policlonal de conejo 180kDa - Thermo Scientific ®, Ref RB-1526-).
- **VEGFR3** (Anticuerpo policlonal de conejo - Thermo Scientific ®, Ref PA1-37712-).
- **PTEN** (Anticuerpo monoclonal IgM murino 60kDa, clon 17.A - Thermo Scientific ®, Ref MS-1601-S0-).
- **CAIX** (Anticuerpo policlonal de ratón (R&D System. Ref. AF21881).

Tabla 22: Resumen de anticuerpos utilizados.

4.2.3.2 Material de Citometría de flujo.

Se utilizaron los anticuerpos: CD3, CD10, CD13, CD26, CD31, CD44, CD133 y CAIX. La función de estos es:

Anticuerpo	Función	Casa Comercial
CD3	Transducción de señales y expresión en la superficie celular del TCR.	Beckman & Coulter
CD10	Escisión de diversos péptidos inflamatorios y vasoactivos.	Beckman & Coulter
CD13	Eliminación de residuos N terminales de péptidos. Transcripción en las células epiteliales y endoteliales del intestino, hígado y riñones.	Beckman & Coulter
CD26	Molécula coestimuladora de células T y molécula de adhesión celular. Se expresa en células del epitelio tubular proximal renal.	Beckman & Coulter
CD31	Migración celular transendotelial	Immunotech
CD44	Transducción de señales de activación hacia la célula, molécula de adhesión que media la fijación de leucocitos y direccionamiento hacia órganos linfoides periféricos y sitios de inflamación	Beckman & Coulter
CD133	Marcador de células madre sin función conocida	Beckman & Coulter
CAIX	Se encarga de la regulación del pH para favorecer la progresión del ambiente tumoral. Altamente expresado en el cáncer renal de células claras	R&D System

Tabla 23: Resumen materiales de citometría de flujo utilizados.

4.2.3.3 Materiales de técnica de ELISA.

La determinación de CAIX en el suero de los pacientes se realizó mediante técnica ELISA, de manera automática en un aparato del modelo Quantalyser 160 de la marca Werfen. Se utilizó el test comercial para detección de CAIX: El inmunoensayo *Quantikine® Human Carbonic Anhydrase IX de R&D*. Se trata de un ELISA en fase sólida de 4,5 horas diseñado para medir la CAIX humano en sobrenadantes de cultivos celulares, suero, plasma y orina. Contiene el ectodominio CAIX humano recombinante expresado en NS0 y se ha demostrado que cuantifica con precisión el factor recombinante. Los componentes del Kit son los siguientes:

Parte	Referencia	Descripción	Almacenamiento
Microplaca de CAIX humana	893173	Microplaca de poliestireno de 96 pocillos (12 tiras de 8 pocillos) recubierta con un anticuerpo monoclonal específico para CAIX humano.	Puede almacenarse hasta 1 mes a 2-8 °C.
Conjugado de CAIX humana	893174	21 mL de un anticuerpo policlonal específico para CAIX humano conjugado con peroxidasa de rábano picante con conservantes.	Puede almacenarse hasta 1 mes a 2-8 °C.
Estándar de CAIX humana	893175	CAIX humano recombinante en una solución de proteína tamponada con conservantes, liofilizado.	
Diluyente de ensayo RD1-21	895215	12 mL de una base proteica tamponada con conservantes.	
Diluyente de calibrador RD6-12	895214	21 mL de suero animal tamponado con conservantes.	
Concentrado de tampón de lavado	895003	21 mL de una solución concentrada 25 veces de surfactante tamponado con conservante. Puede volverse amarillo con el tiempo.	
Reactivo de color A.	895000	12 mL de peróxido de hidrógeno estabilizado.	

Reactivo de color B.	895001	12 mL de cromógeno estabilizado (tetrametilbencidina).
Stop solution	895032	6 mL de ácido sulfúrico 2 N.
Selladores de placas.		4 tiras adhesivas.

Tabla 24: Resumen materiales de ELISA incluidos en el kit Quantikine® Human Carbonic Anhydrase IX.

Otros materiales requeridos no incluidos en el kit:

- Lector de microplacas capaz de medir la absorbancia a 450 nm, con la longitud de onda de corrección establecida en 540 nm o 570 nm.
- Pipetas y puntas de pipeta.
- Agua desionizada o destilada.
- Botella de chorro, dispensador múltiple o lavador de microplacas automático.
- Probeta graduada de 500 mL.
- Agitador de microplacas orbital horizontal (órbita de 0,12") capaz de mantener una velocidad de 500 ± 50 rpm.
- Tubos de ensayo para dilución de estándares.
- Controles IX de anhidrasa carbónica humana (opcional; R&D Systems®, catálogo n.º QC24).

4.2.3.4 Materiales del cultivo celular.

Procesado con DMSO (Dimetilsulfóxido) a la porción de tejido destinada a la realización de cultivo celular.

4.3 MÉTODOS.

4.3.1 Diseño del estudio.

Estudio de cohortes prospectivo, unicéntrico y centralizado en el laboratorio del departamento de Inmunología del HCULB. Se trata de un estudio observacional, analítico y con un seguimiento prospectivo.

Se pretende evaluar si la expresión tisular de CAIX se correlaciona con el pronóstico de pacientes con CCR. Para ello, se analiza la expresión de CAIX en muestras de tejido renal (tumoral y sano) procedente de las piezas quirúrgicas de pacientes sometidos a nefrectomía radical por carcinoma de células renales (CCR), así como en suero de los pacientes, y se realiza un seguimiento de dichos pacientes.

Periodo de inclusión de ocho años de recogida de muestras: Abril 2008 - Diciembre 2016.

Periodo de seguimiento prospectivo de 10 años tras la primera inclusión y hasta 1 año con el fin de la inclusión de muestras.

Solicitud de análisis de sangre para determinar los niveles de CAIX a los pacientes con sospecha de CCR antes de la cirugía a las 24 horas de ésta y pasados al menos 6 meses tras la cirugía.

En caso de nueva intervención quirúrgica por recidiva, se determinó la CAIX antes de la cirugía y a las 24 horas de ésta.

El consentimiento informado fue aceptado por el Comité Ético de investigación Clínica de Aragón (CEICA), quien con fecha 27/6/2012 y en su acta 12/2012 emitió dictamen favorable a nombre de la Dra. María Berta Sáez Gutiérrez; y fue vuelto a revisar por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) a favor del Dr. José Manuel Sánchez Zalabardo en su reunión del 20/4/2016, acta CP08/2016.

Fue nuevamente revisado para este proyecto y aceptado en su reunión del 9/11/2016 en el nº acta 19/2016 (ANEXO V) a favor de la Dra. Cristina Plaza Alonso.

4.3.2. Recogida de datos.

De todos los paciente incluidos en el estudio, se recogieron datos de forma preoperatoria, intraoperatoria, del resultado de la anatomía patológica así como de la evolución del paciente y la enfermedad. Para ello se elaboró una hoja de recogida de datos, así como una base de datos con dicha información (debidamente codificada y anonimizada según normativa CEICA) y se establecieron las variables a estudio (ANEXO I).

4.3.3 Clasificación de los pacientes.

4.3.3.1 TNM.

Los pacientes incluidos en el estudio, se estadiaron en base a la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicada en 2017.

T - Tumor primario.
<p>TX: El tumor primario no se puede evaluar.</p> <p>T0: No evidencia de tumor primario.</p> <p>T1: Tumor ≤ 7 cm en su mayor diámetro, limitado al riñón.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1a Tumor ≤ 4 cm. - T1b Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm. <p>T2 Tumor > 7 cm en su mayor diámetro, limitado al riñón.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T2a Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm. - T2b Tumor > 10 cm, limitado al riñón <p>T3 El tumor se extiende a las venas principales o tejidos perirrenales, pero no hay afectación de la glándula suprarrenal ipsilateral y no sobrepasa más allá de la fascia de Gerota.</p> <ul style="list-style-type: none"> - T3a El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o a sus ramas segmentarias, o invade la grasa del seno perirrenal y / o renal (grasa peripélvica), pero no sobrepasa más allá de la fascia de Gerota. - T3b El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma. - T3c El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava. <p>T4 El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo extensión contigua en la glándula suprarrenal ipsilateral).</p>
N - Ganglios linfáticos regionales.
<p>NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.</p> <p>N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1 Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.</p>
M - Metástasis a distancia.
<p>M0 No hay metástasis a distancia.</p> <p>M1 Metástasis a distancia.</p>

Tabla 25: Clasificación TNM de los tumores renales.

4.3.3.2 ECOG Performance Status.

Se clasificó el estado general de los pacientes al diagnóstico en función de la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

ECOG 0	Paciente asintomático. Capaz de realizar las actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que impiden realizar trabajos arduos, pero se desempeña normalmente en las actividades cotidianas. Sólo pasa en cama las horas de la noche.
ECOG 2	El paciente presenta síntomas que hacen que permanezca en cama varias horas al día además de la noche, sin superar el 50% del día.
ECOG 3	El paciente tiene que permanecer más del 50% del día en cama, necesita ayuda para realizar las actividades básicas como vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece en cama el 100% del día, necesita ayuda para todas las actividades básicas.
ECOG 5	Paciente fallecido.

Tabla 26: ECOG.

4.3.4 Procedimientos realizados.

Se tomaron 2 muestras de tejido tumoral y 2 muestras de tejido renal sano distal al tumor mediante corte con bisturí. El procesado de las muestras se realizó de forma inmediata tras la extracción quirúrgica de la pieza, para que el tejido fresco obtenido conservara su morfología intacta. El objetivo de la extracción de las piezas fue realizar:

- Estudio inmunohistoquímico.
- Conservación en nitrógeno líquido para colección de Banco de Tumores IACS (Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud).
- Citometría de flujo.
- Técnica de ELISA.
- Cultivo celular.

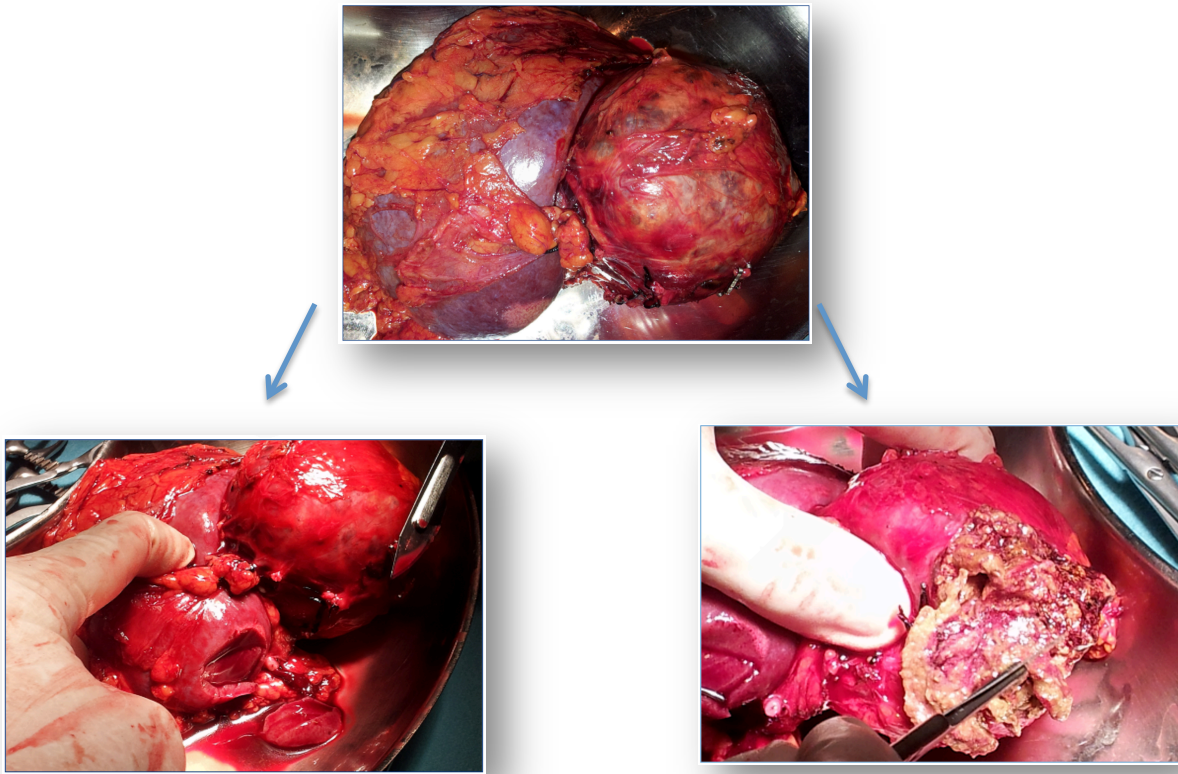


Figura 39: Pieza de nefrectomía y muestras de tejido sano y tejido tumoral.

El suero se obtuvo mediante punción endovenosa, una muestra de sangre periférica de los pacientes. La muestra se procesó dentro de las primeras 24 horas tras la extracción, realizándose para la recogida del suero centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos. Se recogió entonces la parte sérica por decantación y se congeló a -20°C .

4.3.4.1 Inmunohistoquímica.

Tras la extracción de las muestras, estas se incluyeron en PFA (paraformaldehído) al 4% durante 24 horas. Posteriormente se realizó desparafinización e hidratación de las muestras en series de alcohol graduales desde el 100% al 70% y agua corriente, durante 5 minutos y nuevamente inclusión en parafina.

Se recuperó el antígeno mediante PT-Link (Dako, Denmark) a través del calentamiento de las piezas a 92°C en buffer, con pH ácido o básico en función del anticuerpo (Target Retrieval Solution, High pH or Low pH, Dako, Denmark) durante 20 minutos.

Se lavó entonces en buffer de lavado (Dako, Denmark) y se utilizó Dako EnVision FLEX+ Mouse Kit para realizar el estudio inmunohistoquímico. A continuación, se añadió brevemente peroxidasa endógena (Peroxidase-Blocking Reagent, EnVision™, Dako, Denmark) seguida de los anticuerpos primarios HIF-1 α (Anticuerpo monoclonal IgG murino 120kDa, clon H1alpha67 - Thermo Scientific ®, Ref MS-1164-), VEGF (Anticuerpo policlonal de conejo 19-22kDa - Thermo Scientific ®, Ref RB-9031-), VEGFR1 (Anticuerpo policlonal de conejo - Thermo Scientific ®, Ref PA1-37710-), VEGFR2 (Anticuerpo policlonal de conejo 180kDa - Thermo Scientific ®, Ref RB-1526-), VEGFR3 (Anticuerpo policlonal de conejo - Thermo Scientific ®, Ref PA1-37712-), PTEN (Anticuerpo monoclonal IgM murino 60kDa, clon 17.A - Thermo Scientific ®, Ref MS-1601-S0-), y CAIX (Anticuerpo policlonal de ratón (R&D System. Ref. AF21881) todos ellos se utilizaron tanto en las secciones de tejido renal tumoral como tejido renal sano obtenidas de cada paciente.

Se incubaron entonces las secciones obtenidas de cada paciente con EnVision FLEX + Mouse linker seguidos del polímero marcado con peroxidasa de horseradish EnVision™/HRP. La reacción de color fue desarrollada por DAB + cromógeno en buffer de sustrato (Dako, Denmark), resultando en un producto de reacción marrón. Las secciones fueron tratadas con hematoxilina de Mayer, deshidratadas en series gradientes de alcohol, aclaradas con xileno y montadas para observar en microscopio. En los controles negativos, se omitió el anticuerpo primario.

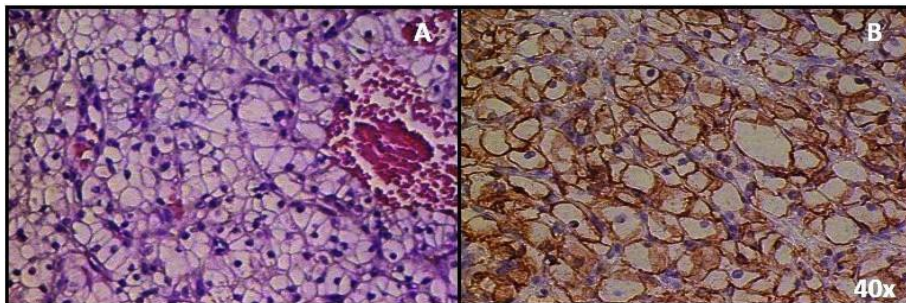


Figura 40: Estudio inmunohistoquímico de una muestra de CCRcc. A: Tinción hematoxilina-eosina. B: Marcaje de CAIX. Objetivo 40x.

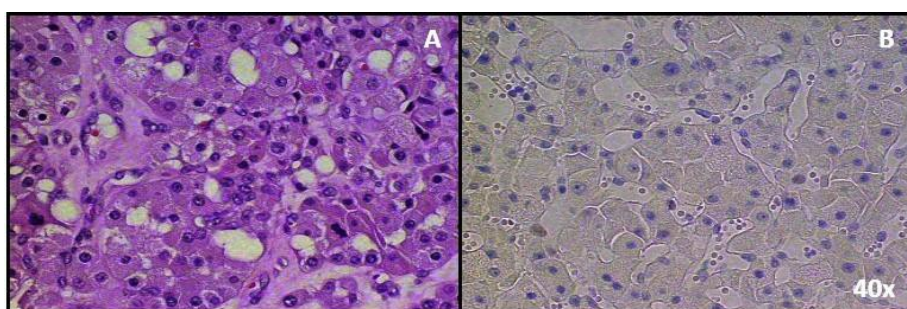


Figura 41: Estudio inmunohistoquímico de tejido renal sano. A: Tinción hematoxilina-eosina. B: Marcaje de CAIX. Objetivo 40x.

El mismo patólogo, analizó todas las muestras en el mismo microscopio Leica® y la expresión inmunohistoquímica de los distintos marcadores se evaluó de dos formas complementarias:

- Como Porcentaje de expresión: Con un valor numérico de 0 a 100.
- Como Intensidad de expresión: En este caso el grado de reactividad inmunohistoquímica se evaluó en una escala de 0 a 3:

+0	Negativa o ausencia de tinción.
+1	Tinción débil positiva.
+2	Tinción moderada positiva.
+3	Tinción intensamente positiva.

Tabla 27: Intensidad de expresión.

4.3.4.2 Citometría de flujo.

El objetivo fue estudiar la existencia de un fenotipo diferente entre células tumorales y células normales, con la expresión de CAIX como objeto del estudio.

Primero se estudió la viabilidad celular mediante el conteo de las células con la cámara de Neubauer y Trypan Blue, reactivo que penetra en aquellas células cuya membrana está dañada, ayudando a distinguir y así cuantificar las células viables. Una vez conocido el

número de células vivas, se calcula cuantas se requieren para el experimento y se lavan dos veces con PBS.

Se incubaron 5 μ l a 0,2 mg/ml de cada anticuerpo con 50 μ l de suspensión celular o 100.000 células, durante 30 minutos a 4°C. Se trata de un marcaje directo ya que cada anticuerpo se encuentra conjugado con un fluorocromo (PE: rojo o FITC: verde). Los fluorocromos son moléculas sensibles a la luz, por lo que trabajamos cubriendo las muestras con papel de aluminio para evitar su degradación.

4.3.4.3 ELISA.

Se trata de un ELISA en sándwich en el que las muestras se incuban en una placa de 96 pocillos cubiertos con el anticuerpo primario contra la molécula que queremos detectar, es decir, contra la CAIX, en presencia de un anticuerpo secundario marcado. Las muestras se pipetea en los pocillos y cualquier CAIX presente se une al anticuerpo inmovilizado. Después de lavar cualquier sustancia no unida, se agrega a los pocillos un anticuerpo policlonal ligado a enzima específico para la CAIX humano. Después de un lavado para eliminar cualquier reactivo de enzima-anticuerpo no unido, se agrega una solución de sustrato cromogénico a los pocillos y el color se desarrolla en proporción a la cantidad de CAIX unido en el paso inicial. Se detiene el desarrollo del color y se mide la intensidad del color. La intensidad de la coloración es proporcional a la concentración de la molécula en la muestra a estudio.

Los pasos específicos a seguir son los siguientes:

1. Se añaden 50 μ L de Diluyente de ensayo RD1-21 a cada pocillo.
2. Se agregan 100 μ L de la muestra sérica por pocillo. Se cubre con la tira adhesiva y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de microplacas orbital horizontal (Órbita de 0,12") ajustada a 500 ± 50 rpm.
3. Se aspira cada pocillo y se lava, repitiendo el proceso tres veces para un total de cuatro lavados. Se lava llenando cada pocillo con tampón de lavado (400 μ L) utilizando una botella rociadora. La eliminación completa del líquido en cada paso es esencial para un buen rendimiento. Después del último lavado, se elimina cualquier tampón de

lavado restante aspirando o decantando, se invierte el plato y se seca con toallas de papel limpias.

4. Se añaden 200 μL de conjugado de CAIX humana a cada pocillo. Se cubre con una nueva tira adhesiva y se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente en el agitador.
5. Se repite la aspiración / lavado como en el paso 3.
6. Se agregan 200 μL de solución de sustrato a cada pocillo, y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente protegiendo de la luz.
7. Se añaden 50 μL de solución de stop a cada pocillo. El color de los pocillos debe cambiar de azul a amarillo.
8. Se determina la densidad óptica de cada pocillo en 30 minutos, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450 nm.

Los valores de referencia utilizados en individuos sanos son los que aporta el Kit de ELISA Quantikine® Human Carbonic Anhydrase IX con un porcentaje de detección del 100%, la mediana de la CAIX humana en suero es de 57 pg/mL con un rango que va de 17.7 - 216 pg/mL.

Las características propias obtenidas de nuestro ensayo fueron las siguientes:

- Tipo de ensayo: Solid Phase Sandwich ELISA.
- Formato: Placa de 96 pocillos.
- Duración: 4.5 horas.
- Tipo de muestras y volumen utilizado por cada pocillo: Cell Culture Supernates (100 μL), Serum (100 μL), EDTA Plasma (100 μL), Heparin Plasma (100 μL), Citrate Plasma (100 μL), Urine (100 μL).
- Sensibilidad: 4.39 pg/mL.
- Rango de ensayo: 15.6-1,000 pg/mL (Cell Culture Supernates, Serum, EDTA Plasma, Heparin Plasma, Citrate Plasma, Urine).
- Especificidad: Natural and recombinant human CAIX.
- Reactividad cruzada: <0.5% reactividad cruzada observada en las moléculas. <50% reactividad cruzada observada en las especies.
- Interferencias: No se observaron interferencias significativas.

4.3.4.4 Cultivo celular.

Se realizó en los casos en los que el material de la pieza reservada para el estudio inmunohistoquímico fue suficiente para realizar el mismo, con la intención de realizar estudios futuros.

Se siguió el mismo procedimiento tanto para la muestra normal como para la muestra tumoral en paralelo. Se realizó una digestión mecánica con tijeras durante 10 minutos, y después una digestión enzimática con colagenasa a 2mg/ml durante una hora en baño a 37°C con agitación. Una vez conseguida una suspensión, la pasamos por filtros de diferentes tamaños para eliminar restos de tejido que no se hubieran digerido. La suspensión celular obtenida, se lava tres veces mediante centrifugación para eliminar restos celulares, eritrocitos, plaquetas, etc. El pellet celular resultante de cada muestra se sembró en medio REGM (LONZA), medio selectivo para células renales que contiene SFB, hidrocortisona, transferrina, gentamicina sulfato, triyodotironina (T3), epinefrina, insulina y rhEGF (factor de crecimiento epidérmico).

Los cultivos se mantuvieron en una estufa con 5% de CO₂ a 37°C. Cuando los cultivos estaban cerca de alcanzar la confluencia se tripsinizaron y se expandieron a un frasco de mayor tamaño. La tripsina rompe las uniones focales de las células adherentes con el plástico, como es el caso de las células renales.

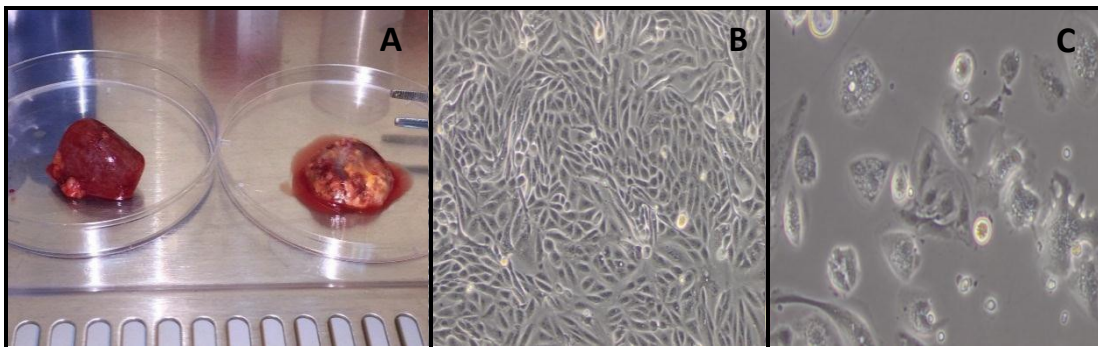


Figura 42: A Muestra renal normal en la placa izquierda y muestra renal tumoral en la placa derecha. B: Cultivo de células renales normales 10x. C: Cultivo de células renales tumorales 20x.

4.3.5 Análisis estadístico de los resultados.

Se ha realizado estadística descriptiva e inferencial utilizando para ello los parámetros estadísticos adecuados para cada variable, teniendo en cuenta su distribución, el tipo de variable y la posibilidad de apareamiento de los datos.

Para llevar a cabo el análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico *PASW Statistic* v.24.0.0 (*SPSS Inc.*). Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para la realización de los gráficos se ha utilizado el paquete estadístico *PASW Statistic* v.24.0.0 (*SPSS Inc.*), así como el generador de gráficos de Microsoft® Excel®.

4.3.5.1 Análisis Descriptivo.

En esta parte, el objetivo fundamental ha sido describir las variables a estudio desde el punto de vista numérico y gráfico. Para las variables cualitativas se han descrito las frecuencias absolutas y relativas y los porcentajes; y para las variables cuantitativas se aporta la media, Intervalo de Confianza (IC) al 95%, varianza, desviación estándar, así como la mediana junto con los valores mínimos y máximos y el rango. Para las variables cuantitativas se han aplicado las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors.

Para complementar este análisis, los datos se han resumido en tablas, y se han incluido tanto diagramas de sectores como diagramas de barras e histogramas.

4.3.5.2 Análisis Inferencial.

El estudio se ha realizado en el conjunto de pacientes con CCRcc.

Se ha realizado un estudio bivalente para analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos entre la variable cualitativa “expresión inmunohistoquímica de CAIX en tejido tumoral (positiva/negativa)” y las siguientes variables:

- Sexo. - ECOG.
- Tamaño tumoral. - Progresión.
- Tamaño tumoral >10cm. - Éxitus por CCR.
- Parámetros de la clasificación TNM. - SG, SLE, SCE.
- Estadío. - CAIX en suero prequirúrgico.
- Fuhrman. - CAIX en suero postquirúrgico.
- Necrosis tumoral.

Así mismo en el análisis inferencial se ha realizado un estudio entre la variable cuantitativa no paramétrica: "expresión de CAIX en suero prequirúrgico" y las siguientes variables:

- Sexo. - ECOG.
- Tamaño tumoral. - Progresión.
- Tamaño tumoral >10cm. - Éxitus por CCR.
- Parámetros de la clasificación TNM. - SG, SLE, SCE.
- Estadío. - CAIX en suero postquirúrgico.
- Fuhrman. - Curva ROC progresión.
- Necrosis tumoral. - Curva ROC éxitus por CCRcc.

Y también con la variable cuantitativa no paramétrica expresión de CAIX en suero postquirúrgico" y las siguientes variables:

- Sexo. - Estadío.
- Tamaño tumoral. - Fuhrman.
- Tamaño tumoral >10cm. - Necrosis tumoral.
- Parámetros de la clasificación TNM. - ECOG.

- Progresión.
- Éxito por CCR.
- SG, SLE, SCE.
- Curva ROC progresión.
- Curva ROC éxito por CCRcc.

En función de la variable a estudio, los test utilizados han sido los siguientes:

- **Variable cuantitativa - cualitativa:** En todas las variables cuantitativas, para ver si siguen una distribución normal se ha aplicado la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. Se ha utilizado el test de la T-Student para muestras independientes siempre que se cumplieran las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas según la prueba de Levene); en caso contrario, se ha utilizado la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Para muestras independientes que no cumplieran la normalidad al compararlas con variables cualitativas de más de 2 categorías se emplea el test de Kruskal Wallis. Cuando la significancia estadística en el test de Kruskal Wallis era $<0,001$ se ha realizado el análisis de las categorías intravariante una a una con la prueba de U de Mann-Whitney, asumiendo una significancia estadística $<0,05$ según el número de categorías: 0,016 para 3 categorías, 0,012 para 4 categorías. La representación gráfica se ha realizado con diagramas de cajas.
- **Variable cuantitativa - cuantitativa:** Para el estudio de la relación entre variables cuantitativas se ha empleado el coeficiente de correlación de Pearson (cuando alguna de las variables era normal) y el de Spearman (cuando ninguna de las variables cumplía la normalidad). La representación gráfica se ha realizado con diagramas de dispersión.
- **Variable cualitativa - cualitativa:** Se ha aplicado el test de la Chi-Cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2,

cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado) en caso necesario. Se ha representado mediante tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como el test utilizado y su significación. Para los resultados estadísticamente significativos se han calculado los riesgos relativos con el Intervalo de Confianza (IC) al 95%. En los casos que no se cumplían los criterios de hipótesis para la Chi-Cuadrado se han agrupado los datos intravariante para reconvertir los datos y poder realizar tablas 2x2 y por lo tanto aplicar la Prueba exacta de Fisher.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

Con las variables significativas en el estudio univariante se realizó un análisis de regresión lineal simple multivariante, para analizar la significación conjunta de las variables con la CAIX.

Los análisis de supervivencia se han realizado para el subgrupo de la muestra de CCRcc. Se han analizado las siguientes variables:

- ✓ Supervivencia global (SG): tiempo hasta el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
- ✓ Supervivencia libre de progresión (SLE): tiempo hasta la detección de la primera progresión.
- ✓ Supervivencia cáncer específica (SCE): tiempo hasta el fallecimiento del paciente por la enfermedad.

El tiempo se ha medido en meses, desde el inicio del tratamiento (fecha de intervención quirúrgica) hasta la fecha en la que se produjo el evento a estudio (muerte por enfermedad, muerte por otra causa o progresión), o hasta que finalizó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento.

Se ha procedido a analizar la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado a partir del estimador producto límite de Kaplan-Meier, contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores (estudio bivariante); para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, utilizando los contrastes de Mantel-Haenszel (log-rank). Cuando la variable predictora era cuantitativa se ha realizado la regresión de Cox simple. Se ha representado en ambos casos con gráficos de supervivencia.

Se ha realizado un modelo predictivo del valor de la CAIX respecto a la progresión y al éxito por CCRcc, con determinación de puntos de corte, para ello se ha realizado el área bajo la curva ROC con la estimación de la sensibilidad y la especificidad. Se ha representado con curvas ROC.

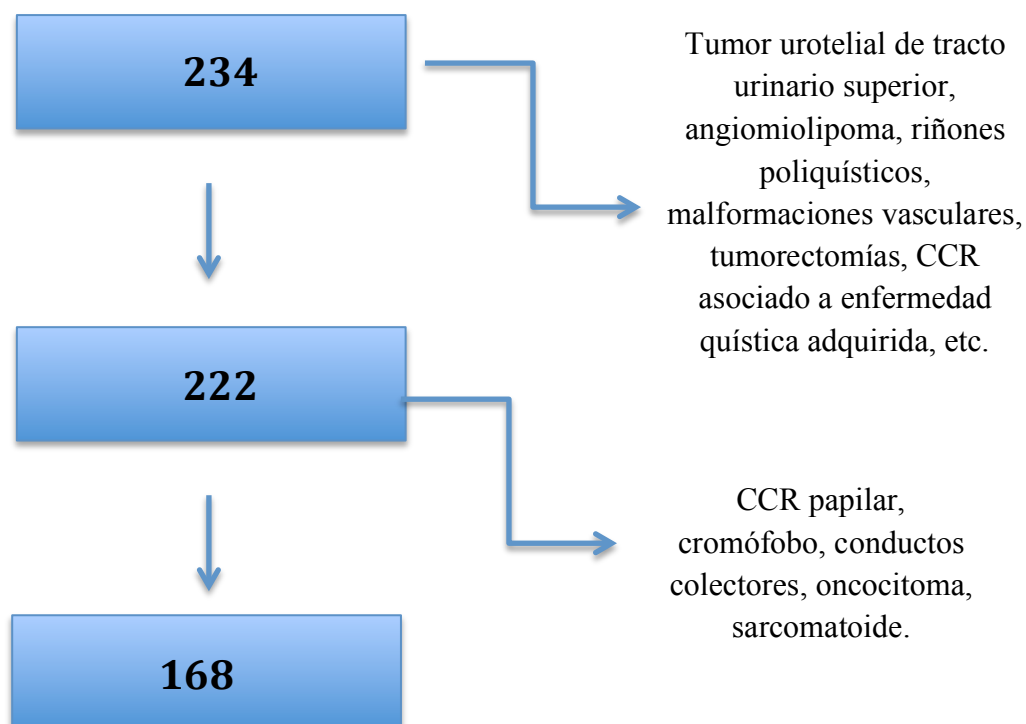
[5 RESULTADOS.]

5 RESULTADOS.

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO.

5.1.1 Características generales de la muestra.

Entre el 29 de abril de 2008 y el 13 de diciembre de 2016 se han llevado a cabo un total de 234 nefrectomías radicales en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, de las cuales 222 cumplían los criterios de inclusión del estudio. Los 12 casos que no cumplían criterios de inclusión se debían a anatomías patológicas diferentes de CCR como: Tumor urotelial de tracto urinario superior, angiomiolipomas, riñones poliquísticos, CCR asociado a enfermedad quística adquirida, malformaciones vasculares, tumorectomías y nefrectomías parciales, etc. De estos 222 tumores posteriormente se seleccionaron 168 que eran los que cumplían las características de CCRcc.



5.1.2 Carcinoma de Células Renales.

5.1.1.1 Sexo.

La distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función del sexo se muestra en la tabla 28, siendo mayoritariamente varones los pacientes en los que se realiza la nefrectomía (**68,9%**).

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	153	68,9%
Femenino	69	31,1%
Total	222	100,0%

Tabla 28: Distribución de pacientes con CCR por sexo.

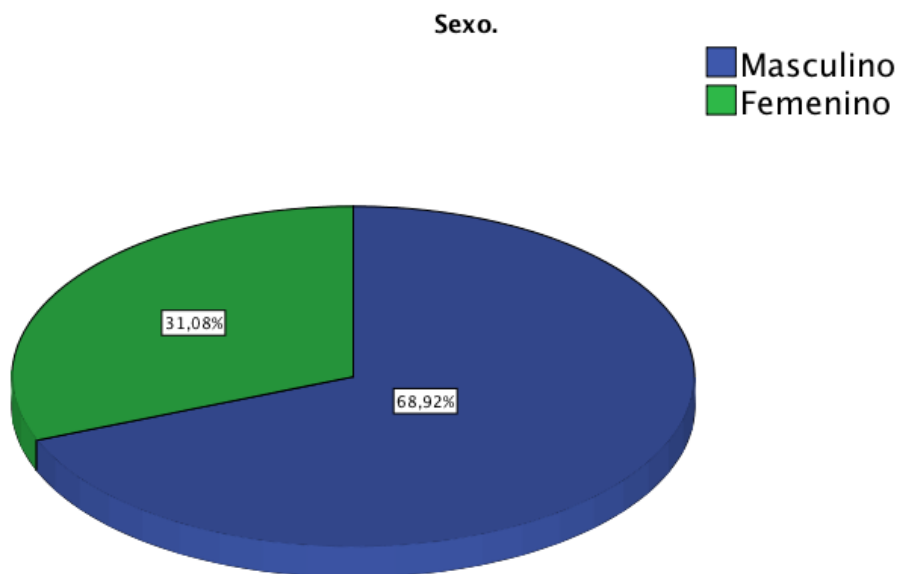


Figura 43: Distribución de pacientes con CCR por sexo.

5.1.1.2 Edad.

La mediana de edad de los 222 pacientes al diagnóstico, fue de **64** años, con un rango de edad de 32 a 85 años y con una media de **63,41** años de edad.

Media		63,41
IC95%	Límite inferior	61,82
	Límite superior	64,99
Mediana		64,06
Varianza		144,15
Desviación estándar		12,00
Mínimo		32,59
Máximo		85,25
Rango		52,65

IC: Intervalo Confianza.

Tabla 29: Edad al diagnóstico/nefrectomía de CCR.

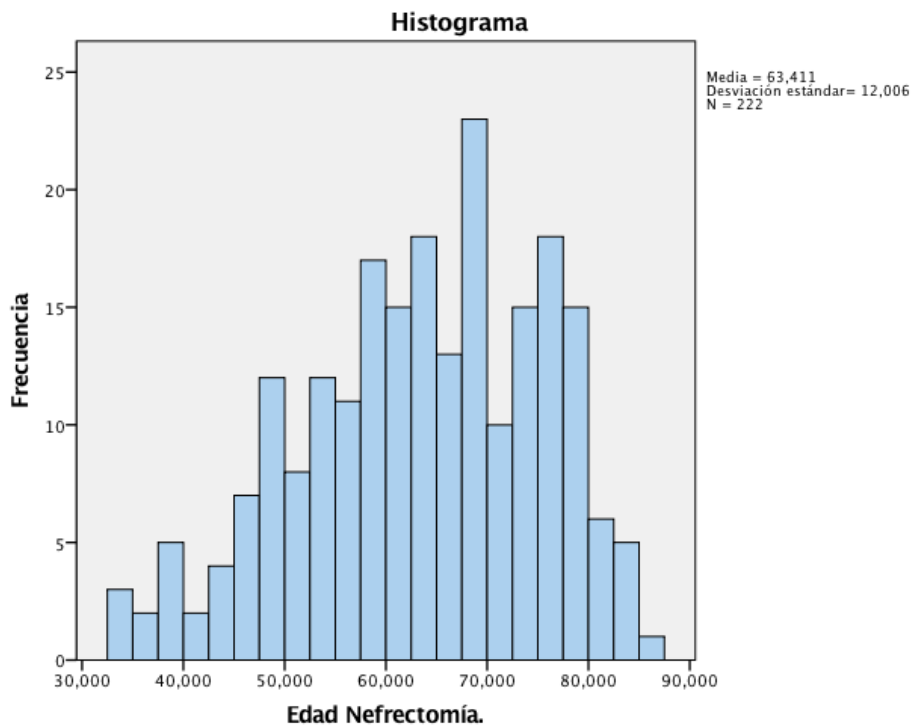


Figura 44: Histograma de edad al diagnóstico/nefrectomía por CCR.

5.1.1.3 Distribución según Estadio tumoral.

De los pacientes incluidos en el estudio, el 62,2% (117 pacientes) presentaba estadios tempranos (I-II) en el momento del diagnóstico. Un 23,9% de los casos (45 pacientes) presentaba estadio III y un 13,8% de los casos (26 pacientes) debutaban en un estadio IV. 34 casos no pudieron ser analizados por falta de datos sobre el TNM.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Estadio I	84	37,8%	44,7%
Estadio II	33	14,9%	17,6%
Estadio III	45	20,3%	23,9%
Estadio IV	26	11,7%	13,8%
Total	188	84,7%	100,0%
Perdidos	34	15,3%	
Total	222	100,0%	

Tabla 30: Distribución de pacientes con CCR según Estadio agrupado.

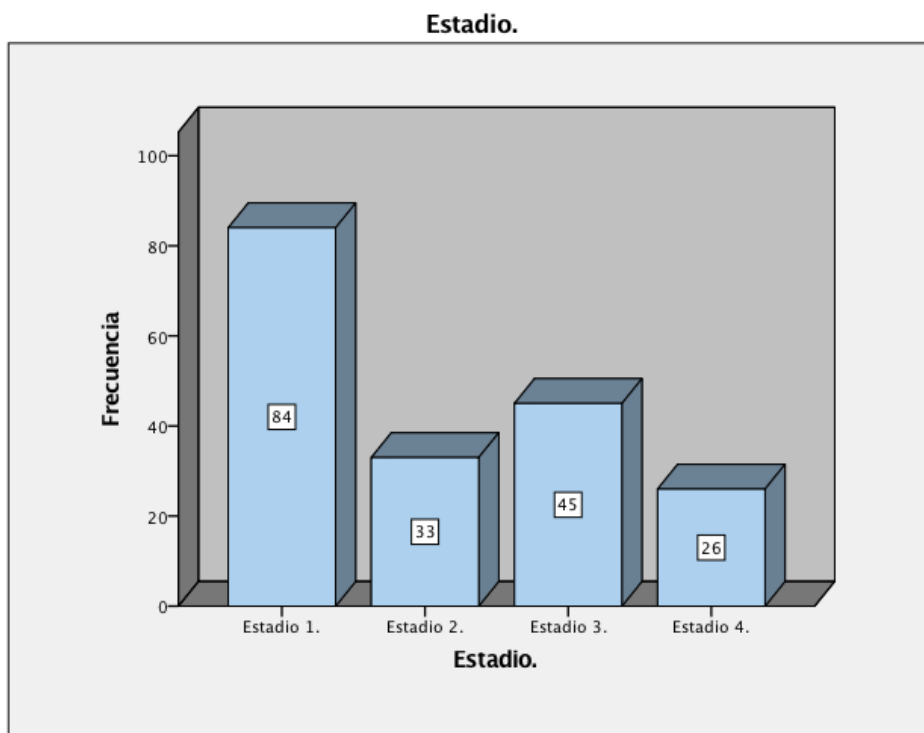


Figura 45: Distribución de pacientes con CCR según Estadio agrupado.

5.1.1.4 Tamaño del tumor.

El tamaño del tumor estaba registrado en 189 casos, con una mediana de **6 cm** (1,5 cm - 20 cm) y media de **6,82 cm**.

Media		6,82
IC95%	Límite inferior	6,32
	Límite superior	7,33
Mediana		6,00
Varianza		12,36
Desviación estándar		3,51
Mínimo		1,50
Máximo		20,00
Rango		18,50

IC: Intervalo Confianza.

Tabla 31: Tamaño del tumor de pacientes con CCR.

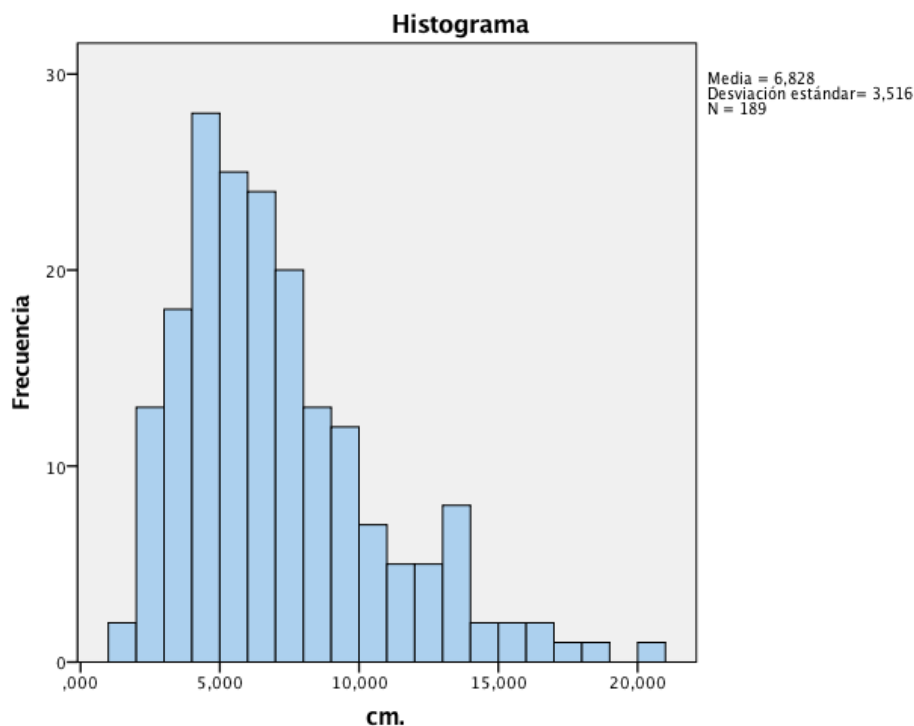


Figura 46: Tamaño del tumor de pacientes con CCR.

5.1.1.5 Tamaño mayor de 10cm.

Se estudió el tamaño tumoral si era o no mayor de 10 cm, con 191 casos analizados (31 casos sin datos disponibles), el **18,8%** de los pacientes de nuestra serie tenían tumores con un tamaño mayor a 10 cm.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<10 cm	155	69,8%	81,2%
>10 cm	36	16,2%	18,8%
Total	191	86,0%	100,0%
Perdidos	31	14,0%	
Total	222	100,0%	

Tabla 32: Tamaño tumoral de CCR mayor o menor de 10cm.

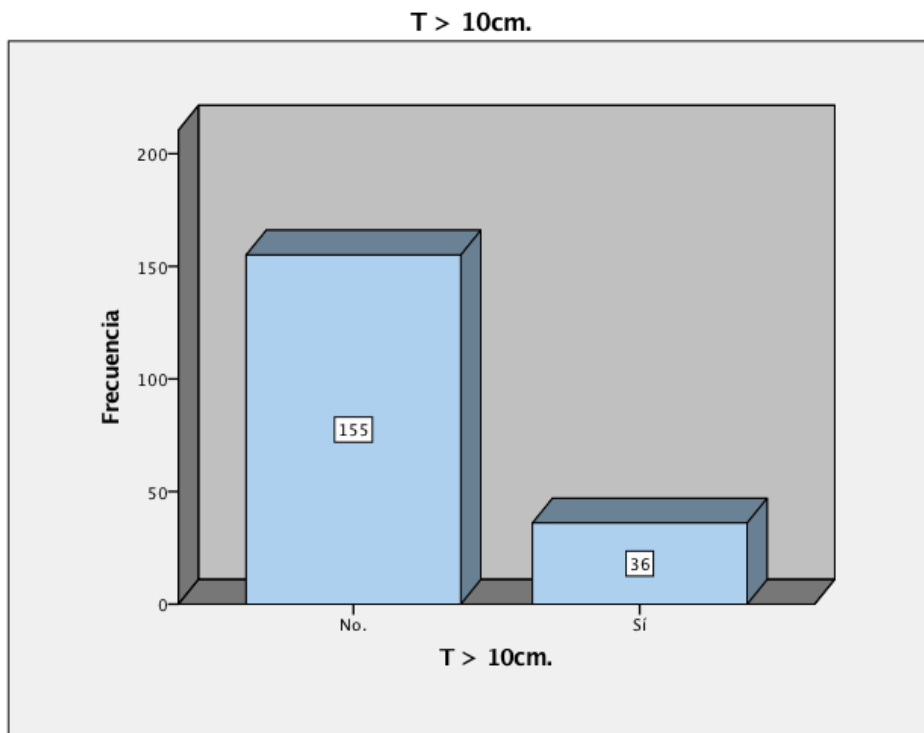


Figura 47: Tamaño tumoral de CCR mayor o menor de 10cm.

5.1.1.6 Subtipos histológicos.

Del total de los 222 pacientes incluidos en el estudio, el 75,7% (168 pacientes) presentó la variante anatomopatológica de Carcinoma de Células Renales de Células Claras, un 5,9% fueron oncocitomas, el 7,2% CCR Papilar, el 7,2% CCR Cromóforo, y un 1,8% de las nefrectomías practicadas en ese periodo de tiempo fueron diagnosticadas como Carcinoma Renal de Conductos Colectores, como se ve en la tabla 33.

El subtipo sarcomatoide, a pesar de que actualmente esta entidad no es reconocida como un subtipo histológico de CCR (6) al encontrarse identificado exclusivamente como tal en la pieza de la anatomía patológica en 5 casos (2,3% del total) se expresó así para el análisis descriptivo general de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje
CCR. Células Claras.	168	75,7%
Oncocitoma.	13	5,9%
CCR. Papilar.	16	7,2%
CCR. Cromóforo.	16	7,2%
CCR. Conductos Colectores.	4	1,8%
Sarcomatoide.	5	2,3%
Total	222	100,0%

Tabla 33: Distribución por subtipos histológicos.

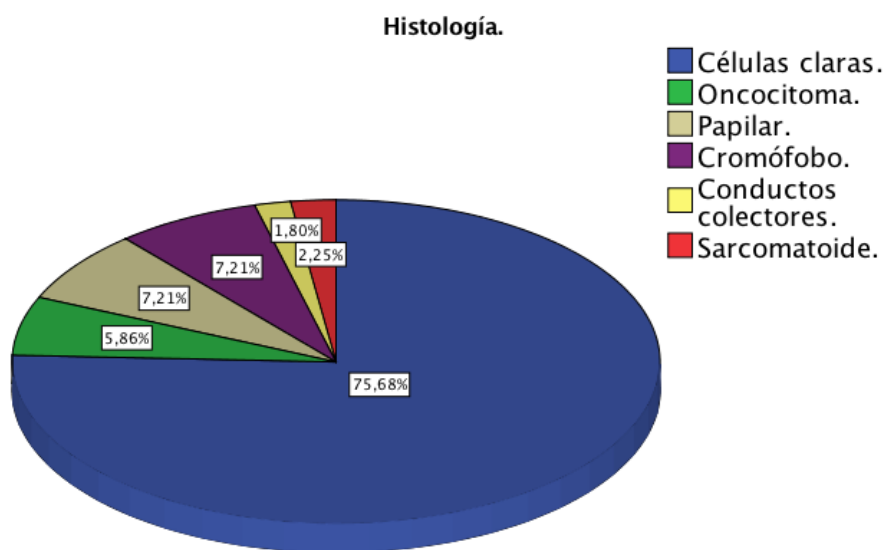


Figura 48: Distribución por subtipos histológicos.

La distribución del sexo, en las distintas variantes anatomopatológicas, es similar a su distribución en el conjunto del CCR, predominando en el sexo masculino.

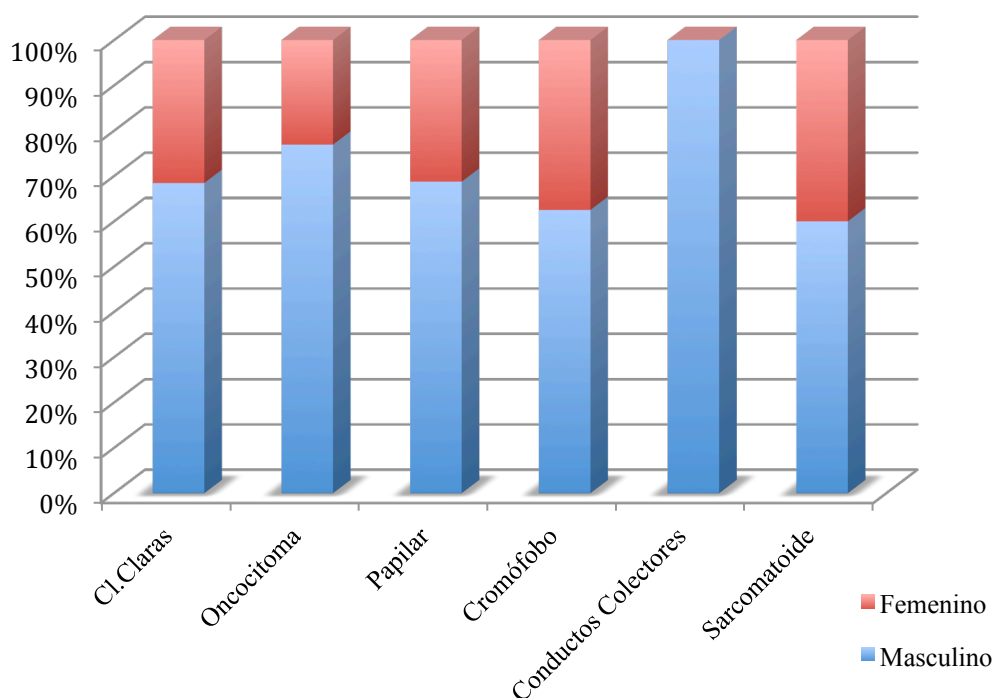


Figura 49: Distribución de sexo según subtipos histológicos.

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

Al analizar la distribución de los subtipos histológicos dentro de los distintos estadios se observa que :

	Estadio I n=84	Estadio II n=33	Estadio III n=44	Estadio IV n=26
CCRcc	74 (88,1%)	32 (97%)	38 (86,3%)	22 (84,6%)
CCRp	4 (4,8%)		5 (11,3%)	
CCRcr	1 (1,2%)	1 (3%)	1 (2,2%)	1 (7,14%)
C.Colectores				2 (14,28%)
Oncocitoma	5 (6%)			1 (7,14%)

C.Colectores: Conductos Colectores.

Tabla 34: Distribución de Estadios según el subtipo histológico.

- CCRcc (n=168): El 45,2% de los casos eran estadio I, un 19% estadio II, un 22,6% se presentaban en estadio III y un 13,1% de los casos debutaban como estadio IV en el momento del diagnóstico.
- Oncocitoma (n=6): El 83,3% de los casos eran diagnosticados en estadio I y un caso (16,7%) en Estadio IV.
- CCRp (n=9): El 44,4% de los casos se diagnosticaban en estadio I y el 55,6% restante en estadio III.
- CCRcr (n=4): La mitad de los pacientes diagnosticados de este tipo de tumor, lo hacían en estadios I-II y un 25% de ellos en estadio III y otro 25% en estadios IV.
- CCR conductos colectores (n=2): El 100% de los pacientes diagnosticados de este subtipo histológico se diagnosticaron en estadio IV.

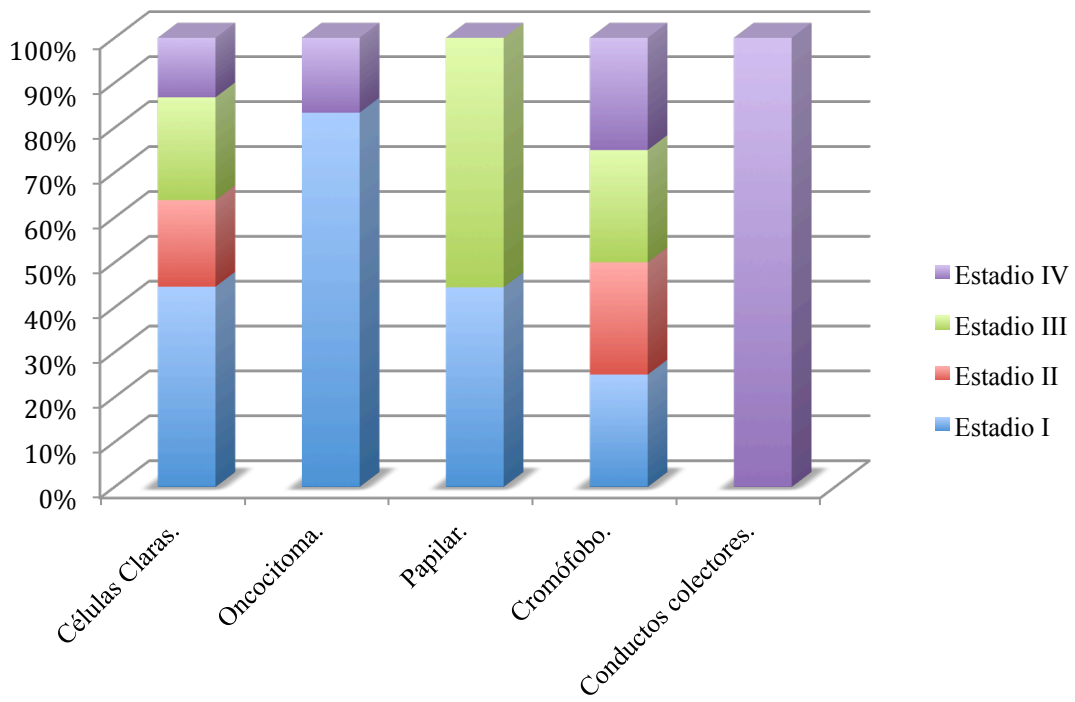


Figura 50: Distribución de subtipos histológicos según Estadios.

5.1.1.7 ECOG al diagnóstico.

De los pacientes incluidos, el 57,1% presentaba algún síntoma en el momento del diagnóstico (ECOG \geq 1). No hubo ningún paciente con ECOG 4 ni 5.

En 33 casos no se pudo obtener el ECOG al momento del diagnóstico.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
ECOG 0.	81	36,5%	42,9%
ECOG 1.	91	41,0%	48,1%
ECOG 2.	14	6,3%	7,4%
ECOG 3.	3	1,4%	1,6%
Total	189	85,1%	100,0%
Perdidos	33	14,9%	
Total	222	100,0%	

Tabla 35: Distribución de pacientes con CCR según el ECOG al diagnóstico.

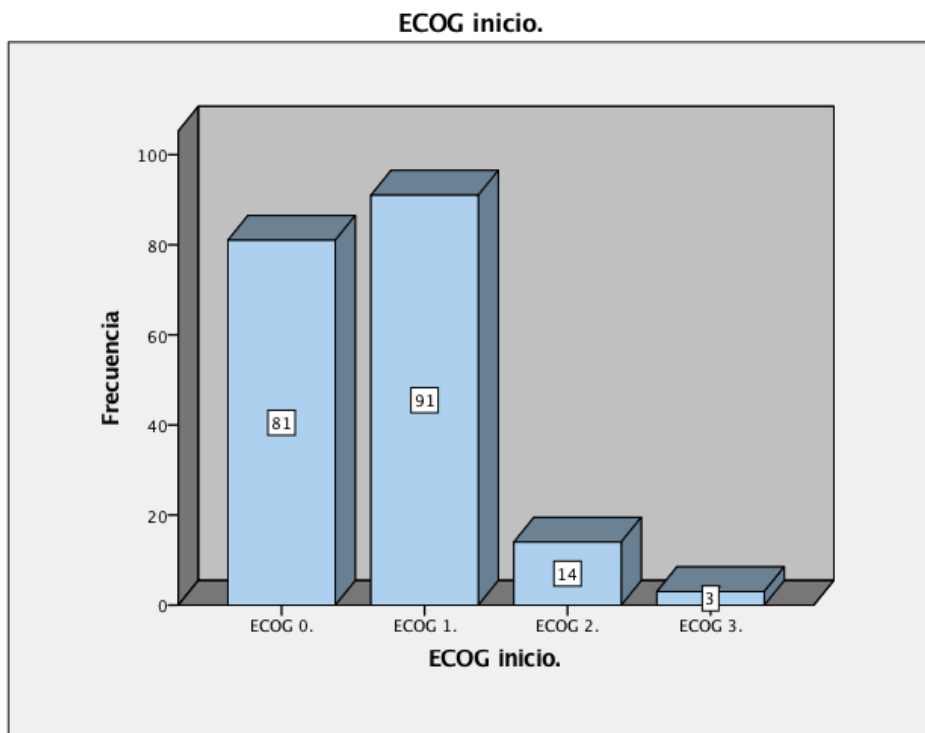


Figura 51: Distribución de pacientes con CCR según el ECOG al diagnóstico.

Al analizar la distribución del ECOG según los estadios TNM, se observa descriptivamente en nuestro estudio que a mayor estadio TNM, menor es la posibilidad de que el paciente presente un ECOG 0.

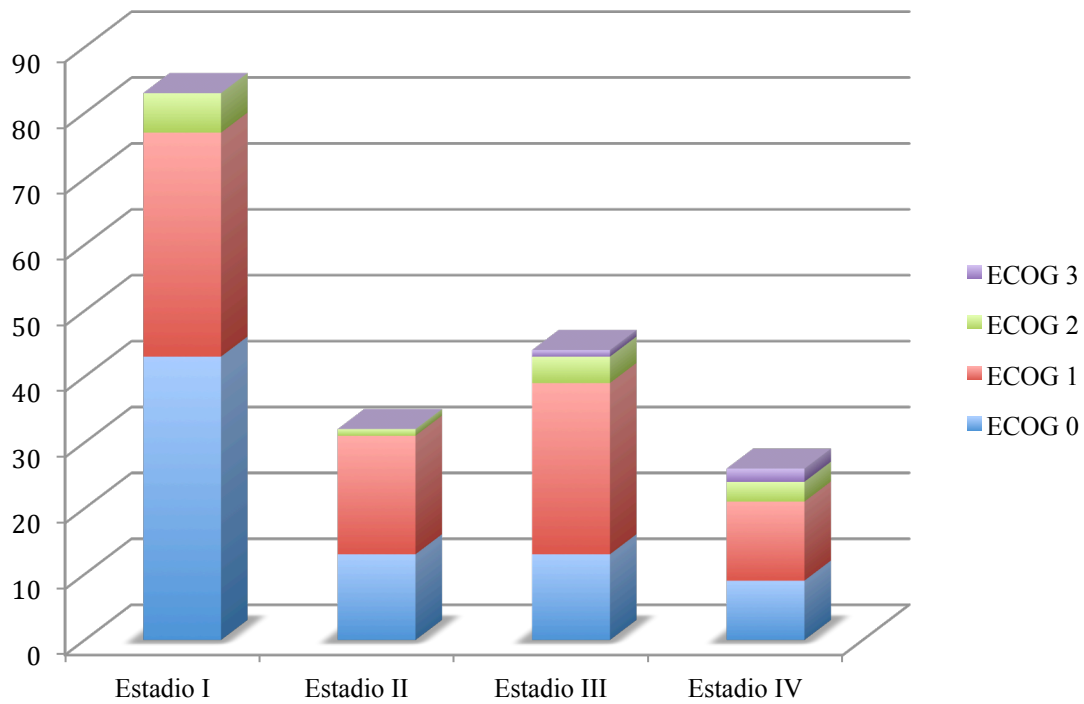


Figura 52: Distribución del ECOG por estadios de CCR.

5.1.1.8 Necrosis.

El estudio de necrosis en la pieza tumoral se expresa como presente o ausente, y los datos relativos a la necrosis en el total de las nefrectomías pone de manifiesto que la necrosis estaba presente en 69 casos (31,1%), ausente en 54 casos (24,3 %) y no había información relativa a la misma en 99 casos (44,6%), si bien hay que considerar que se fue estricto en este criterio y la ausencia de mención sobre necrosis se consideró como “no consta”, aunque en muchos informes y muchos patólogos, consideran que la ausencia de mención equivale a la ausencia de necrosis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	54	24,3%	43,9%
Sí.	69	31,1%	56,1%
Total	123	55,4%	100,0%
NC	99	44,6%	
Total	222	100,0%	

NC: No Consta.

Tabla 36: Distribución de pacientes con CCR según la presencia o ausencia de necrosis.

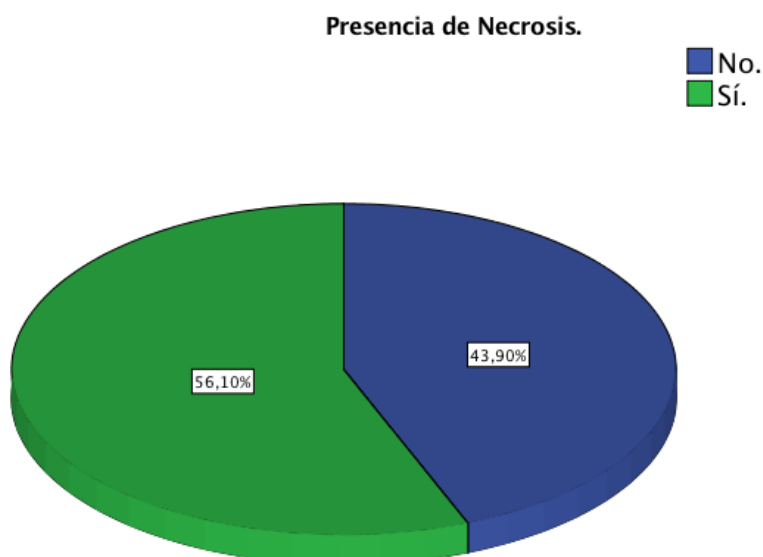


Figura 53: Distribución de pacientes con CCR según la presencia o ausencia de necrosis.

Al analizar la distribución de la presencia de necrosis según estadio TNM en el CCR, se observa que a mayor estadio tumoral mayor es la presencia de necrosis.

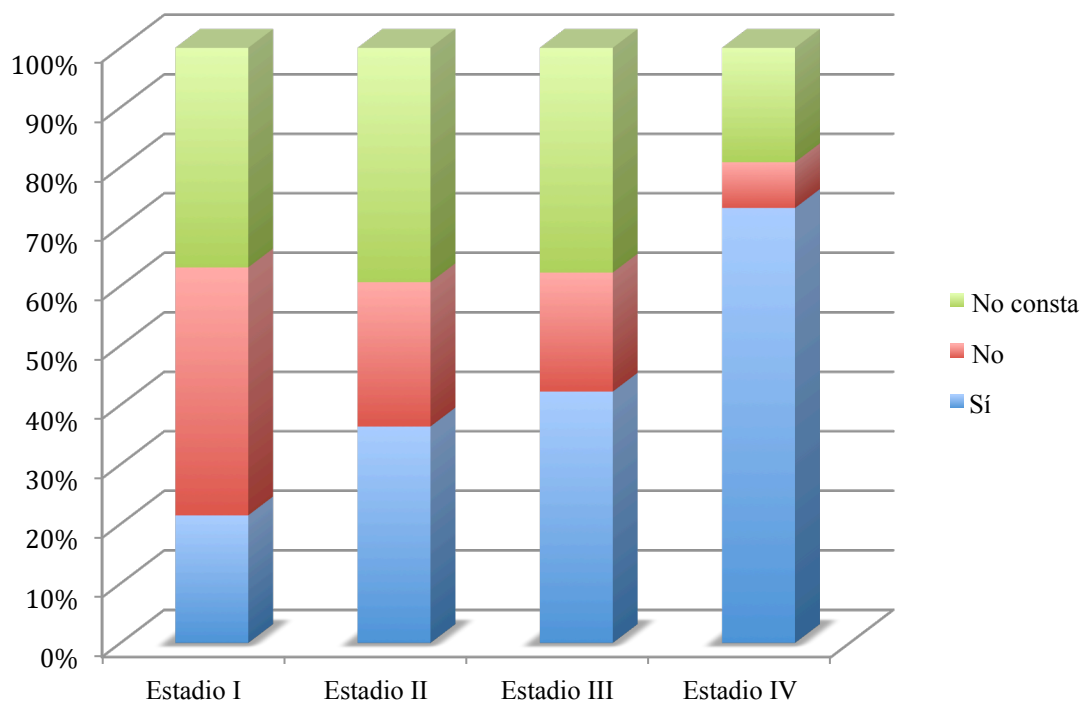


Figura 54: Distribución de la necrosis según estadio.

En el estudio de la necrosis en los distintos subtipos histológicos, se obtuvieron los siguientes resultados:

- CCRcc (n=168): La necrosis estaba presente en 60 casos y no había necrosis en 46 de los casos. No estaba descrita en 62 casos.
- Oncocitoma (n=13): Había necrosis en 1 de los casos, no había en 3 de los casos y no constaba explícitamente en 9 casos.
- CCR tipo papilar (n=16): Se describía necrosis en 4 de los casos, se mencionaba su ausencia en 3 de los casos y en 9 casos no se hacía mención a ella.
- CCR tipo cromóforo (n=16): La presencia de necrosis era mayoritaria (4 casos) y sólo había un caso sin necrosis. Había 11 casos sin estudiar la presencia o no de necrosis.

- CCR tipo conductos colectores (n=4): No había ningún caso de necrosis descrita, de los 4 casos estudiados, uno constaba como “no necrosis” y en 3 no se hacía mención de ella.

- Sarcomatoide (n=5): En ningún caso mencionaban la presencia o no de necrosis en la pieza de nefrectomía estudiada.

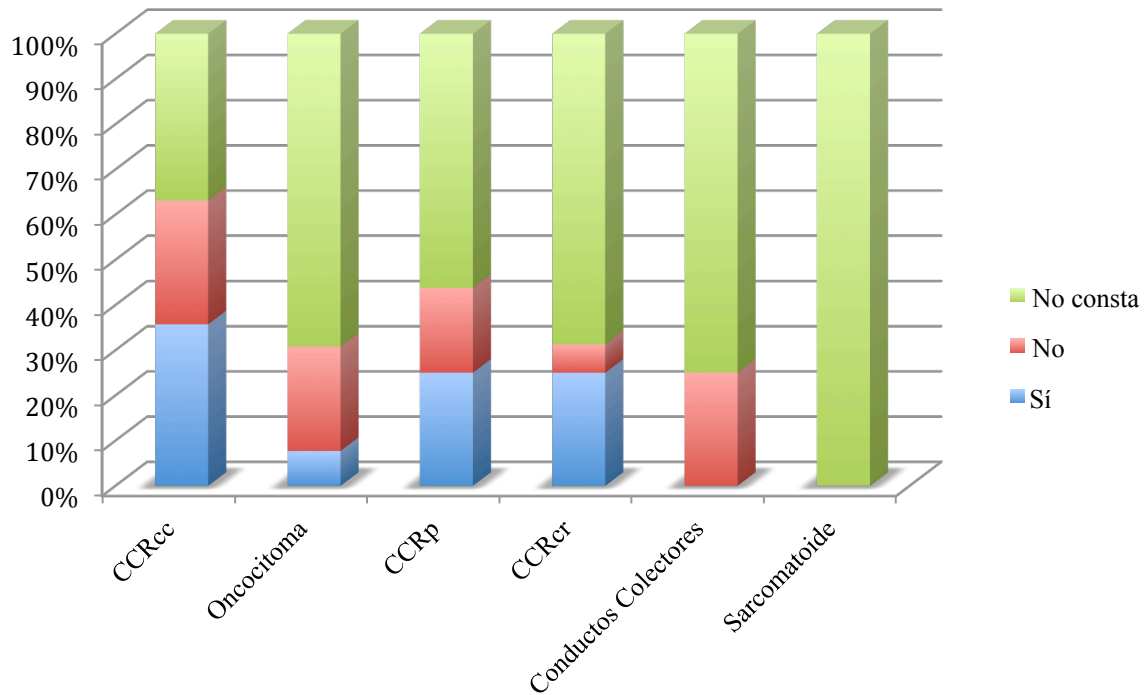


Figura 55: Distribución de la necrosis según subtipo histológico.

5.1.1.9 Progresión.

De los 222 pacientes estudiados 68 tuvieron una progresión de su enfermedad, lo que supone el **31,3%** de la muestra.

En cinco casos no tenemos datos de seguimiento por pérdida de los pacientes en el estudio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	149	67,1%	68,7%
Sí.	68	30,6%	31,3%
Total	217	97,7%	100,0%
Perdidos	5	2,3%	
Total	222	100,0%	

Tabla 37: Progresión del CCR.

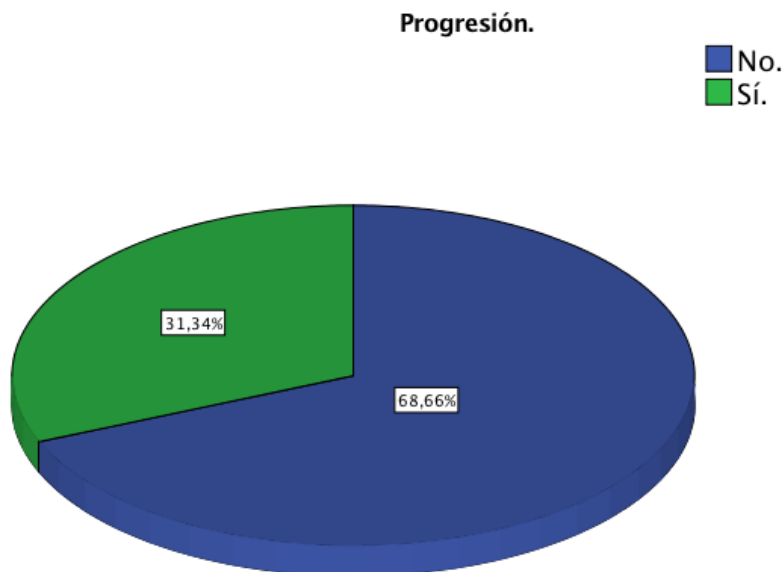


Figura 56: Progresión del CCR.

5.1.1.10 Éxitus.

De los 222 pacientes 62 fallecieron en el momento de la última revisión, lo que supone un **28,6%**. En cinco casos no tenemos datos sobre la evolución ya que se ha perdido el seguimiento del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	155	69,8%	71,4%
Sí.	62	27,9%	28,6%
Total	217	97,7%	100,0%
Perdidos	5	2,3%	
Total	222	100,0%	

Tabla 38: Éxitus de pacientes con CCR.

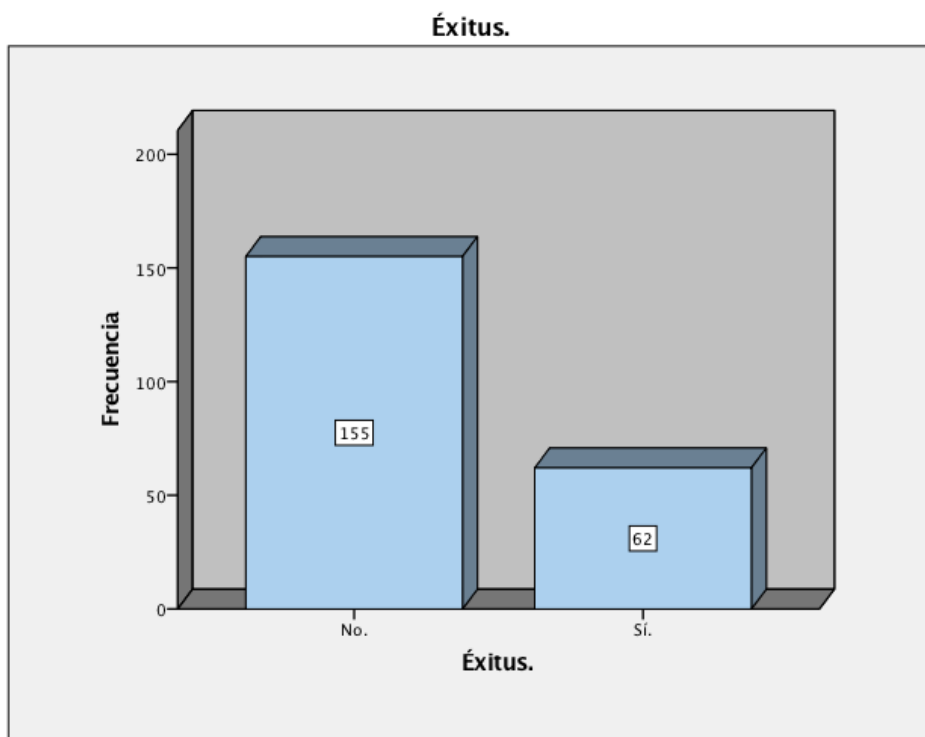


Figura 57: Éxitus de pacientes con CCR.

Distribución según la causa del éxito:

De los 62 pacientes fallecidos en 40 casos la causa de la muerte fue el CCR, lo que supone un **66,7%** del total de los fallecidos.

En 2 casos no se pudo establecer la causa del éxito.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	20	32,3%	33,3%
Sí	40	64,5%	66,7%
Total	60	96,8%	100,0%
Perdidos	2	3,2%	
Total	62	100,0%	

Tabla 39: Éxitus de pacientes con CCR por CCR.



Figura 58: Éxitus de pacientes con CCR por CCR

5.1.3 Carcinoma de Células Renales de Células Claras.

5.1.3.1 Sexo.

Al igual que en el conjunto de CCR, en el subtipo CCRcc es más frecuente en varones **(68,5%)** que en mujeres (31,5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	115	68,5%
Femenino	53	31,5%
Total	168	100,0%

Tabla 40: Distribución de pacientes con CCRcc por sexo.

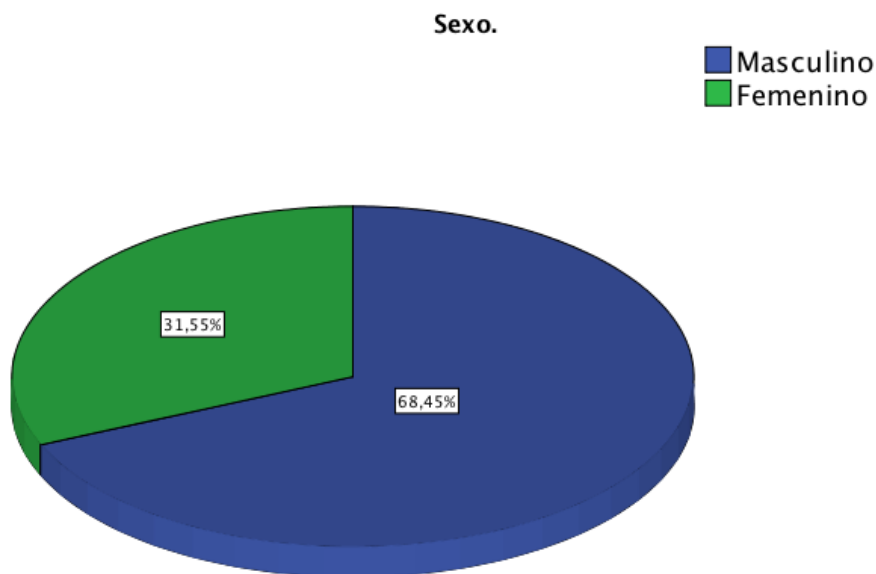


Figura 59: Distribución de CCRcc por sexo.

5.1.3.2 Edad.

La mediana de edad de los 168 pacientes de CCRcc en el momento del diagnóstico, fue de **63,93** años, con un rango de edad de los 32 a los 85 años. La media de edad fue de **63,11** años.

Media		63,11
95% IC	Límite inferior	61,26
	Límite superior	64,97
Mediana		63,93
Varianza		148,22
Desviación estándar		12,17
Mínimo		32,65
Máximo		85,25
Rango		52,59

IC: Intervalo Confianza.

Tabla 41: Edad al diagnóstico/nefrectomía de CCRcc

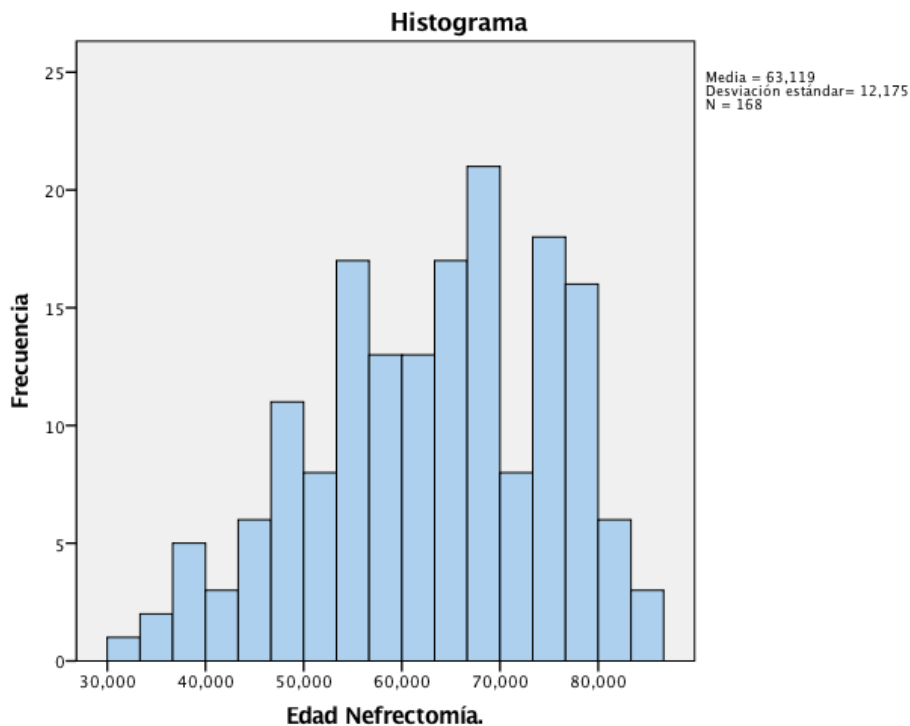


Figura 60: Edad al diagnóstico/nefrectomía de CCRcc

5.1.3.3 Distribución según T.

Respecto al Estadio T en los CCRcc, 110 casos (65,5%) eran tumores T1-T2, 54 casos eran tumores T3 (32,1%) y 4 casos eran tumores T4 (2,4%) como se muestra en la Tabla 42.

	Frecuencia	Porcentaje
T1	80	47,6%
T2	30	17,9%
T3	54	32,1%
T4	4	2,4%
Total	168	100,0%

Tabla 42: Distribución del CCRcc por T.

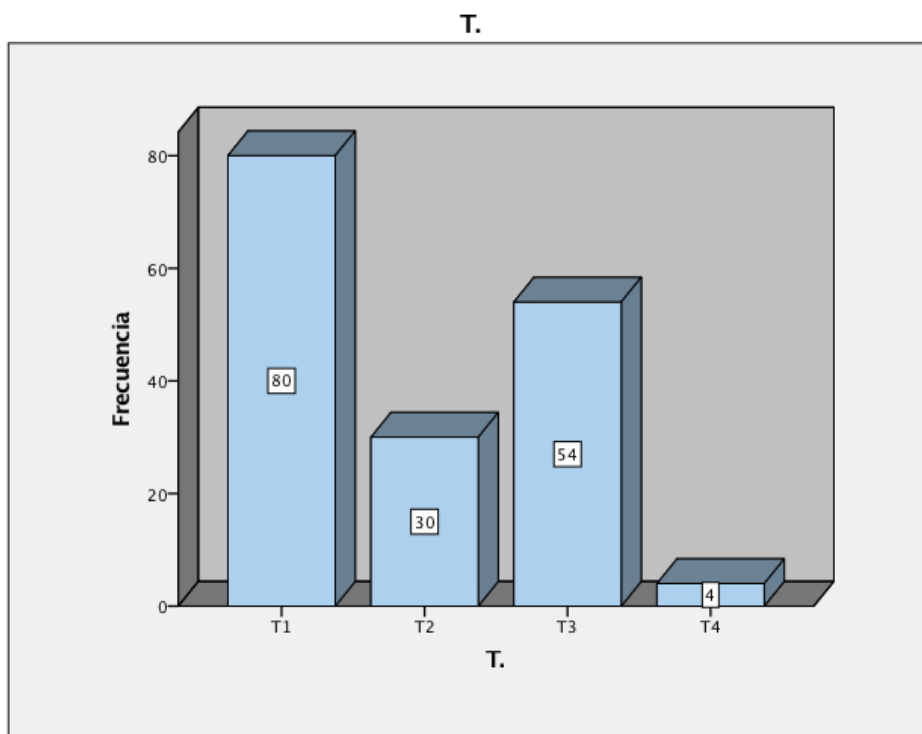


Figura 61: Distribución del CCRcc por T.

5.1.3.4 Distribución según N.

Referente al Estadio N, en los 168 casos de CCRcc, 52 casos (31%) no se describió en la pieza de la anatomía patológica la presencia o ausencia de ganglios, por lo que se asume que eran Nx, mientras que N0 se clasificaron 100 casos (59,5%) y N1 16 casos (9,5%).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
N0.	100	59,5%	86,2%
N1.	16	9,5%	13,8%
Total	116	69,0%	100,0%
Nx	52	31,0%	
Total	168	100,0%	

Tabla 43: Distribución del CCRcc por N.

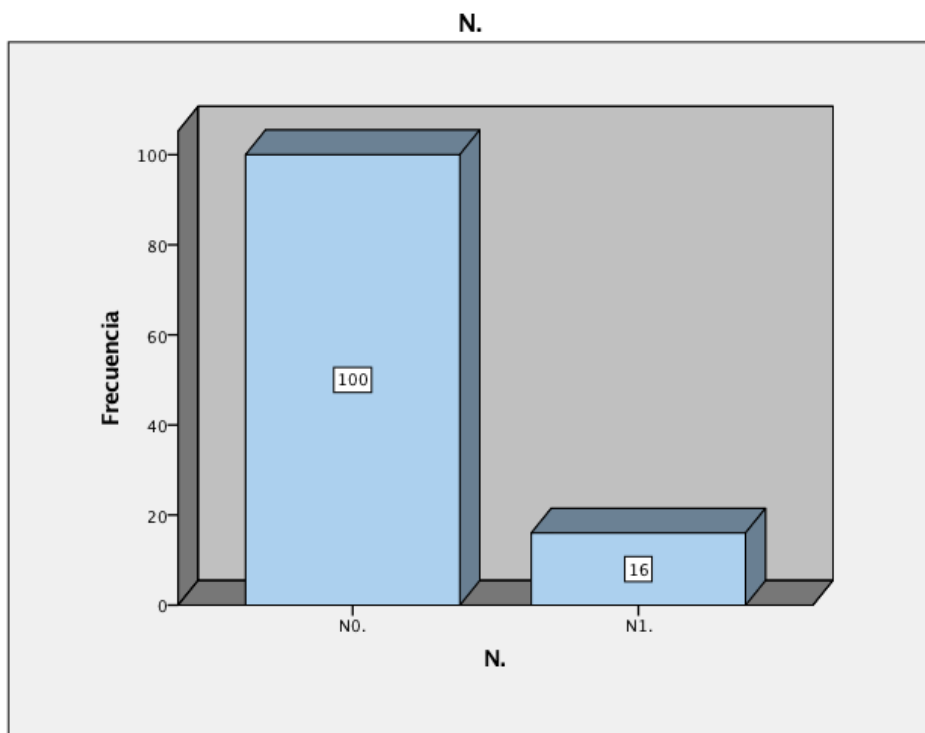


Figura 62: Distribución del CCRcc por N.

5.1.3.5 Distribución según M.

Respecto a la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico en los casos de CCRcc, sólo 19 casos las presentaron (**11,4%**), mientras que los otros 147 casos estaban libres de ellas (88,6%). En 2 casos no se pudo evaluar la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico al no disponer del estudio de imagen previo a la nefrectomía.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
M0.	147	87,5%	88,6%
M1.	19	11,3%	11,4%
Total	166	98,8%	100,0%
Perdidos	2	1,2%	
Total	168	100,0%	

Tabla 44: Distribución del CCRcc por M.

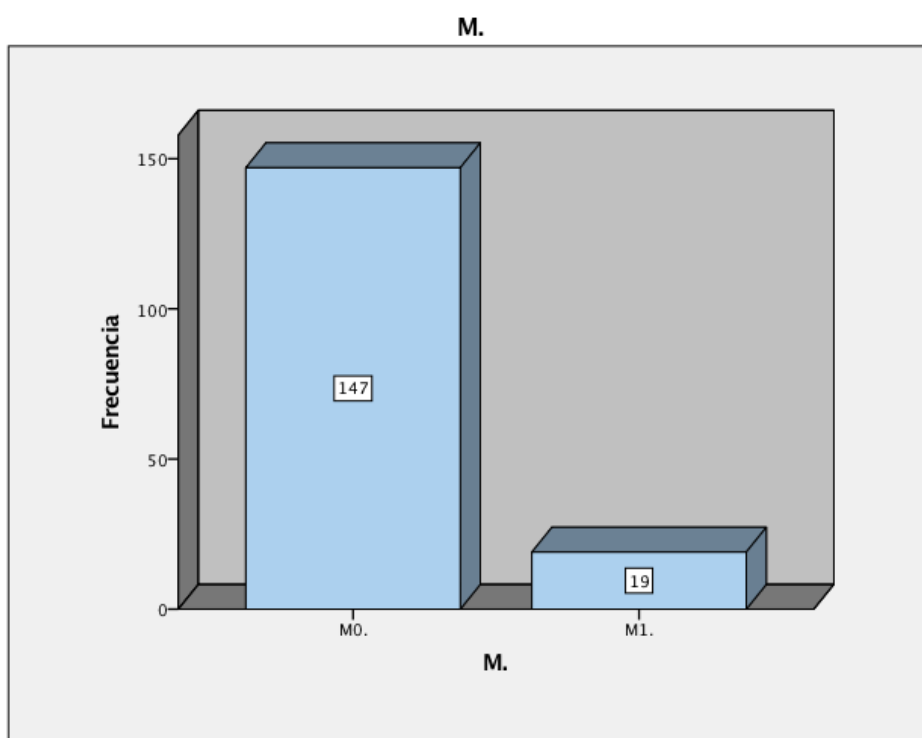


Figura 63: Distribución del CCRcc por M.

5.1.3.6 Distribución según Estadio tumoral.

En cuanto al estadio tumoral, los resultados de los 168 casos de CCRcc fueron los siguientes: Estadio I, 76 casos (45,2%); Estadio II, 32 casos (19%); Estadio III se diagnosticaron 38 casos (22,6%) y Estadio IV, 22 casos (13,1%).

	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	76	45,2%
Estadio II	32	19,0%
Estadio III	38	22,6%
Estadio IV	22	13,1%
Total	168	100,0%

Tabla 45: Distribución del CCRcc por Estadio agrupado.

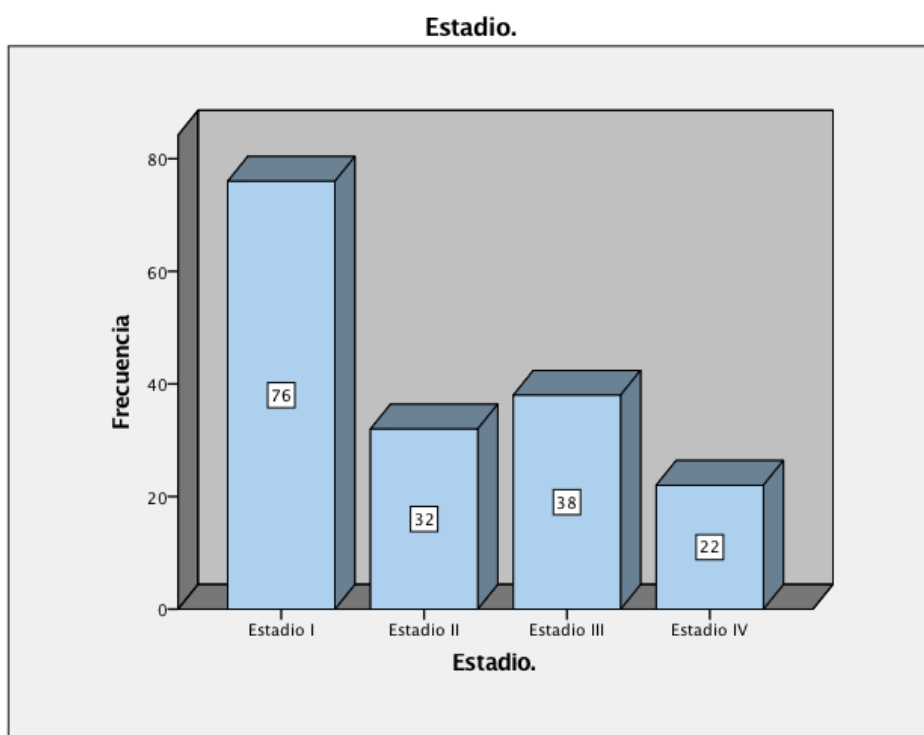


Figura 64: Distribución del CCRcc por Estadio agrupado.

5.1.3.7 Tamaño del tumor.

De los 168 casos con CCRcc la mediana del tamaño tumoral fue de **6 cm** con un rango de tamaño de entre 1,8 y 20 cm. La media fue de **6,77 cm**. En un caso no se obtuvo información sobre el tamaño tumoral medido en cm.

Media		6,77
IC95%	Límite inferior	6,24
	Límite superior	7,30
Mediana		6,00
Varianza		12,03
Desviación estándar		3,46
Mínimo		1,80
Máximo		20,00
Rango		18,20

IC: Intervalo Confianza.

Tabla 46: Tamaño del tumor de pacientes con CCRcc

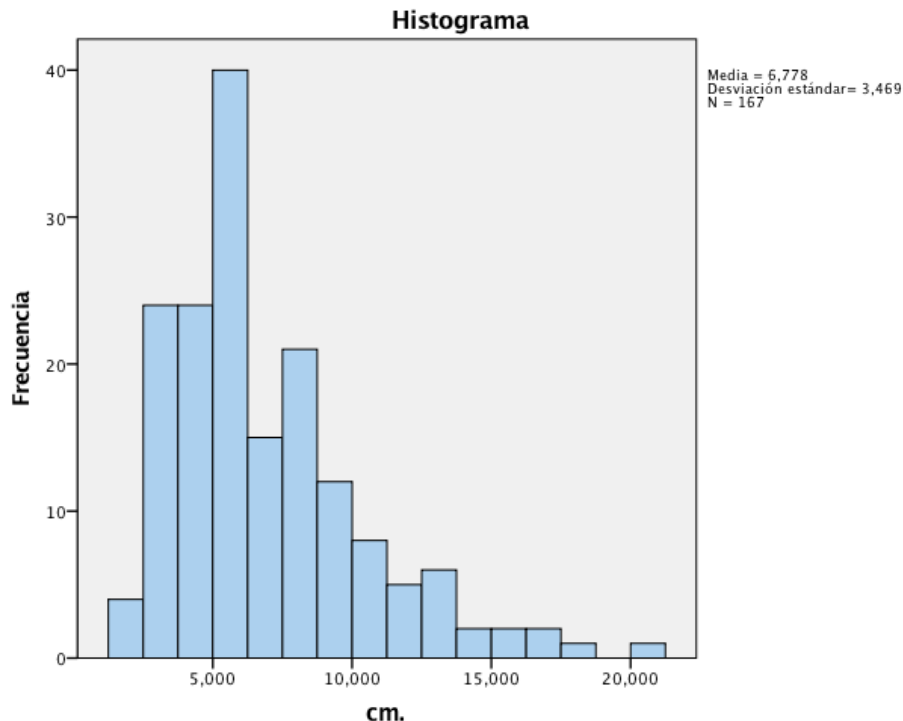


Figura 65: Tamaño del tumor de pacientes con CCRcc.

5.1.3.8 Tamaño >10 cm.

De los 168 casos de CCRcc, 28 (**16,7%**) tenían un tamaño mayor de 10 cm, los 140 restantes (83,3%) medían menos de 10 cm.

	Frecuencia	Porcentaje
<10cm	140	83,3%
>10cm	28	16,7%
Total	168	100,0%

Tabla 47: Tamaño tumoral mayor o menor a 10cm de los CCRcc.

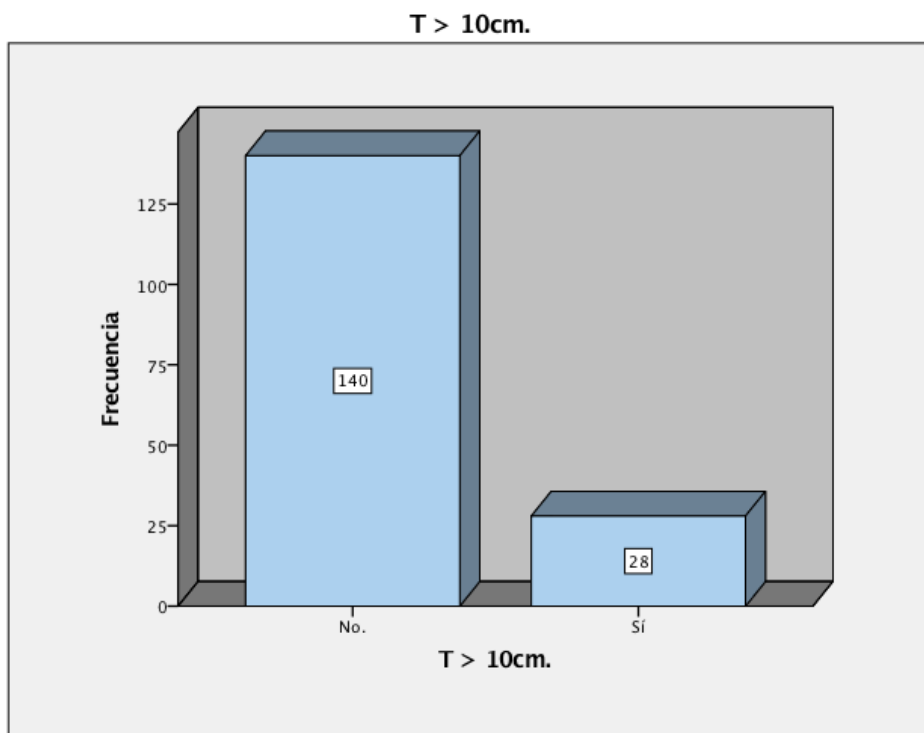


Figura 66: Tamaño tumoral mayor o menos a 10cm de los CCRcc.

5.1.3.9 Fuhrman.

En los 168 casos de CCRcc la distribución del grado nuclear de Fuhrman fue la siguiente: Grado 1 se diagnosticaron 21 casos (12,5%); Grado 2, 59 casos (35,1%); Grado 3 fueron 37 casos (22%) y Grado 4 se diagnosticaron 11 casos (6,5%). No estaba descrito el Fuhrman en 40 casos (23,8%).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Grado 1	21	12,5%	16,4%
Grado 2	59	35,1%	46,1%
Grado 3	37	22,0%	28,9%
Grado 4	11	6,5%	8,6%
Total	128	76,2%	100,0%
Perdidos	40	23,8%	
Total	168	100,0%	

Tabla 48: Distribución del CCRcc según el grado nuclear de Fuhrman.

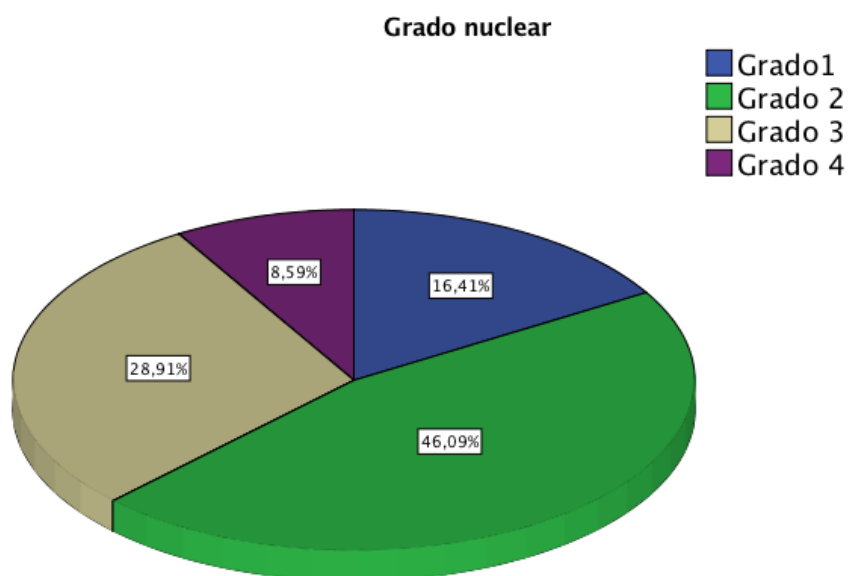


Figura 67: Distribución del CCRcc según el grado nuclear de Fuhrman.

Cuando se realiza la distribución del Fuhrman por estadios observamos descriptivamente que a mayor estadio, mayor grado de Fuhrman.

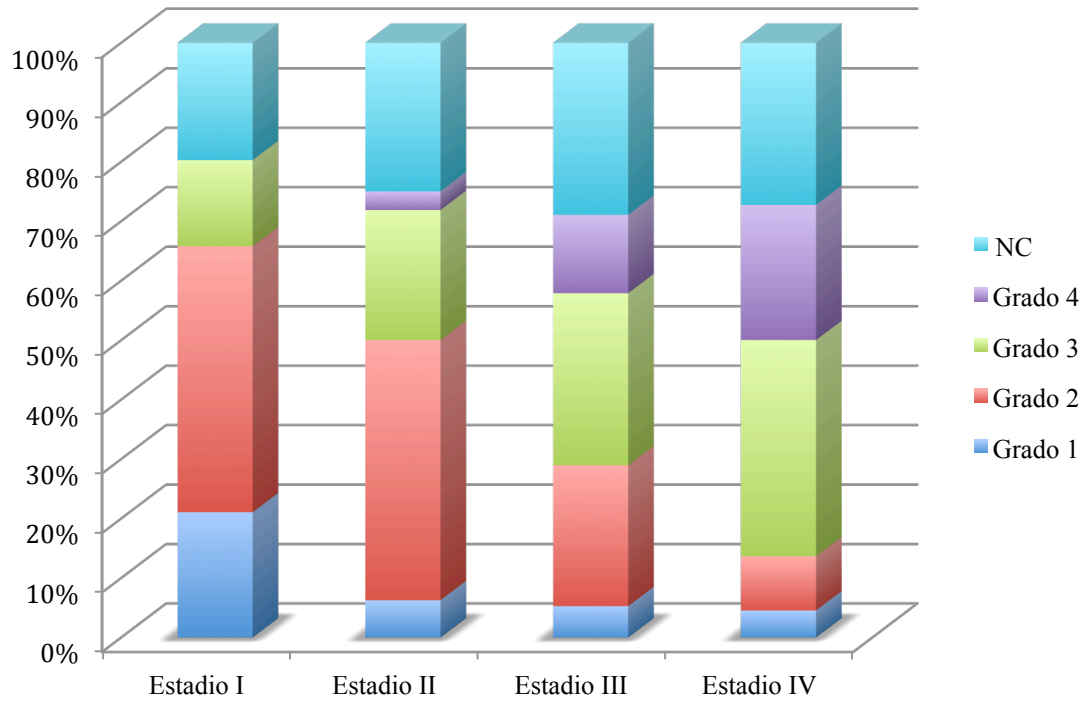


Figura 68: Distribución del Fuhrman según Estadios.

5.1.3.10 ECOG al diagnóstico.

Los datos segregados del CCRcc no difieren de los datos agrupados del conjunto de CCR: 83 pacientes (49,4%) se presentaban con ECOG 1, 69 pacientes (41,1%) presentaban ECOG 0 en el momento del diagnóstico, 13 casos presentaron ECOG 2 (7,7%) y sólo 3 casos presentaron ECOG 3 (1,8%). No se presentó ningún paciente con ECOG 4 o 5.

	Frecuencia	Porcentaje
ECOG 0.	69	41,1%
ECOG 1.	83	49,4%
ECOG 2.	13	7,7%
ECOG 3.	3	1,8%
Total	168	100,0%

Tabla 49: Distribución del CCRcc según el ECOG al diagnóstico.

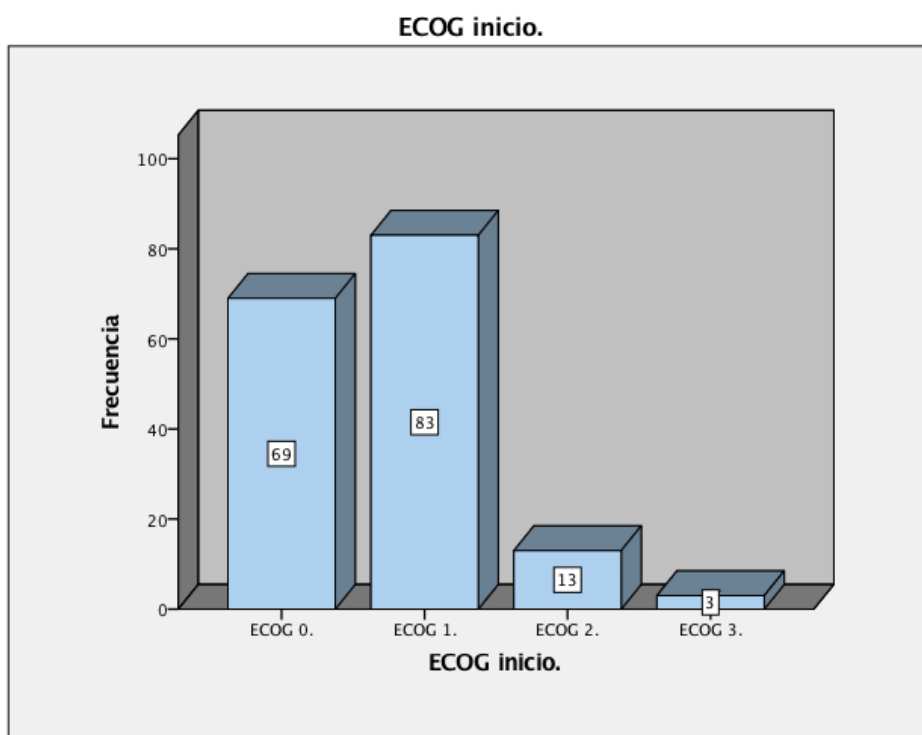


Figura 69: Distribución del CCRcc según el ECOG al diagnóstico.

Se analizaron los datos del ECOG en los distintos estadios TNM en los casos diagnosticados de CCRcc, y los resultados fueron:

- Estadio I (n=76): 39 casos se diagnosticaron con ECOG 0 (51,3%), 32 con ECOG 1 (42,1%), 5 casos con ECOG 2 (6,6%) y ningún caso de ECOG 3.
- Estadio II (n=32): 13 casos se diagnosticaron con ECOG 0 (40,6%), 18 con ECOG 1 (10,7%), 1 caso con ECOG 2 (3,1%) y ningún caso de ECOG 3
- Estadio III (n=38): 10 casos fueron diagnosticados con ECOG 0 (26,3%), 23 casos con ECOG 1 (60,5%), 4 casos con ECOG 2 (10,5%) y sólo un caso con ECOG 3 (2,6%)
- Estadio IV (n=22): 7 casos se diagnosticaron con ECOG 0 (31,8%), 10 casos con ECOG 1 (45,5%), 3 casos con ECOG 2 (13,6%) y 2 casos de EOCG 3 (9,1%).

	ECOG 0.	ECOG 1.	ECOG 2.	ECOG 3.	Total.
Estadio I	39	32	5	0	76
Estadio II	13	18	1	0	32
Estadio III	10	23	4	1	38
Estadio IV	7	10	3	2	22
Total	69	83	13	3	168

Tabla 50: Distribución del ECOG de pacientes con CCRcc según Estadio.

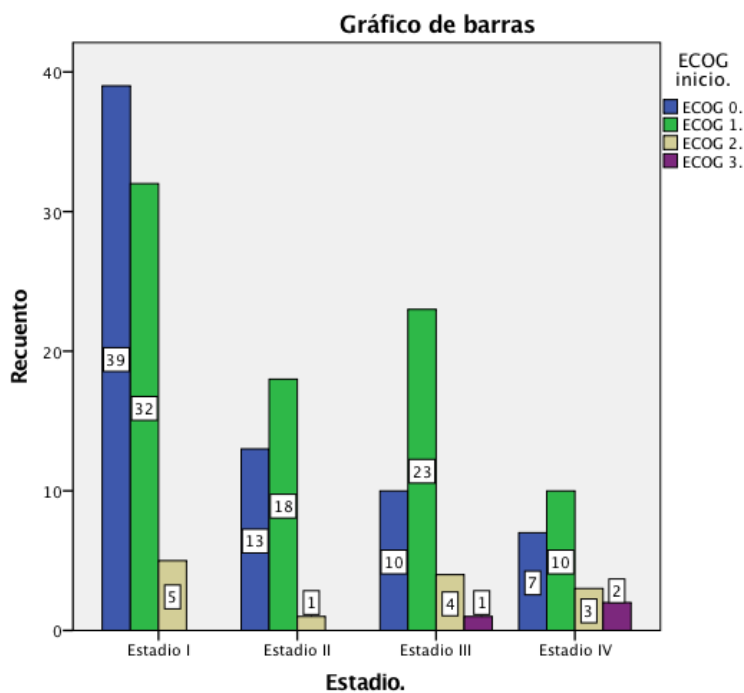


Figura 70: Distribución del ECOG de pacientes con CCRcc según Estadio.

5.1.3.11 Necrosis.

En cuando a la presencia de necrosis en la pieza de anatomía patológica, al igual que con la serie de CCR en 62 casos (36,9%) no estaba referenciada la presencia o ausencia de necrosis. En 46 casos informan de la ausencia de necrosis (27,4%) y en 60 casos sí que estaba presente (35,7%).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	46	27,4%	43,4%
Sí.	60	35,7%	56,6%
Total	106	63,1%	100,0%
Perdidos	62	36,9%	
Total	168	100,0%	

Tabla 51: Distribución de pacientes con CCRcc según la presencia o ausencia de necrosis.

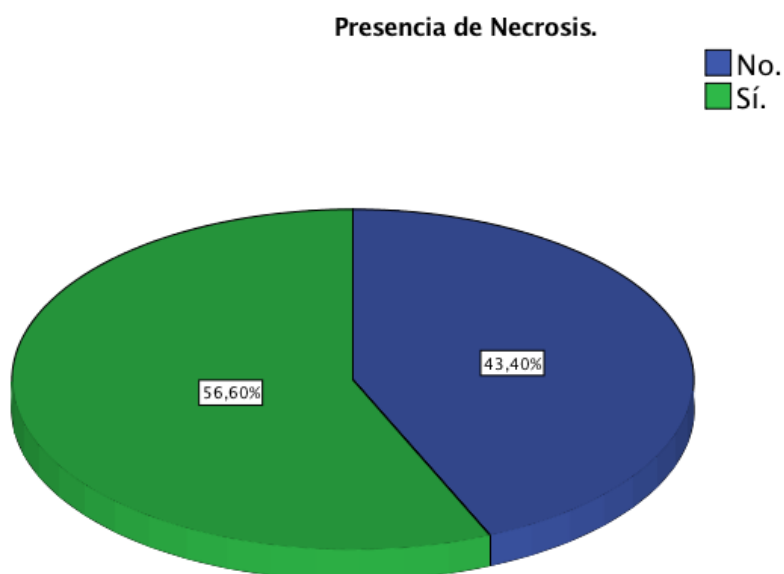


Figura 71: Distribución de pacientes con CCRcc según la presencia o ausencia de necrosis.

Aunque no había información relativa a la presencia de necrosis en un tercio de los casos, se ha analizado la distribución de este factor en los distintos estadios TNM con los siguientes resultados:

- Estadio I (n=76): 15 casos se informaron con presencia de necrosis (19,7%); 31 casos sin necrosis (40,8%) y faltaba información en 30 casos (39,5%).
- Estadio II (n=32): La necrosis estaba presente en 12 casos (37,5%); 7 casos (21,9%) fueron clasificados como “no necrosis” y en 13 casos (40,6%) no había información relativa a este factor.
- Estadio III (n=38): 15 casos (39,5%) con necrosis; 7 casos (18,4%) sin necrosis, faltaba información relativa a este hecho en 16 casos (42,1%).
- Estadio IV (n=22): En 18 casos había necrosis (81,8%), en 1 caso no había (4,5%), y en 3 casos faltaba información sobre la necrosis (13,6%).

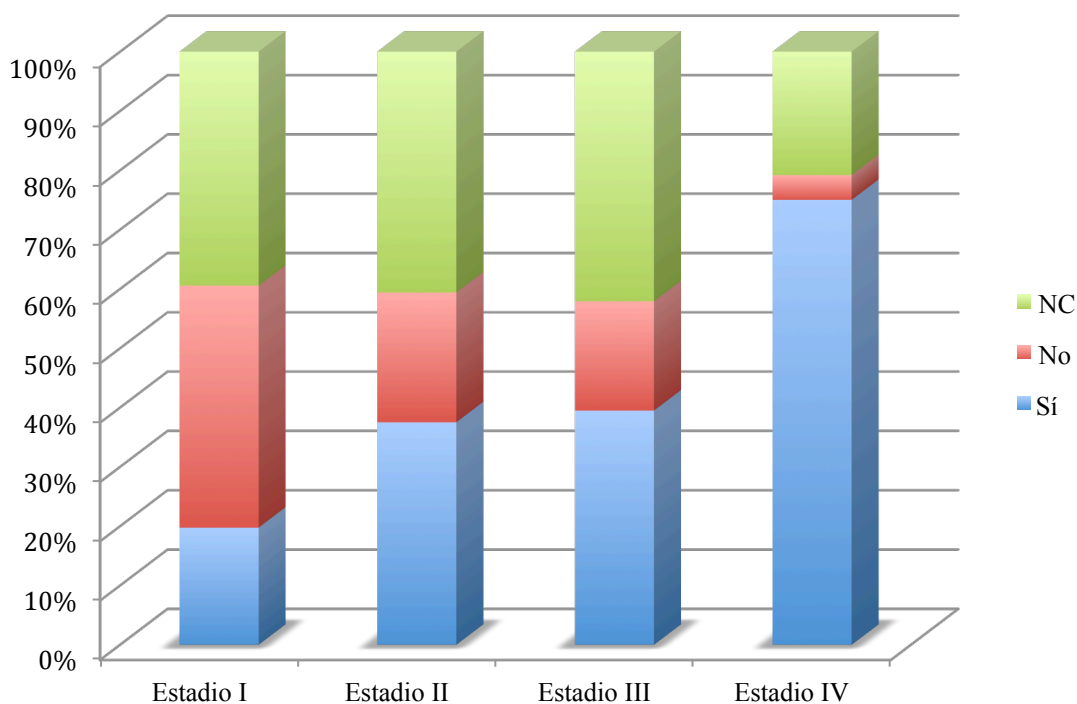


Figura 72: Distribución de la necrosis por Estadios en el CCRcc.

5.1.3.12 Progresión.

De los 168 pacientes estudiados 53 tuvieron una progresión de su enfermedad, lo que supone el **32,1%** de la muestra.

En tres casos no tenemos datos de seguimiento por pérdida de los pacientes en el estudio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	112	66,7%	67,9%
Sí.	53	31,5%	32,1%
Total	165	98,2%	100,0%
Perdidos	3	1,8%	
Total	168	100,0%	

Tabla 52: Progresión del CCRcc.

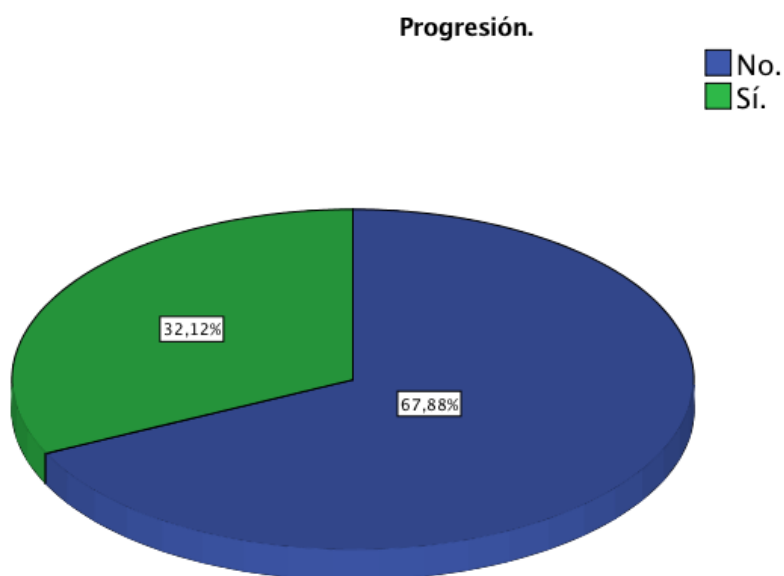


Figura 73: Progresión del CCRcc.

De los 53 pacientes que progresaron se realizó la distribución por T, N, M y Estadio TNM agrupado. En el caso de la N se realizaron los cálculos sin tener en cuenta 14 valores perdidos por ausencia de la descripción de la N en el informe anatomopatológico.

Se evidenció que los pacientes que más progresaron eran los T3. De los 19 pacientes metastásicos al diagnóstico progresaron 17. En la distribución por estadios se evidenció que los pacientes con Estadio IV al diagnóstico fueron los que más progresaron como se ve en la Tabla 56.

	Frecuencia	Porcentaje
T1	12	22,6%
T2	9	17,0%
T3	29	54,7%
T4	3	5,7%
Total	53	100,0%

Tabla 53: Pacientes con CCRcc que progresaron según T.

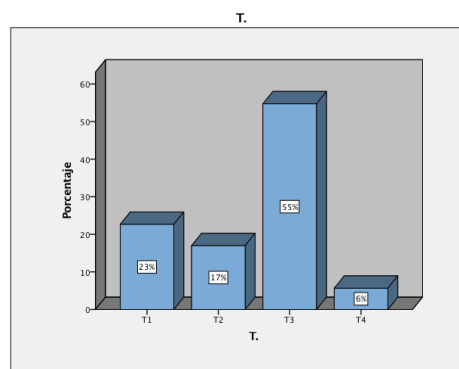


Figura 74: Pacientes con CCRcc que progresaron según T.

	Frecuencia	Porcentaje
N0	27	69,2%
N1	12	30,8%
Total	39	100,0%

Tabla 54: Pacientes con CCRcc que progresaron según N.

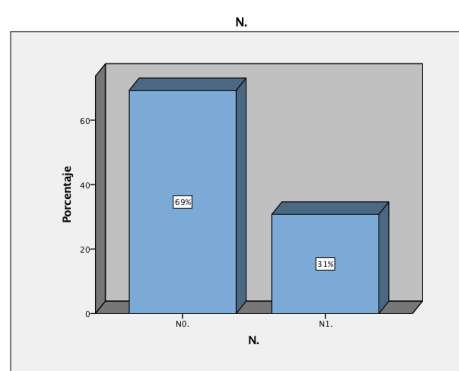


Figura 75: Pacientes con CCRcc que progresaron según N.

	Frecuencia	Porcentaje
M0	36	67,9%
M1	17	32,1%
Total	53	100,0%

Tabla 55: Pacientes con CCRcc que progresaron según M.

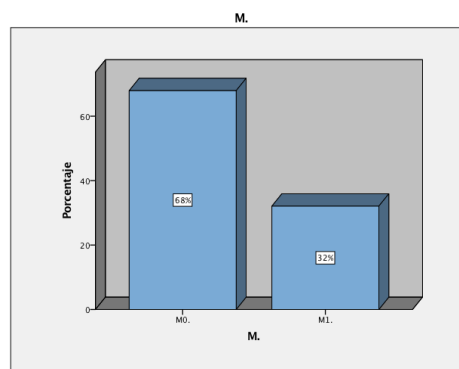


Figura 76: Pacientes con CCRcc que progresaron según M.

	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	8	15,1%
Estadio II	8	15,1%
Estadio III	18	34,0%
Estadio IV	19	35,8%
Total	53	100,0%

Tabla 56: Pacientes con CCRcc que progresaron según el Estadio tumoral.

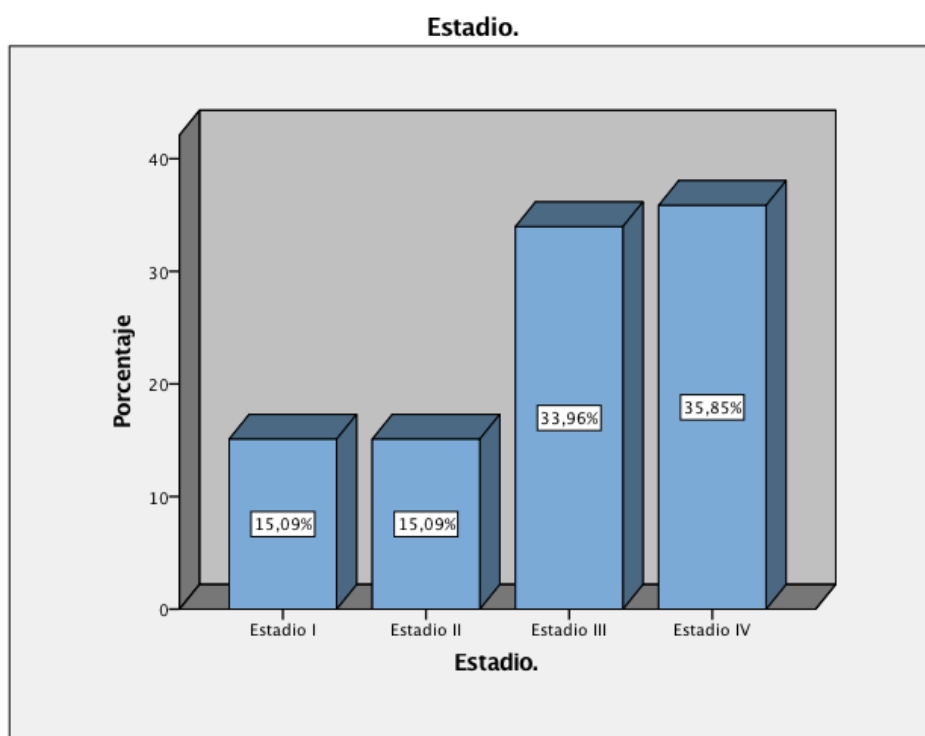


Figura 77: Pacientes con CCRcc que progresaron según el Estadio tumoral.

5.1.3.13 Éxitus.

De los 168 pacientes 47 fallecieron en el momento de la última revisión, lo que supone un **28%**. En tres casos no tenemos datos sobre la evolución ya que se ha perdido el seguimiento del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No.	118	70,2%	71,5%
Sí.	47	28,0%	28,5%
Total	165	98,2%	100,0%
Perdidos	3	1,8%	
Total	168	100,0%	

Tabla 57: Éxitus de pacientes con CCRcc.

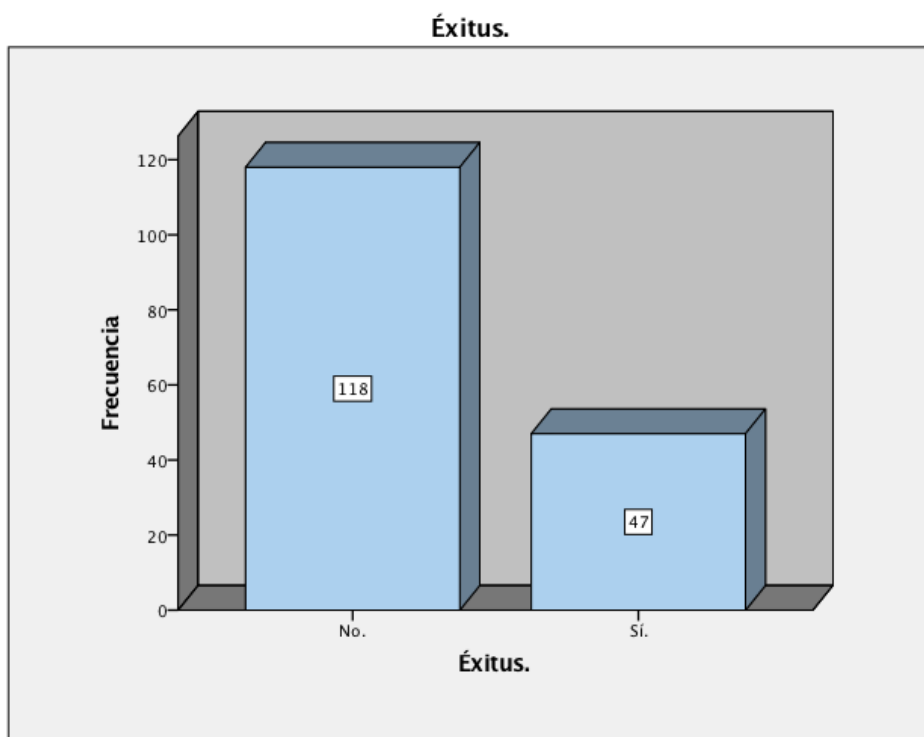


Figura 78: Éxitus de pacientes con CCRcc.

De los 47 pacientes fallecidos en 31 casos la causa de la muerte fue el CCRcc, lo que supone un **66%** del total de los fallecidos.

	Frecuencia	Porcentaje
No.	16	34,0%
Sí.	31	66,0%
Total	47	100,0%

Tabla 58: Éxitus de pacientes con CCRcc por su CCRcc.



Figura 79: Éxitus de pacientes con CCRcc por su CCRcc.

De los 31 pacientes que fallecieron por CCRcc se realizó la distribución según T, N, M y Estadio TNM agrupado. En el caso de la N se realizaron los cálculos sin tener en cuenta 7 valores perdidos. Se evidenció que los pacientes que más fallecieron por CCRcc eran los T3. De los 19 pacientes metastásicos al diagnóstico fallecieron 15 a los 5 años. En la distribución por estadios observamos que los pacientes con Estadio IV al diagnóstico fueron los que más fallecieron como se ve en la Tabla 62.

	Frecuencia	Porcentaje
T1	4	12,9%
T2	5	16,1%
T3	19	61,3%
T4	3	9,7%
Total	31	100,0%

Tabla 59: Éxitus por CCRcc según T.

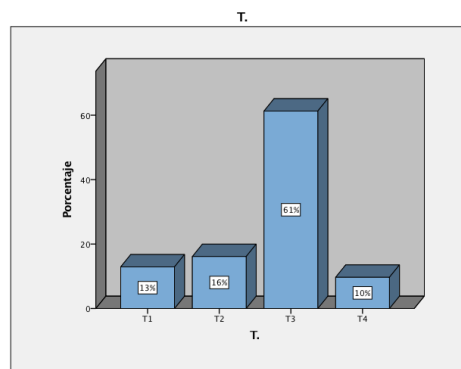


Figura 80: Éxitus por CCRcc según T.

	Frecuencia	Porcentaje
N0.	14	58,3%
N1.	10	41,7%
Total	24	100,0%

Tabla 60: Éxitus por CCRcc según N.

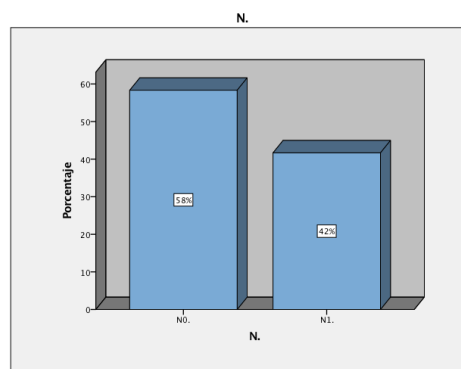


Figura 81: Éxitus por CCRcc según N.

	Frecuencia	Porcentaje
M0.	16	51,6%
M1.	15	48,4%
Total	31	100,0%

Tabla 61: Éxitus por CCRcc según M.

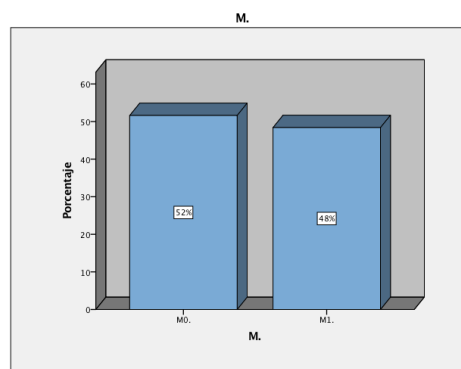


Figura 82: Éxitus por CCRcc según M.

	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	1	3,2%
Estadio II	4	12,9%
Estadio III	9	29,0%
Estadio IV	17	54,8%
Total	31	100,0%

Tabla 62: Éxitus por CCRcc según el Estadio tumoral.

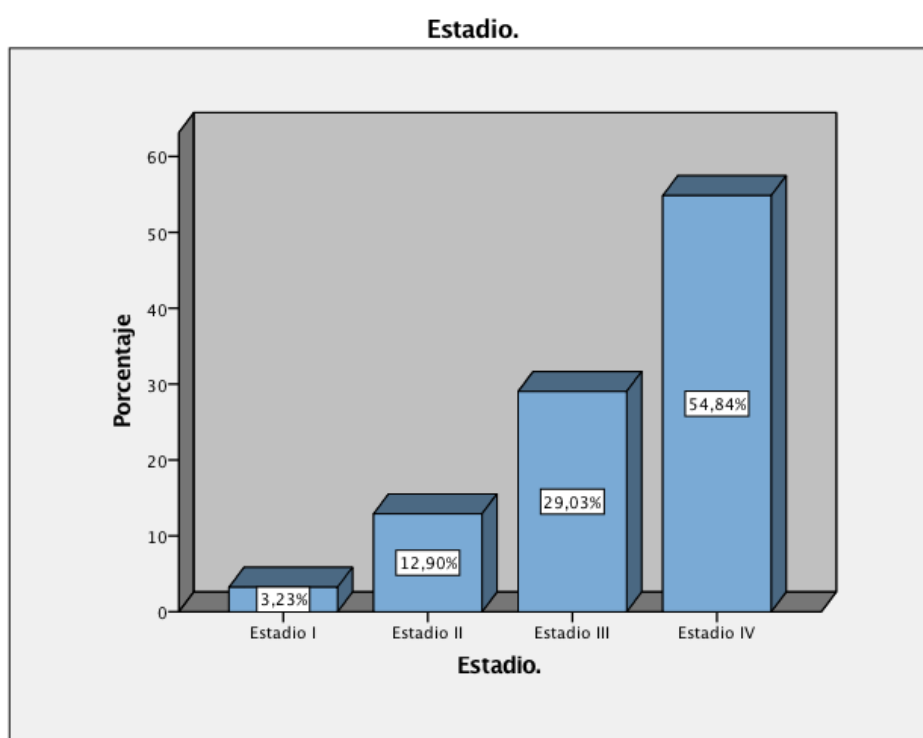


Figura 83: Éxitus de pacientes con CCRcc por CCRcc según el Estadio tumoral.

5.1.3.14 Factores analíticos.

Respecto a los datos analíticos incluidos en los criterios de Motzer (Hemoglobina, Neutrófilos, Plaquetas y Calcio corregido) y cuya presencia se asocia a un peor pronóstico (Hemoglobina baja, recuento de neutrófilos elevados, recuento de plaquetas elevadas, y Calcio corregido elevado), se obtuvieron los siguientes resultados:

Factores analíticos en pacientes Estadio IV de CCRcc con metástasis al inicio.

De los pacientes con CCRcc 19 fueron diagnosticados en Estadio IV con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

- Hemoglobina: De los pacientes diagnosticados de CCRcc estadio IV con metástasis al inicio, un 47,4% se presentan con cifras de hemoglobina por debajo de los valores de la normalidad.
- Neutrófilos: De los pacientes diagnosticados de CCRcc estadio IV con metástasis al inicio, un 21,1% se presentan con cifras de neutrófilos por encima de los valores de la normalidad, mientras que el 78,9% restante mantiene cifras dentro la normalidad o inferiores.
- Plaquetas: De los pacientes diagnosticados de CCRcc estadio IV con metástasis al inicio, un 10,5% se presentan con cifras de plaquetas por encima de los valores de la normalidad, mientras que el 89,5% presentan cifras de plaquetas dentro de la normalidad o inferiores.
- Calcio corregido: De los pacientes diagnosticados de CCRcc estadio IV con metástasis al inicio, un 68,4% se presentan con cifras de calcio corregido dentro de la normalidad. Cabe destacar que en dos casos (10,5%), no hay cifras sobre el calcio corregido.

	Hb. baja	Neutrófilos elevados	Plaquetas elevadas	Calcio corregido elevado
No.	10	15	17	13
Sí.	9	4	2	4
NC	0	0	0	2
Total	19	19	19	19

NC: No Consta.

Tabla 63: Factores analíticos en pacientes Estadio IV con metástasis al inicio.

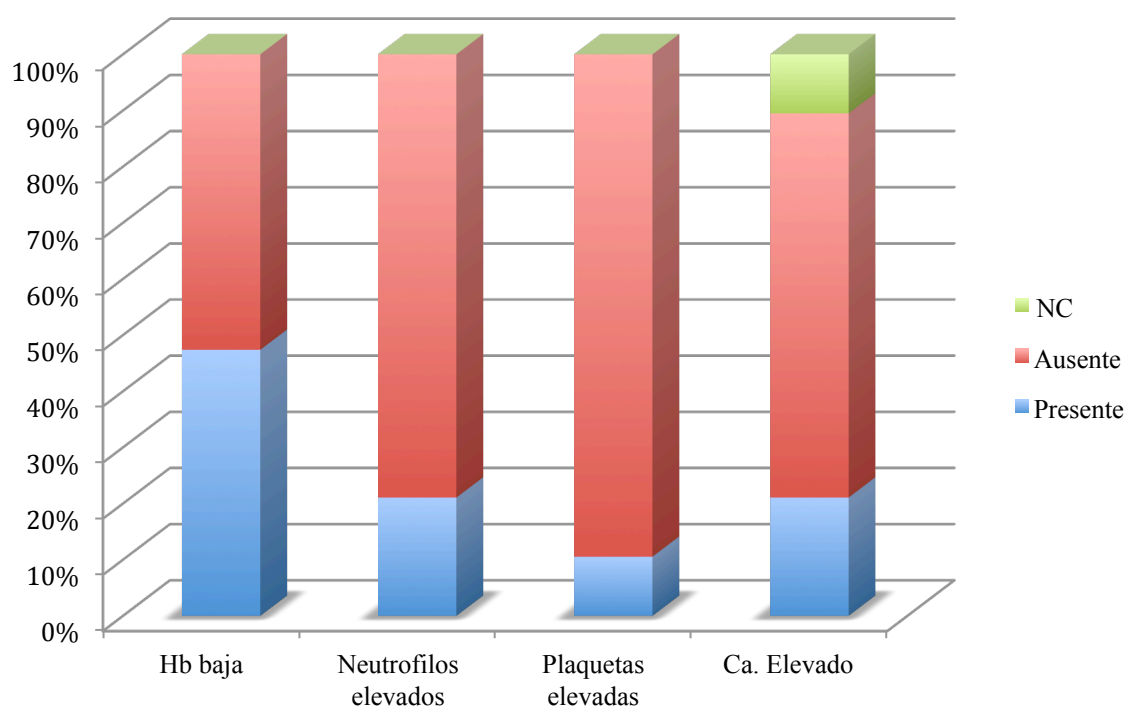


Figura 84: Factores analíticos en pacientes Estadio IV con metástasis al inicio.

Factores analíticos en pacientes no metastásicos al inicio que progresaron.

De los pacientes con CCRcc que en el momento del diagnóstico no tenían metástasis a distancia (M0) y durante el seguimiento se demostró una progresión de la enfermedad M1 se dieron en 36 casos de nuestra serie.

- Hemoglobina: Entre los pacientes que progresaron, un 41,7% de los casos presentó cifras bajas de hemoglobina en el momento de la progresión.
- Neutrófilos: El 13,9% de los pacientes M0 que progresaron presentaron un recuento de neutrófilos por encima del valor de la normalidad.
- Plaquetas: Sólo un 5,6% de los pacientes que progresaron, presentaron un recuento de plaquetas por encima del límite de la normalidad.
- Calcio corregido: Entre los pacientes no metastásicos al diagnóstico y progresaron, sólo un 2,8% presentaron un calcio elevado en el momento de la progresión. En 9 casos (25%) no obtuvimos datos sobre las cifras de calcio.

	Hb. baja	Neutrófilos elevados	Plaquetas elevadas	Calcio corregido elevado
No.	21	31	34	26
Sí.	15	5	2	1
NC	0	0	0	9
Total	36	36	36	36

NC: No Consta.

Hb: Hemoglobina.

Tabla 64: Factores analíticos en pacientes no metastásicos al inicio que progresaron.

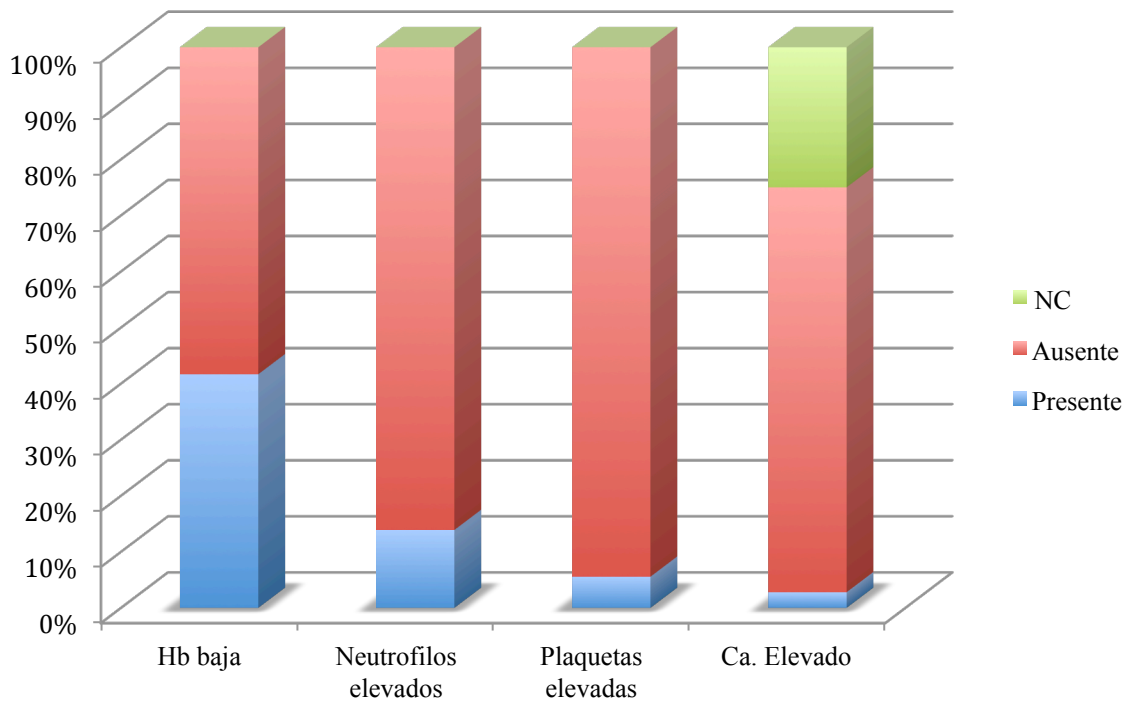


Figura 85: Factores analíticos en pacientes no metastásicos al inicio que progresaron.

5.1.4 Seguimiento y supervivencia (CCRcc).

A continuación, analizamos el tiempo de seguimiento, la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), y la supervivencia cáncer específica (SCE) en nuestra serie. La estimación la realizamos mediante el método de Kaplan-Meier.

5.1.4.1 Tiempo de seguimiento.

De los 168 pacientes incluidos en el estudio, hay un seguimiento completo de 165 (98,2%), se perdieron 3 casos (1,8%) que abandonaron el estudio, fundamentalmente por traslado de domicilio, por lo que ha sido imposible seguir la evolución. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de **53,66** meses (0,40 meses - 121,43 meses) con una media de **55,56** meses.

Media		55,56
IC95%	Límite inferior	50,66
	Límite superior	60,46
Mediana		53,66
Varianza		1015,83
Desviación estándar		31,87
Mínimo		0,40
Máximo		121,43
Rango		121,03

IC: Intervalo Confianza.

Tabla 65: Tiempo de seguimiento de los pacientes con CCRcc.

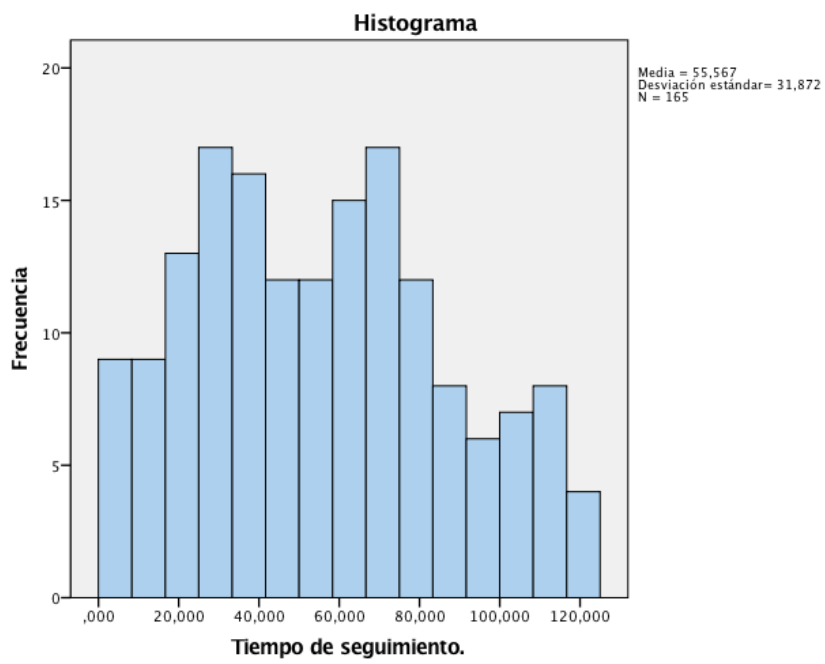


Figura 86: Tiempo de seguimiento de los pacientes con CCRcc.

5.1.4.2 Supervivencia global (SG).

La Supervivencia Global (SG) entendida como el tiempo transcurrido en meses desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte ó la fecha de la última visita en el caso de no haber ocurrido la muerte.

De los 168 casos, se pudo recopilar información relativa a la supervivencia global en 165 casos, tres casos fueron perdidas del estudio por falta de seguimiento.

Fallecieron 47 pacientes, de los que 16 fue por otra causa diferente de CCRcc.

La SG media estimada por el método de Kaplan Meier fue de **90,53** meses.

Supervivencia Global	Media (IC95%)	p75
	90,53 (83,28-97,77)	57,66

IC: Intervalo Confianza.

p75: Percentil 75.

Tabla 66: Supervivencia Global de CCRcc.

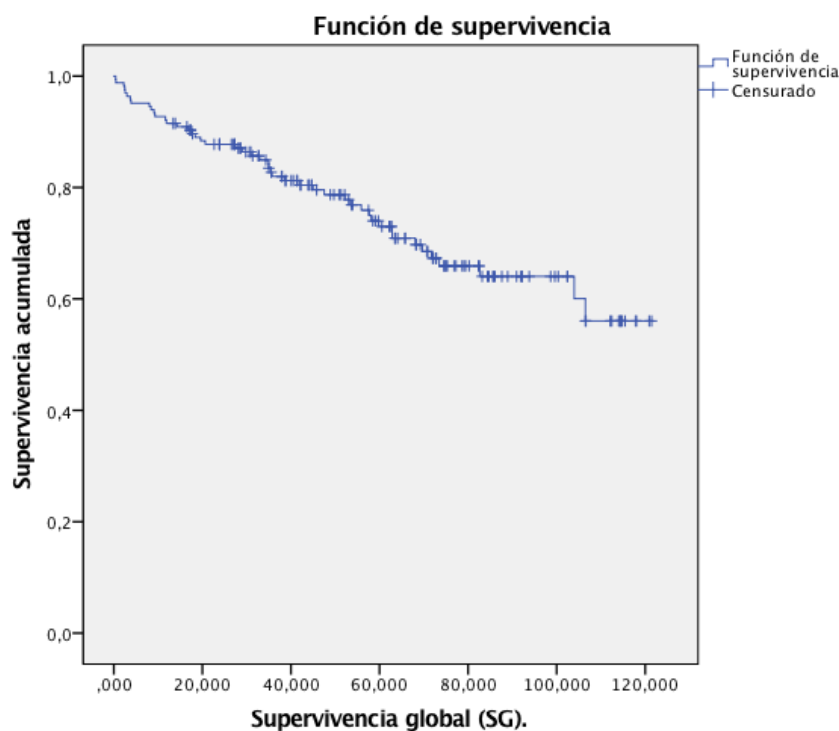


Figura 87: Supervivencia Global de CCRcc.

5.1.4.3 Supervivencia libre de enfermedad (SLE).

La Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), entendida como el tiempo medido en meses transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento (en nuestro caso la fecha de la nefrectomía) hasta la fecha de recaída o la fecha de la última visita, en el caso de no haber ocurrido la recaída.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE), se ha podido registrar en 165 casos, con 3 valores perdidos, con una SLE media estimada por el método de Kaplan Meier de **84,54** meses.

Supervivencia Libre de Enfermedad	Media (IC95%)	p75
	84,54 (76,45-92,62)	31,36

IC: Intervalo Confianza.

p75: Percentil 75

Tabla 67: Supervivencia Libre de Enfermedad de CCRcc.

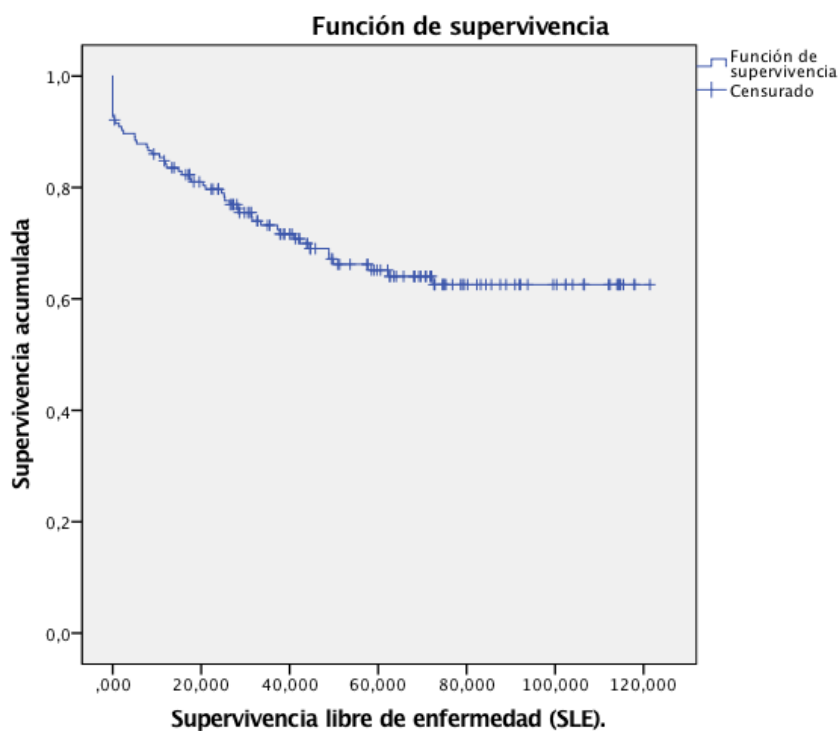


Figura 88: Supervivencia Libre de Enfermedad de CCRcc.

5.1.4.4 Supervivencia Cáncer Específica (SCE).

La Supervivencia Cáncer Específica (SCE), entendida como el tiempo medido en meses transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento (en nuestro caso la fecha de la nefrectomía) hasta la fecha del fallecimiento del paciente por la enfermedad o la fecha de la última visita, en el caso de no haber ocurrido la muerte. Se excluyeron aquellos pacientes que habían fallecido por otra patología que no fuera CCRcc (16 pacientes).

La Supervivencia Cáncer Específica (SCE), se ha podido registrar en 149 casos, con 3 valores perdidos, con una SCE media estimada por el método de Kaplan Meier de **98,31** meses.

Supervivencia Cáncer Específica	Media (IC95%)	p75
	98,31 (91,15-105,47)	83,60

IC: Intervalo Confianza.

p75: Percentil 75.

Tabla 68: Media y p75 de SCE en CCRcc

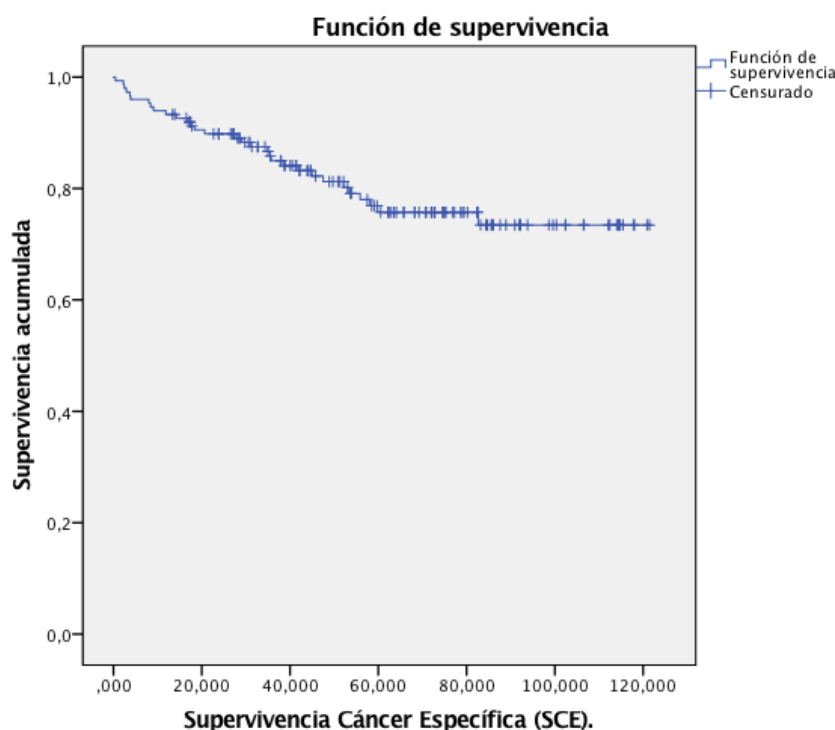


Figura 89: Supervivencia Cáncer Específica de CCRcc

5.1.5 CAIX (CCRcc).

5.1.5.1 CAIX en tejido.

De los 168 pacientes, **111 (91,74%)** presentaron expresión positiva de CAIX en tejido tumoral y **10 (8,26%)** expresión negativa. En 47 casos no se pudo analizar la CAIX en tejido tumoral. No hubo expresión de CAIX en ninguna de las 168 muestras de tejido renal sano analizadas.

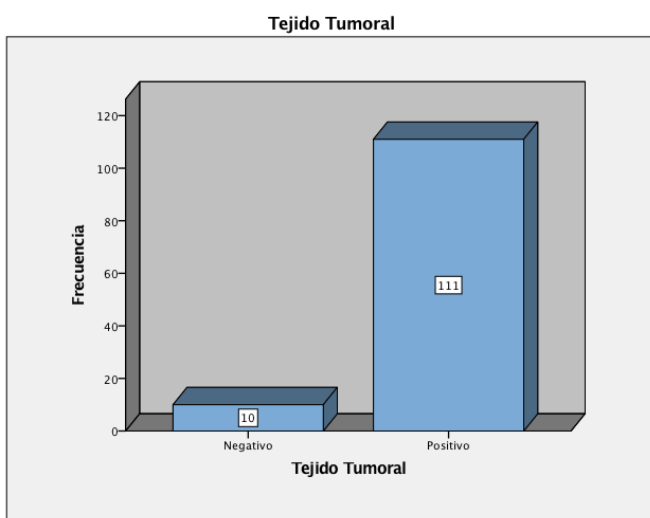


Figura 90: Expresión de la CAIX en tejido renal tumoral.

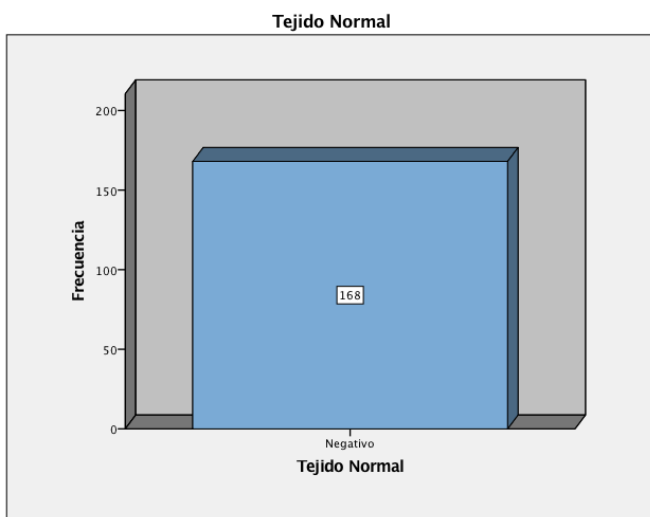


Figura 91: Expresión de CAIX en tejido renal sano.

5.1.5.2 CAIX en suero.

En 70 casos de los 168 pacientes incluidos en el estudio se analizó la expresión de CAIX en suero antes de la nefrectomía y en 62 casos a las 24 horas de esta. La expresión de CAIX en suero se obtiene en valores numéricos.

Los valores de referencia utilizados en individuos sanos son los que aporta el Kit de *ELISA Quantikine® Human Carbonic Anhydrase IX* con un porcentaje de detección del 100%, la mediana de la CAIX humana en suero de individuos sanos es de 57 pg/mL. con un rango que va de 17.7 - 216 pg/mL.

En nuestro estudio la mediana en suero prequirúrgico fue de **187,75 pg/mL** y en suero postquirúrgico de **57,45 pg/mL**

Suero preIQ	Media		314,45
	IC95%	Límite inferior	222,62
		Límite superior	406,28
	Mediana		185,75
	Varianza		148321,89
	Desviación estándar		385,12
	Mínimo		20,80
	Máximo		1521,20
	Rango		1500,40
	Suero postIQ	Media	
IC95%		Límite inferior	99,43
		Límite superior	226,97
Mediana			57,45
Varianza			63051,32
Desviación estándar			251,10
Mínimo			1,00
Máximo			1012,00
Rango		1011,00	

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 69: Valores de CAIX en suero pre y post.

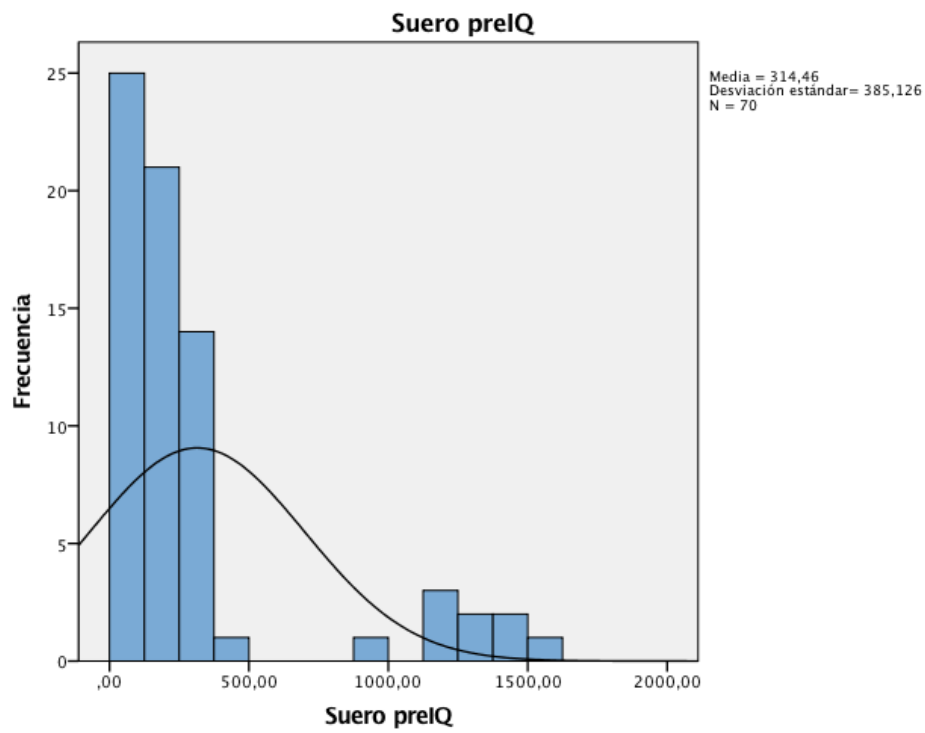


Figura 92: CAIX en suero preIQ

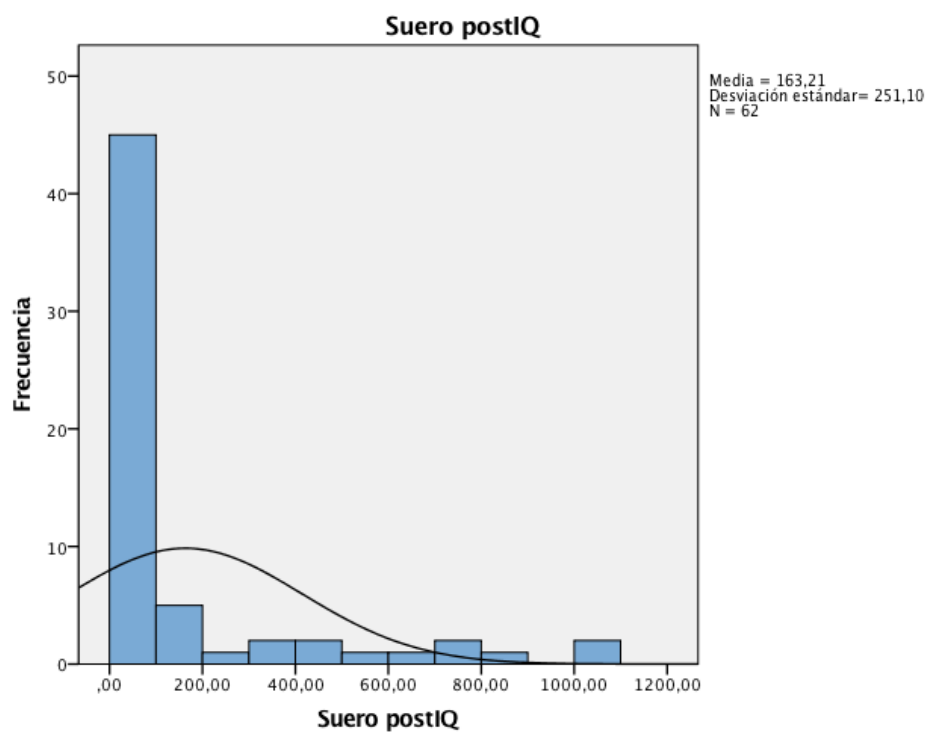


Figura 93: CAIX en suero postIQ

5.2 ESTUDIO INFERENCIAL.

5.2.1 CAIX en tejido tumoral (CCRcc).

5.2.1.1 Sexo.

Para variables cualitativas sexo y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que una casilla tiene un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson por lo que empleamos el test exacto de Fisher, donde se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del sexo (p-valor=0,492)

Sexo	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
Masculino	8 (10%)	72 (90%)	80
Femenino	2 (4,9%)	39 (95,1%)	41
	10	111	

Tabla 70: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el sexo.

5.2.1.2 Tamaño tumoral.

Considerando la variable tamaño tumoral como una variable cuantitativa no paramétrica (ya que no sigue una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors $p < 0.05$), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral y la expresión de CAIX en tejido tumoral ($p\text{-valor}=0,133$).

Tamaño tumoral.	CAIX negativa tejido (N=9)	CAIX positiva tejido (N=111)	p
Media (IC95%)	9,84 (5,71-10,5)	6,98 (6,36-7,60)	0,133

IC: Intervalo Confianza.

Tabla 71: Tamaño tumoral de CCRcc según la CAIX en tejido. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

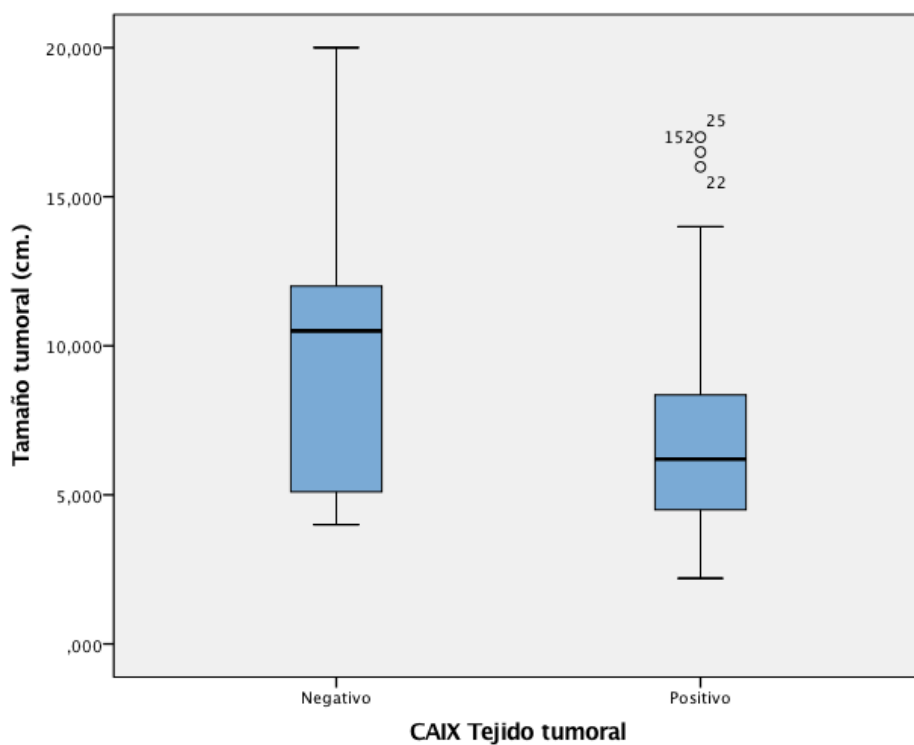


Figura 94: Diagrama de cajas. Tamaño tumoral según la CAIX en tejido tumoral.

5.2.1.3 Tamaño tumoral 10cm.

Para la variable cualitativa tamaño tumoral mayor o menor de 10 cm y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que una casilla tiene un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson por lo que empleamos el test exacto de Fisher, donde se observa que sí existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del tamaño tumoral mayor o menor de 10 cm (**p-valor=0,004**). De modo que la probabilidad de que la CAIX en tejido tumoral sea negativa aumenta cuanto más grande sea el tumor.

Tamaño tumoral	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
T < 10 cm	4 (4,1%)	93 (95,9%)	97
T > 10 cm	6 (25%)	18 (75%)	24
	10	111	

Tabla 72: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el Tamaño tumoral mayor o menor de 10cm.

El Riesgo Relativo (RR) de tener CAIX negativa en tejido tumoral cuando el tamaño tumoral es mayor de 10 cm es de **6,063** (IC95% 1,85-19,80).

5.2.1.4 T

Para la variable cualitativa T y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que varias casillas tienen un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson.

T	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
T1	4 (7,7%)	48 (92,3%)	52
T2	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24
T3	4 (9,3%)	39 (90,7%)	43
T4	1 (50%)	1 (50%)	2
	10	111	

Tabla 73: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según la T.

Dados los resultados no concluyentes por no cumplir los criterios aplicables de la Chi-Cuadrado, se agruparon los casos según la T en T1-T2 / T3-T4 con los siguientes resultados:

T agrupado	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
T1-T2	5 (6,6%)	71 (93,4%)	76
T3-T4	5 (11,1%)	40 (88,9%)	45
	10	111	

Tabla 74: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según la T agrupada.

Aplicando el test de Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del T agrupado (p-valor=0,382).

5.2.1.5 N

Para la variable cualitativa N y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que una casilla tiene un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson por lo que empleamos el test exacto de Fisher, donde se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función de la N (p-valor=0,582).

N	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
N0	7 (11,5%)	54 (88,5%)	61
N1	0 (0%)	10 (100%)	10
	7	64	

Tabla 75: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según la N.

5.2.1.6 M

Para la variable cualitativa M y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que una casilla tiene un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson por lo que empleamos el test exacto de Fisher, donde se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función de la M (p-valor=1)

M	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
M0	9 (8,3%)	99 (91,7%)	108
M1	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12
	10	110	

Tabla 76: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según la M.

5.2.1.7 Estadio tumoral.

Para la variable cualitativa Estadio tumoral y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que varias casillas tienen un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson.

Estadio	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
Estadio I	4 (8%)	46 (92%)	50
Estadio II	1 (3,6%)	27 (96,4%)	28
Estadio III	3 (10,7%)	25 (89,3%)	28
Estadio IV	2 (13,3%)	13 (86,7%)	15
	10	111	

Tabla 77: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el Estadio tumoral.

Dados los resultados no concluyentes por no cumplir los criterios aplicables de la Chi-Cuadrado, se agruparon los casos según el estadio en Estadio I y II / Estadio III y IV con los siguientes resultados:

Estadio	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
Estadio I y II	5 (6,4%)	73 (93,6%)	78
Estadio III y IV	5 (11,6%)	38 (88,4%)	43
	10	111	

Tabla 78: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el Estadio tumoral agrupado.

Aplicando el test de Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del Estadio tumoral agrupado (p-valor=0,318).

5.2.1.8 Fuhrman.

Para la variable cualitativa Fuhrman y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que varias casillas tienen un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson.

Fuhrman	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
1	2 (11,8%)	15 (88,2%)	17
2	2 (5,9%)	32 (94,1%)	34
3	0 (0%)	23 (100%)	23
4	1 (11,1%)	8 (88,9%)	9
	5	78	

Tabla 79: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el Fuhrman.

Dados los resultados no concluyentes por no cumplir los criterios aplicables de la Chi-Cuadrado, se agruparon los casos según el Fuhrman en Fuhrman 1 y 2 / Fuhrman 3 y 4 con los siguientes resultados:

Fuhrman	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
1 y 2	4 (7,8%)	47 (92,2%)	51
3 y 4	1 (3,1%)	31 (96,9%)	32
	5	78	

Tabla 80: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el Fuhrman agrupado.

Aplicando el test exacto de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del Fuhrman agrupado (p -valor=0,644).

5.2.1.9 ECOG

Para la variable cualitativa ECOG y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que varias casillas tienen un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson.

ECOG	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
ECOG 0	7 (13,5%)	45 (86,5%)	52
ECOG 1	3 (4,5%)	63 (95,5%)	66
ECOG 2	0 (0%)	3 (100%)	3
	10	111	

Tabla 81: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el ECOG.

Dados los resultados no concluyentes por no cumplir los criterios aplicables de la Chi-Cuadrado, se agruparon los casos según el ECOG en ECOG 0 / ECOG 1 y 2 con los siguientes resultados:

ECOG agrupado	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
ECOG 0	7 (13,5%)	45 (86,5%)	52
ECOG 1 y 2	3 (4,3%)	66 (95,7%)	69
	10	111	

Tabla 82: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el ECOG agrupado.

Aplicando el test exacto de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del ECOG agrupado (p -valor=0,097).

5.2.1.10 Presencia de necrosis.

Para la variable cualitativa presencia de necrosis y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que dos casillas tienen un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson por lo que empleamos el test exacto de Fisher, donde se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función de la presencia o no de necrosis (p-valor=1).

Necrosis	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
No	2 (9,1%)	20 (90,9%)	22
Sí	4 (9,1%)	40 (90,9%)	44
	6	60	

Tabla 83: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según la presencia o ausencia de necrosis.

5.2.1.11 Progresión.

Para la variable cualitativa progresión y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Aplicando el test de la Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función de la progresión (p-valor=0,352).

Progresión	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
No	5 (6,7%)	70 (93,3%)	75
Sí	5 (11,6%)	38 (88,4%)	43
	10	108	

Tabla 84: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según la progresión.

5.2.1.12 Éxitus por CCRcc.

Para la variable cualitativa éxitus por CCRcc y la CAIX en tejido tumoral empleamos las tablas de contingencia. Dado que una casilla tienen un recuento inferior a 5, no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado de Pearson por lo que empleamos el test exacto de Fisher, donde se observa que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del éxitus por CCRcc (p-valor=0,206).

Se excluyeron los casos que fallecieron por otra causa que no fuera el CCRcc.

Éxitus	CAIX en tejido tumoral		Total
	Negativo	Positivo	
No	5 (6,3%)	75 (93,8%)	80
Sí	4 (16,7%)	20 (83,3%)	24
	9	95	

Tabla 85: Tabla de contingencia. CAIX en tejido tumoral según el éxitus por CCRcc.

5.2.1.13 Supervivencia Global.

Como se había visto previamente, la SG media estimada por el método de Kaplan-Meier para la muestra de CCRcc es de 90,53 meses. Cuando analizamos la SG en función de la expresión o no de CAIX en tejido tumoral según el método de Kaplan-Meier obtenemos:

- CAIX Negativo (N=10): Media: 70,66 meses, IC95% (41,90-99,42).
- CAIX Positivo (N=108): Media: 93,76 meses, IC95% (85,80-101,71).

Aplicando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), obtenemos un p-valor=0,147 por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas entre la SG en los pacientes con CAIX negativa o positiva en tejido tumoral.

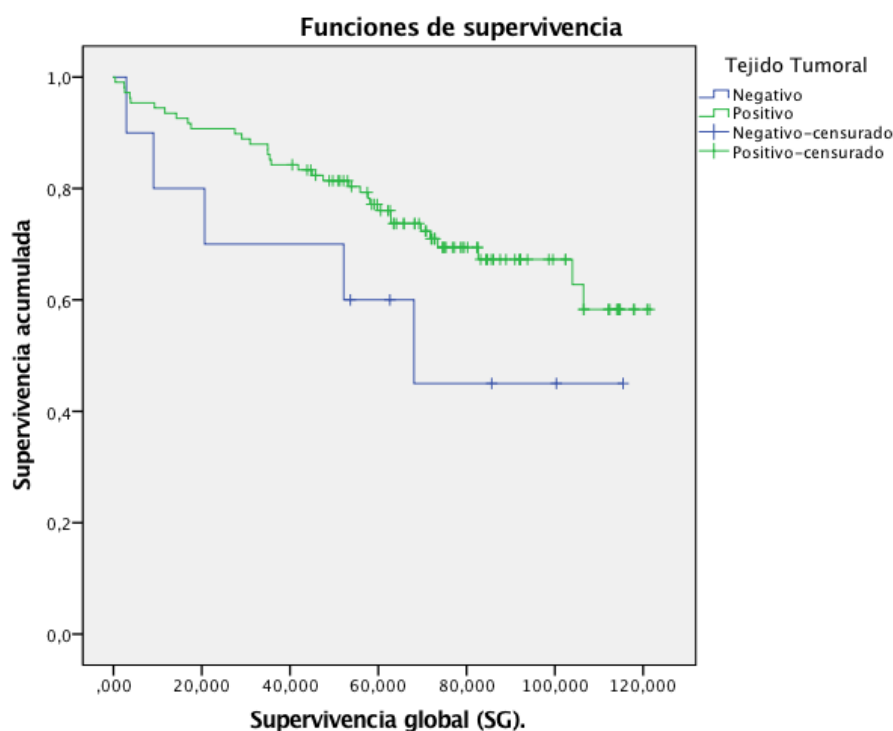


Figura 95: Supervivencia global en CCRcc según la CAIX en tejido tumoral.

Igualmente en la gráfica se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la muerte en función de la expresión de CAIX aunque decrece más rápidamente el grupo de CAIX negativa.

5.2.1.14 Supervivencia Libre de Enfermedad.

Como se había visto previamente, la SLE media estimada por el método de Kaplan-Meier para la muestra de CCRcc es de 84,54 meses. Cuando analizamos la SLE en función de la expresión o no de CAIX en tejido tumoral según el método de Kaplan-Meier obtenemos:

- CAIX Negativo (N=10): Media: 63,21 meses, IC95% (30,28-96,14).
- CAIX Positivo (N=108): Media: 85,62 meses, IC95% (76,35-94,90).

Aplicando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), obtenemos un p-valor=0,231 por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas entre la SLE en los pacientes con CAIX negativa o positiva en tejido tumoral.

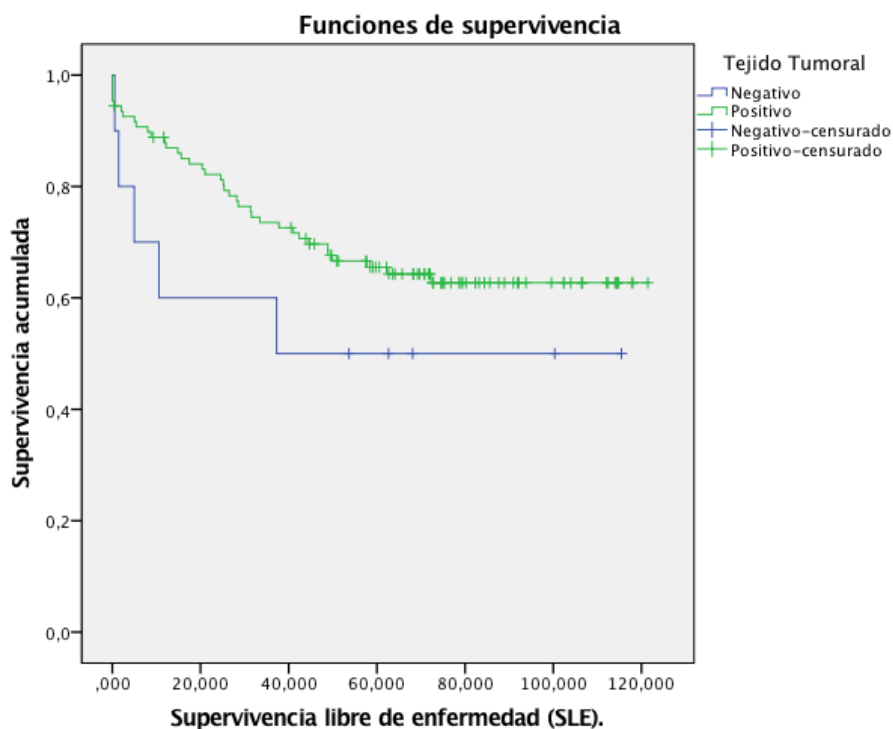


Figura 96: Supervivencia Libre de Enfermedad en CCRcc según la CAIX en tejido tumoral.

Igualmente en la gráfica se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la progresión en función de la expresión de CAIX aunque decrece más rápidamente el grupo de CAIX negativa.

5.2.1.15 Supervivencia Cáncer Específica.

Como se había visto previamente, la SCE media estimada por el método de Kaplan-Meier para la muestra de CCRcc es de 98,31 meses. Cuando analizamos la SCE en función de la expresión o no de CAIX en tejido tumoral según el método de Kaplan-Meier obtenemos:

- CAIX Negativo (N=9): Media: 73,58 meses, IC95% (41,88-105,27).
- CAIX Positivo (N=95): Media: 102,02 meses, IC95% (94,36-109,68).

Aplicando el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), obtenemos un p-valor=0,069 por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas entre la SCE en los pacientes con CAIX negativa o positiva en tejido tumoral.

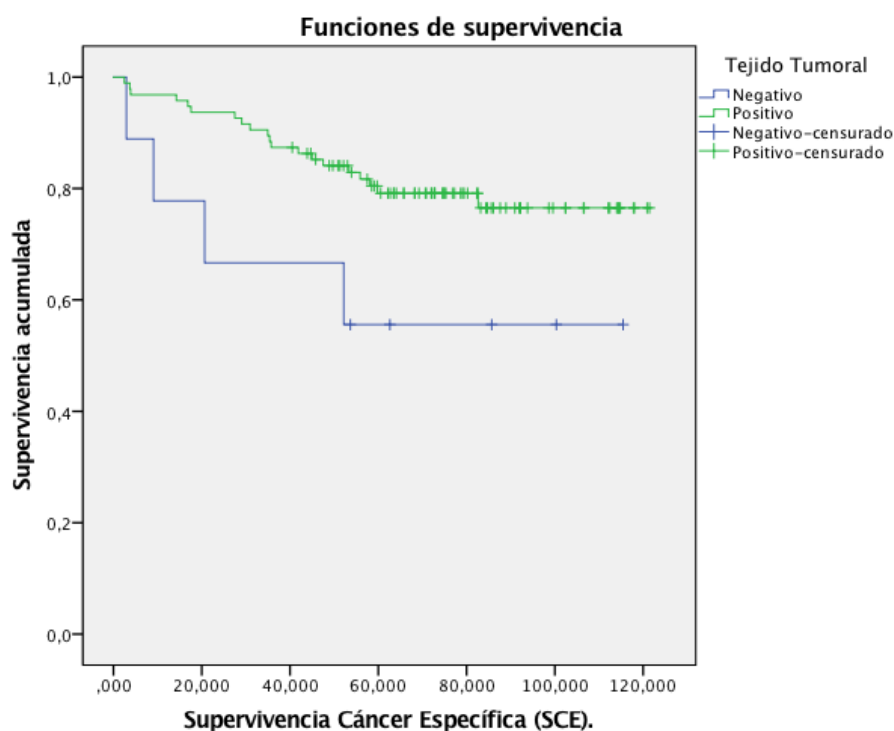


Figura 97: Supervivencia Cáncer Específica en CCRcc según la CAIX en tejido tumoral.

Igualmente en la gráfica se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por CCRcc en función de la expresión de CAIX aunque decrece más rápidamente el grupo de CAIX negativa.

5.2.1.16 CAIX en suero prequirúrgico.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica (ya que no sigue una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors $p < 0.05$), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de CAIX en suero prequirúrgico y la expresión de CAIX en tejido tumoral (**p-valor=0,017**).

Aunque de los resultados se obtenga una significancia estadística al tener únicamente dos casos con CAIX negativa en tejido que contaban con muestra de suero prequirúrgico no tiene una significancia clínica.

CAIX en suero preIQ	CAIX negativa tejido (N=2)	CAIX positiva tejido (N=68)	p
Media (IC95%)	21,1 (17,2-24,9)	323,08 (229,3-416,8)	0,017

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 86: CAIX en suero prequirúrgico según la CAIX en tejido. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

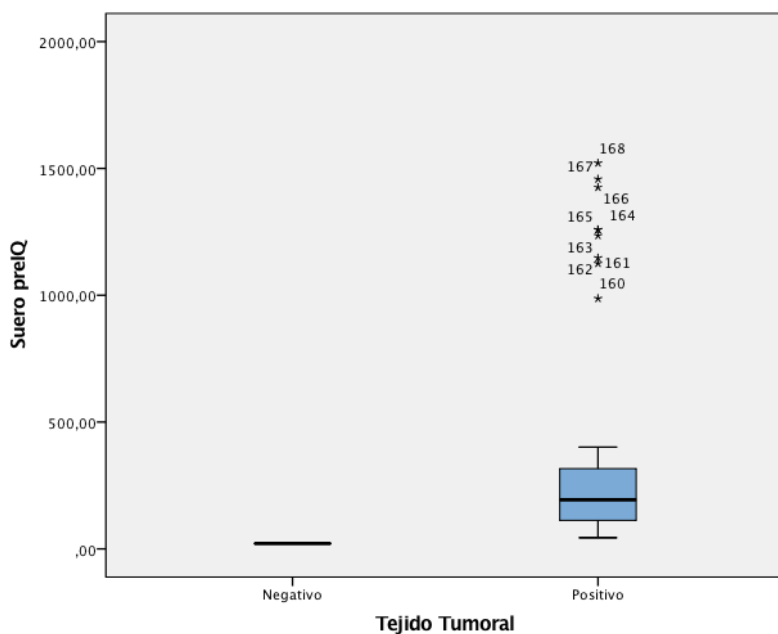


Figura 98: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según la CAIX en tejido tumoral.

5.2.1.17 CAIX en suero postquirúrgico.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica (ya que no sigue una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors $p < 0.05$), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de CAIX en suero postquirúrgico y la expresión de CAIX en tejido tumoral ($p\text{-valor}=0,099$).

Los resultados no tienen significancia clínica al tener únicamente un caso con CAIX negativa en tejido que contaba con muestra de suero postquirúrgico.

CAIX en suero postIQ	CAIX negativa tejido (N=1)	CAIX positiva tejido (N=61)	p
Media (IC95%)	19,40	165,56 (100,89-230,23)	0,099

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 87: CAIX en suero postquirúrgico según la CAIX en tejido. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

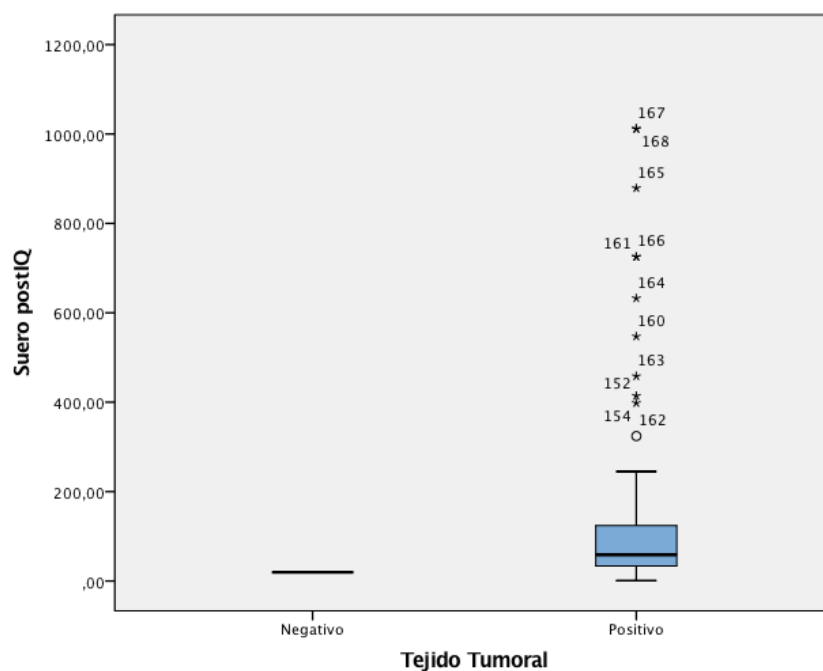


Figura 99: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según la CAIX en tejido tumoral.

5.2.2 CAIX en suero prequirúrgico (CCRcc).

La variable CAIX en suero prequirúrgico es una variable cuantitativa no paramétrica (ya que no sigue una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors $p < 0.05$).

5.2.2.1 Sexo.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función del sexo, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el sexo. (p-valor=0,398).

CAIX en suero preIQ	Masculino (N=45)	Femenino (N=25)	p
Media (IC95%)	327,56 (207,18-447,94)	290,86 (141,36-440,36)	0,398

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 88: CAIX en suero prequirúrgico según el sexo. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

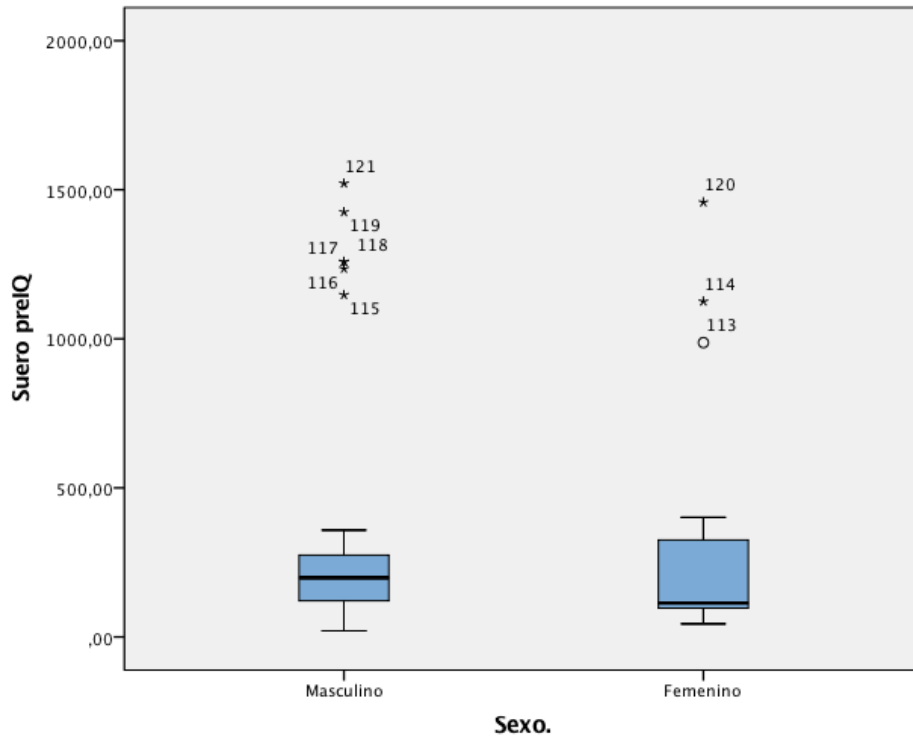


Figura 100: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el sexo.

5.2.2.2 Tamaño tumoral.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el tamaño tumoral (variable cuantitativa no paramétrica) mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Observamos un coeficiente de correlación positivo: 0,470 con un grado de significación **<0,001**, por lo tanto hay una correlación lineal positiva entre el tamaño tumoral y los valores de CAIX en suero prequirúrgico, es decir, al aumentar uno aumenta el otro. El índice **R² lineal= 0,063** nos indica una correlación escasa.

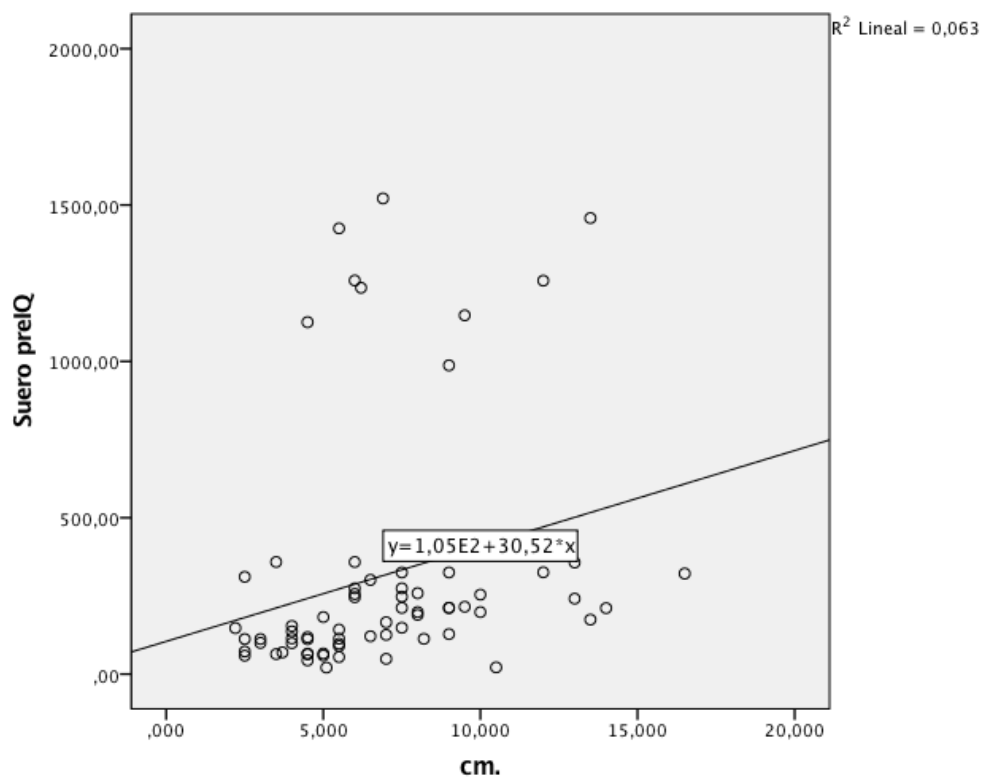


Figura 101: Diagrama de dispersión de la correlación entre la CAIX en suero prequirúrgico y el tamaño tumoral.

5.2.2.3 Tamaño tumoral 10 cm.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con la variable dicotómica tamaño del tumor mayor o menor a 10 cm, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el tamaño tumoral mayor o menor a 10 cm. (p-valor=0,06).

CAIX en suero preIQ	T > 10 cm (N=11)	T < 10 cm (N=59)	p
Media (IC95%)	438,20 (125,18-751,23)	291,38 (195,43-387,33)	0,06

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 89: CAIX en suero prequirúrgico según el tamaño mayor o menor de 10 cm. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

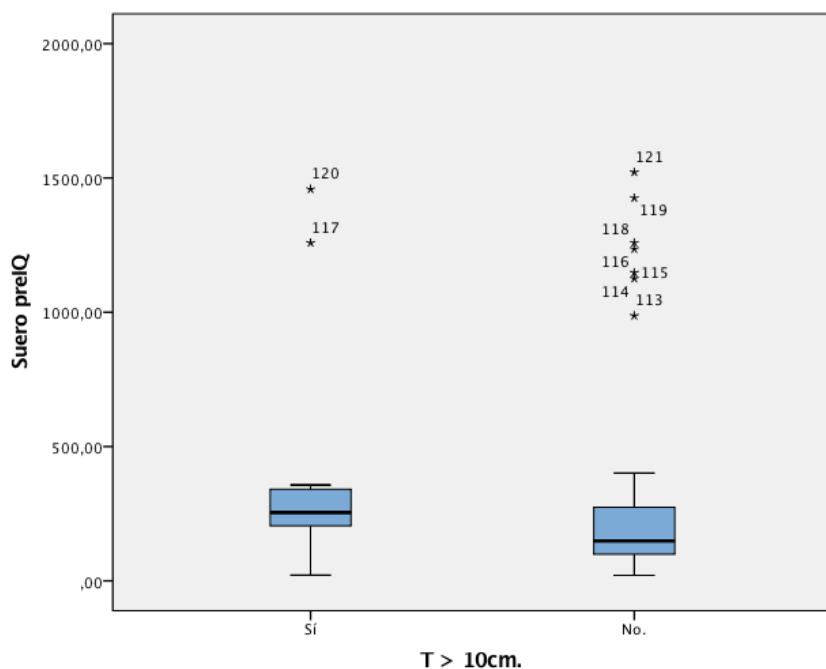


Figura 102: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según T mayor o menor de 10cm.

5.2.2.4 T

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con la T (según el TNM), variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el estadio T (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero preIQ	T1 (N=34)	T2 (N=14)	T3 (N=22)	p
Media (IC95%)	214,16 (91,13-337,20)	197,02 (177,33-216,71)	544,17 (340,76-747,58)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 90: CAIX en suero prequirúrgico según el estadio T. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

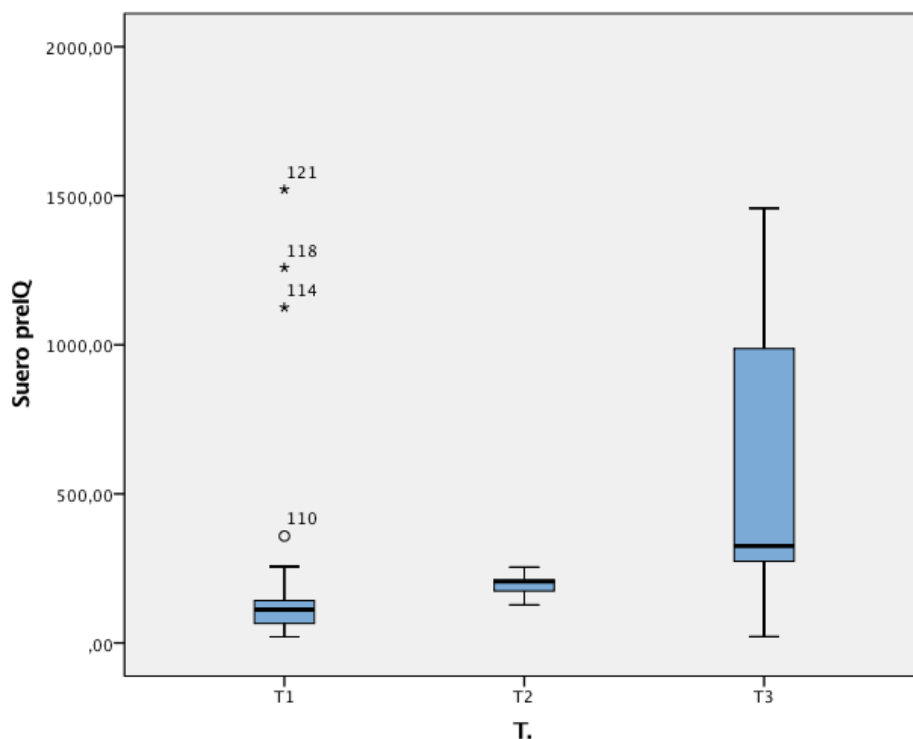


Figura 103: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el estadio T.

Dado que la significación es $<0,001$ se realizan las comprobaciones uno a uno de los estadios T con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un tercio del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,016$.

pT	pT1	pT2	pT3
pT1		$<0,001$	$<0,001$
pT2			$<0,001$
pT3			

Tabla 91: CAIX en suero prequirúrgico según los diferentes estadios T. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtiene que hay diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de CAIX prequirúrgica entre todos los estadios T, ya que **p-valor $\leq 0,016$** entre todos ellos.

5.2.2.5 N

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la N (dentro del TNM), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y la N (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero preIQ	N0 (N=44)	N1 (N=8)	p
Media (IC95%)	213,73 (137,28-290,19)	738,85 (351,83-1125,86)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 92: CAIX en suero prequirúrgico según el estadio N. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

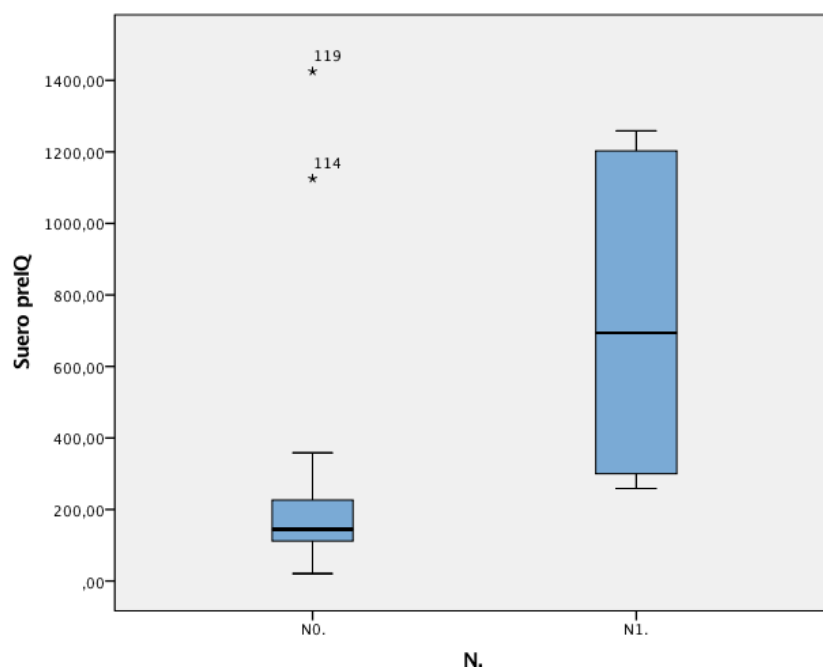


Figura 104: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el estadio N.

5.2.2.6 M

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la presencia de la presencia de metástasis, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y la aparición de metástasis (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero preIQ	M0 (N=60)	M1 (N=9)	p
Media (IC95%)	173,00 (147,13-198,86)	1268,53 (1135,39-1401,67)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 93: CAIX en suero prequirúrgico según el estadio M. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

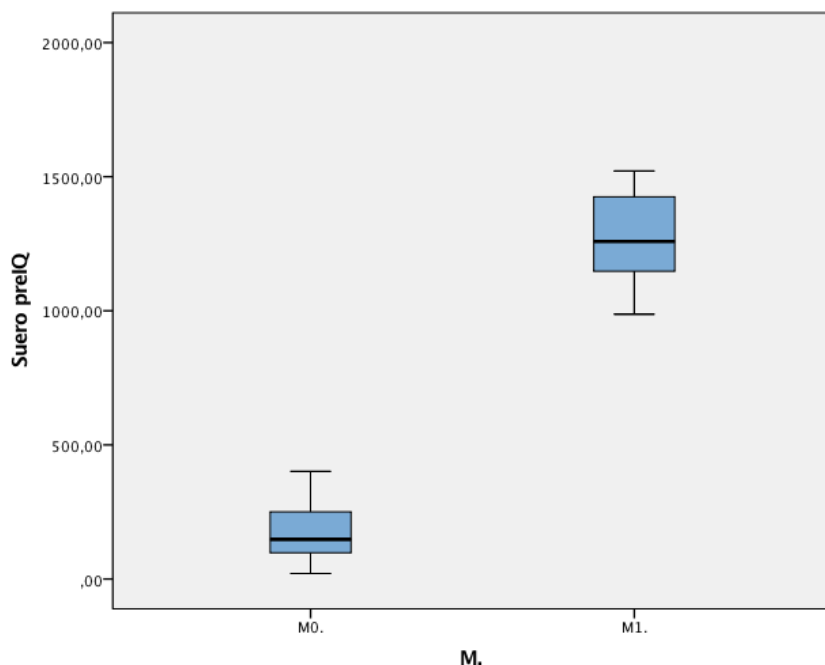


Figura 105: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el estadio M.

5.2.2.7 Estadio tumoral.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el estadio tumoral, variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el estadio tumoral (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero preIQ	Estadio I (N=31)	Estadio II (N=15)	Estadio III (N=15)	Estadio IV (N=9)	p
Media	108,91	200,39	280,85	1268,53	<0,001
(IC95%)	(84,75-133,08)	(180,81-219,96)	(226,99-334,71)	(1135,39-1401,67)	

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 94: CAIX en suero prequirúrgico según el Estadio tumoral. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

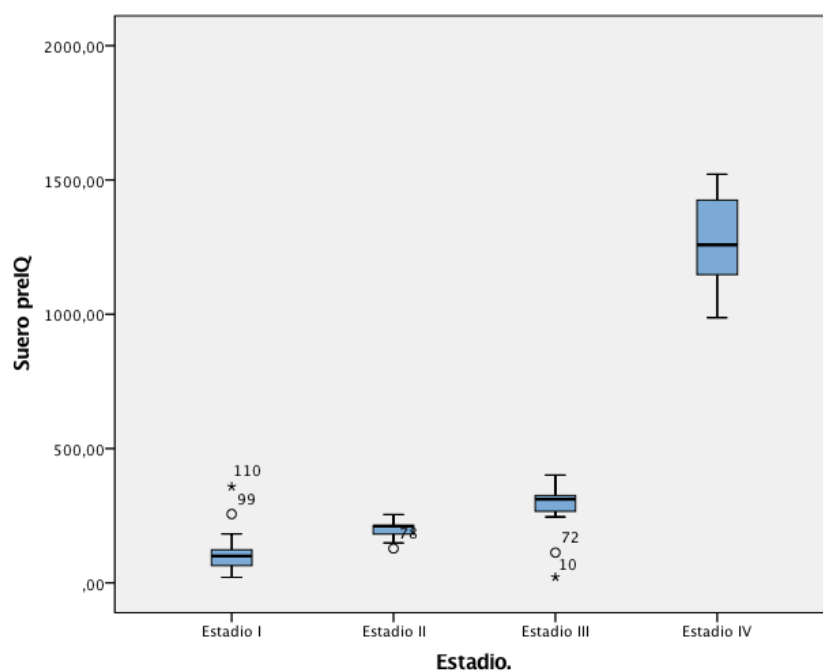


Figura 106: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el Estadio tumoral.

Dado que la significación es $<0,001$ se realizan las comprobaciones uno a uno de los Estadios tumorales con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un cuarto del valor estadístico inicial: 0,05 por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,012$.

Estadio tumoral	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Estadio I		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
Estadio II			$0,001$	$<0,001$
Estadio III				$<0,001$
Estadio IV				

Tabla 95: CAIX en suero prequirúrgico según los diferentes Estadios tumorales. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtiene que hay diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de CAIX prequirúrgica entre todos los estadios T, ya que se cumple que **p-valor $\leq 0,012$** entre todos ellos.

5.2.2.8 Fuhrman.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta el grado nuclear de Fuhrman, variable cualitativa de más de dos categorías, mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el Fuhrman (**p-valor=0,003**).

CAIX en suero preIQ	Fuhrman 1 (N=13)	Fuhrman 2 (N=23)	Fuhrman 3 (N=16)	Fuhrman 4 (N=6)	p
Media	218,33	166,20	555,96	612,23	0,003
(IC95%)	(38,21-393,44)	(120,26-212,14)	(274,10-837,81)	(10,92-1213,54)	

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 96: CAIX en suero prequirúrgico según el Fuhrman. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

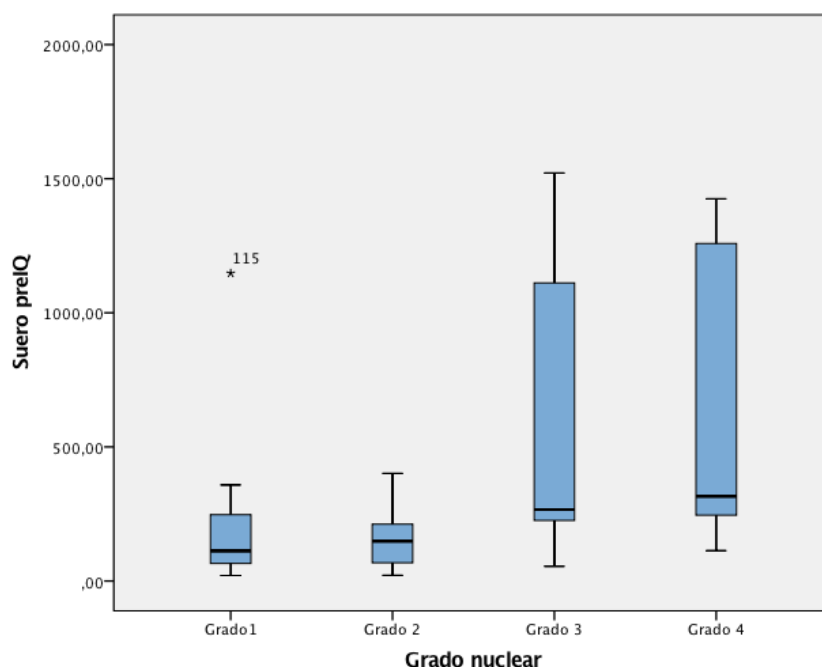


Figura 107: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el Fuhrman.

Dado que la significación es muy baja se realizan las comprobaciones uno a uno del Fuhrman con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un cuarto del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,012$.

Fuhrman	Fuhrman 1	Fuhrman 2	Fuhrman 3	Fuhrman 4
Fuhrman 1		0,767	0,012	0,028
Fuhrman 2			0,003	0,018
Fuhrman 3				0,712
Fuhrman 4				

Tabla 97: CAIX en suero prequirúrgico según los diferentes grados de Fuhrman. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtiene que hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de CAIX en suero prequirúrgico entre los Fuhrman 1 y 3 y Fuhrman 2 y 3 ya que p-valor $\leq 0,012$ entre ellos. Sin embargo esta significación no se cumple entre las otras categorías.

5.2.2.9 ECOG.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el ECOG al diagnóstico, variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el ECOG (**p-valor=0,043**).

CAIX en suero preIQ	ECOG 0 (N=31)	ECOG 1 (N=36)	ECOG 2 (N=3)	p
Media (IC95%)	275,03 (137,58-412,49)	295,65 (178,76-412,55)	947,36 (0-2286,06)	0,043

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 98: CAIX en suero prequirúrgico según el ECOG. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

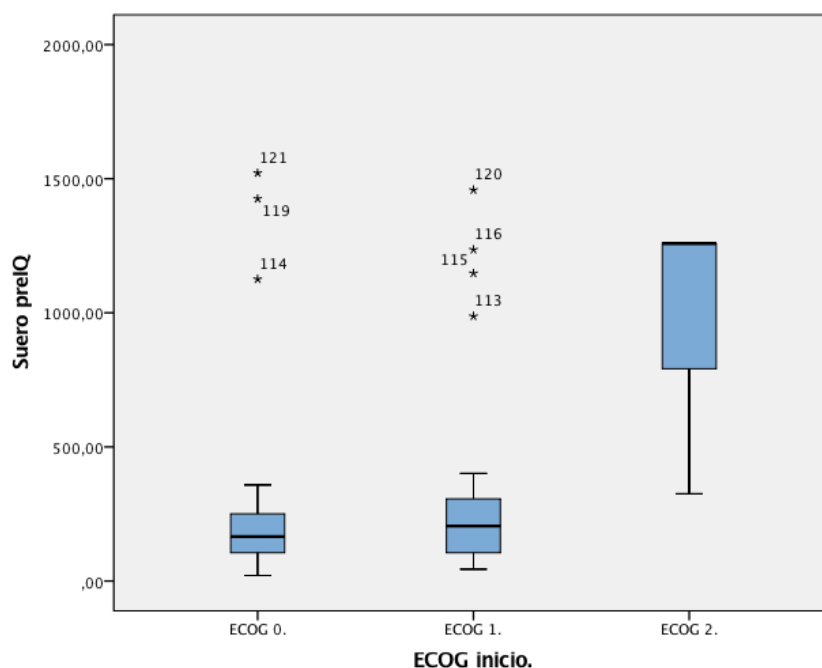


Figura 108: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el ECOG.

Dado que la significación es muy baja se realizan las comprobaciones uno a uno del ECOG con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un tercio del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,016$.

ECOG	ECOG0	ECOG1	ECOG2
ECOG0		0,425	0,023
ECOG1			0,018
ECOG2			

Tabla 99: CAIX en suero prequirúrgico según los diferentes estadios T. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Con el resultado de la diferencia de CAIX prequirúrgica por categorías obtenemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la CAIX prequirúrgica y el ECOG.

5.2.2.10 Presencia de necrosis.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la presencia de necrosis, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y la presencia de necrosis. (**p-valor=0,005**).

CAIX en suero preIQ	Necrosis No (N=10)	Necrosis Sí (N=25)	p
Media (IC95%)	124,49 (55,52-193,45)	545,90 (325,79-766,01)	0,005

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 100: CAIX en suero prequirúrgico según la presencia o ausencia de Necrosis. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

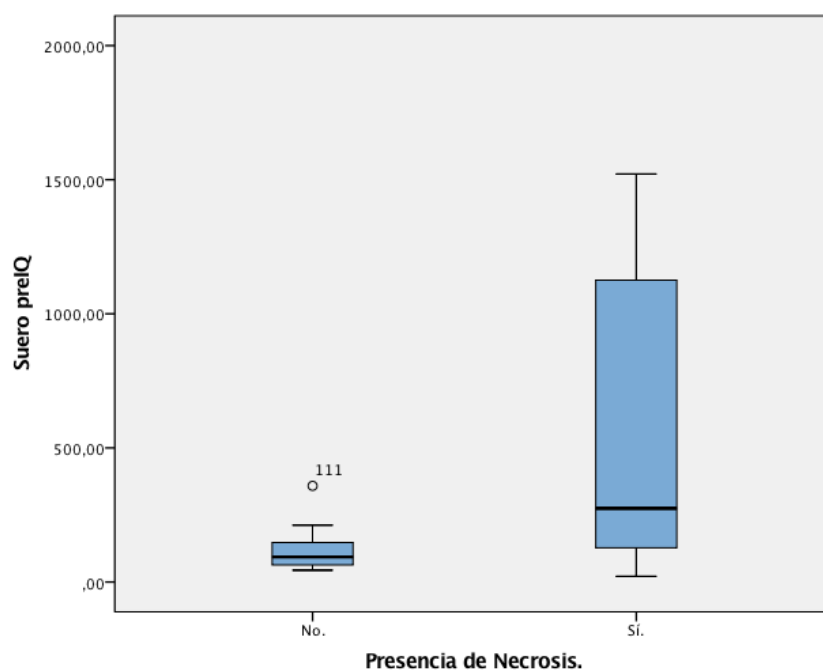


Figura 109: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según la presencia o ausencia de Necrosis.

5.2.2.11 Progresión.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la progresión del CCRcc, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y la progresión. (**p-valor=0,001**).

CAIX en suero preIQ	Progresión No (N=44)	Progresión Sí (N=24)	p
Media (IC95%)	185,35 (119,35-251,34)	555,87 (338,97-772,78)	0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 101: CAIX en suero prequirúrgico según la Progresión. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

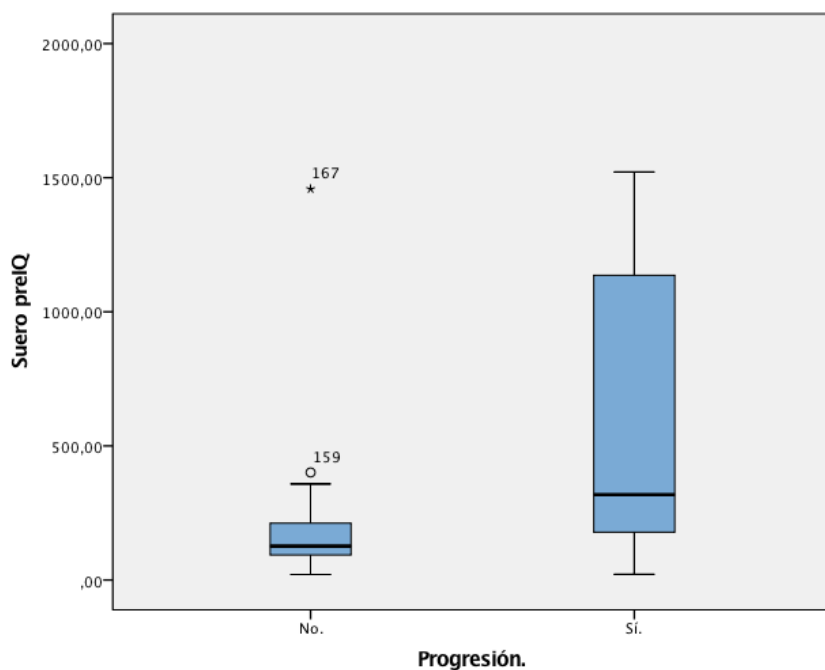


Figura 110: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según la Progresión.

5.2.2.12 Éxito por CCRcc.

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el éxito por CCRcc, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero prequirúrgico y el fallecimiento por CCRcc (**p-valor<0,001**).

Se excluyeron los casos que fallecieron por otra causa diferente del CCRcc.

CAIX en suero preIQ	Éxito No (N=48)	Éxito Sí (N=11)	p
Media (IC95%)	192,65 (131,25-254,05)	870,61 (510,62-1230,61)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 102: CAIX en suero prequirúrgico según el Éxito por CCRcc. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

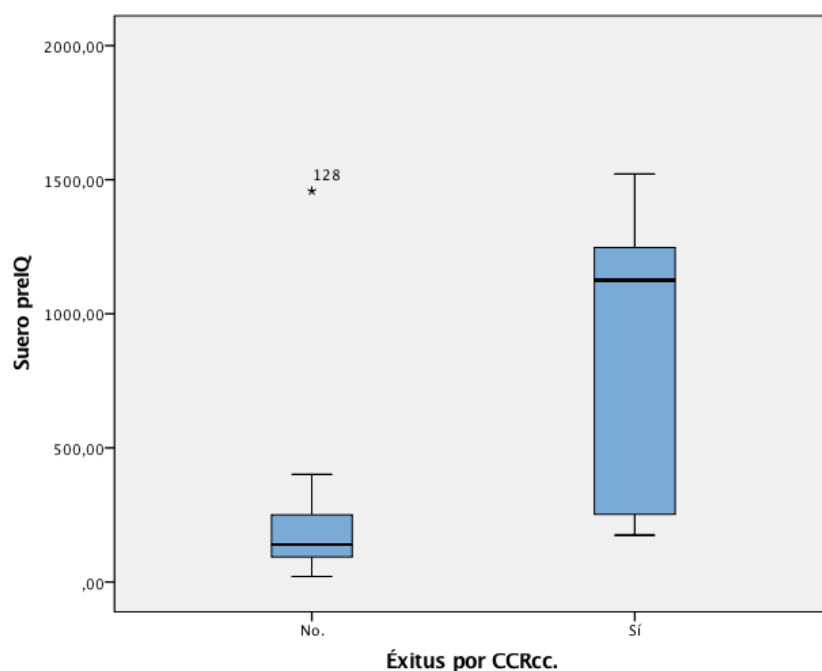


Figura 111: Diagrama de cajas. CAIX en suero prequirúrgico según el éxito por CCRcc.

5.2.2.13 Supervivencia Global.

Al realizar los estudios de supervivencia sobre la Supervivencia Global (tiempo hasta el fallecimiento del paciente o fin del seguimiento), en función de la predictora cuantitativa CAIX en suero prequirúrgico, empleamos la regresión de Cox simple. El modelo de Cox es estadísticamente significativo **p-valor<0,001** así como la variable CAIX en suero prequirúrgico **p-valor<0,001** de cara al evento en estudio (fallecimiento). El valor de la Hazard-Ratio (HR) para este evento (fallecimiento) es de **1,002** que es mayor de 1, por lo tanto a mayor valor de CAIX en suero prequirúrgico mayor riesgo de fallecimiento.

-2LL(B)=140,438.

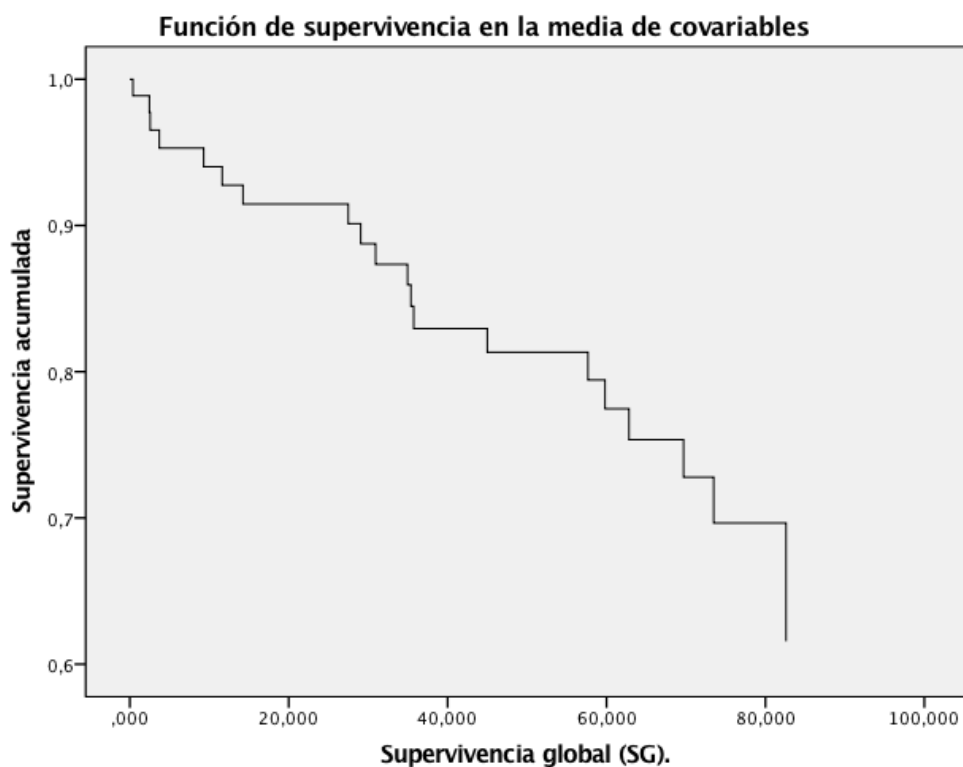


Figura 112: Regresión de COX simple de la SG en función de la CAIX en suero prequirúrgico.

5.2.2.14 Supervivencia Libre de Enfermedad.

Al realizar los estudios de supervivencia sobre la Supervivencia Libre de Enfermedad (tiempo hasta la progresión del paciente o fin del seguimiento), en función de la predictora cuantitativa CAIX en suero prequirúrgico, empleamos la regresión de Cox simple. El modelo de Cox es estadísticamente significativo **p-valor<0,001** así como la variable CAIX en suero prequirúrgico **p-valor<0,001** de cara al evento en estudio (progresión). El valor de la Hazard-Ratio (HR) para este evento (progresión) es de **1,002** que es mayor de 1, por lo tanto a mayor valor de CAIX en suero prequirúrgico mayor riesgo de progresión. **-2LL(B)=175,039**.

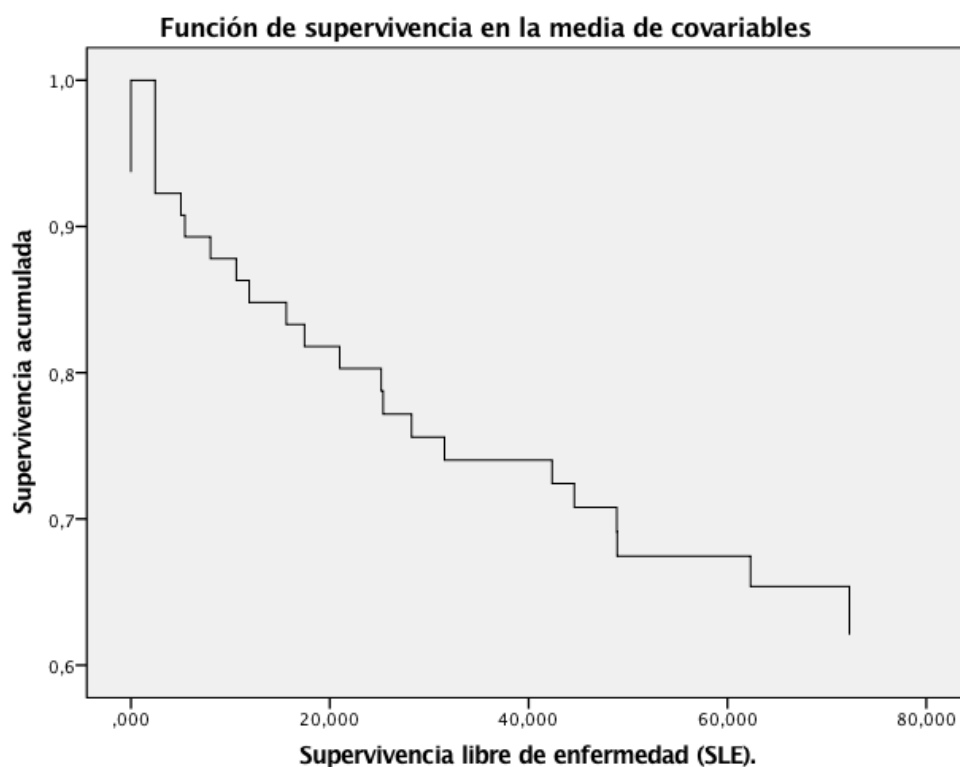


Figura 113: Regresión de COX simple de la SLE en función de la CAIX en suero prequirúrgico.

5.2.2.15 Supervivencia Cáncer Específica.

Al realizar los estudios de supervivencia sobre la Supervivencia Cáncer Específica (tiempo hasta el fallecimiento por CCRcc o fin del seguimiento), en función de la predictora cuantitativa CAIX en suero prequirúrgico, empleamos la regresión de Cox simple. El modelo de Cox es estadísticamente significativo **p-valor<0,001** así como la variable CAIX en suero prequirúrgico **p-valor<0,001** de cara al evento en estudio (éxito por CCRcc). El valor de la Hazard-Ratio (HR) para este evento (éxito por CCRcc) es de **1,002** que es mayor de 1, por lo tanto a mayor valor de CAIX en suero prequirúrgico mayor riesgo de Éxito por CCRcc.
-2LL(B)=65,42.

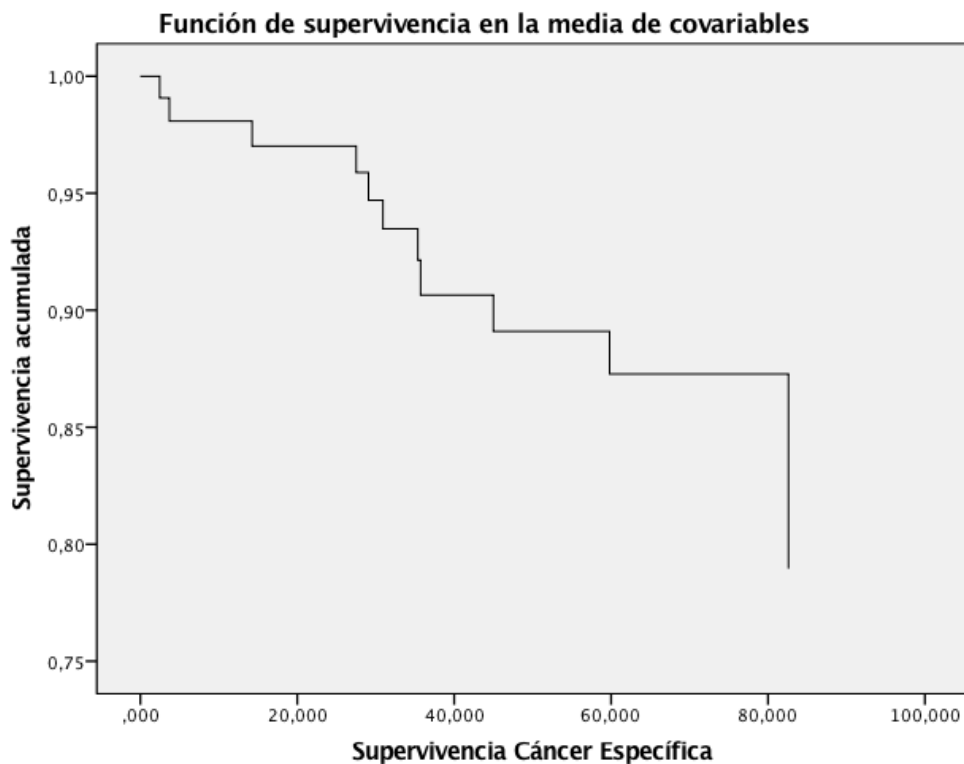


Figura 114: Regresión de COX simple de la SCE en función de la CAIX en suero prequirúrgico.

5.2.2.16 Curva ROC de Progresión.

Se realizaron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para evaluar si la CAIX en suero prequirúrgico es buen estimador de la progresión, obteniendo sus correspondientes áreas bajo la curva ROC (*area under the ROC curve, AUC*) y analizándose la significación estadística de su diferencia de áreas. La mayor exactitud diagnóstica en las curvas ROC se traduce en un desplazamiento “hacia arriba y hacia la izquierda” de la curva. El AUC de la progresión en función de la CAIX en suero prequirúrgico es de **0,753** (IC95%: 0,623-0,884). (**p-valor=0,001**).

La exactitud máxima correspondería a un AUC de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba); en nuestras curvas vemos que el AUC empleando la CAIX en suero prequirúrgico para la progresión es cercano al 1, lo que indica que es un modelo muy sensible y específico.

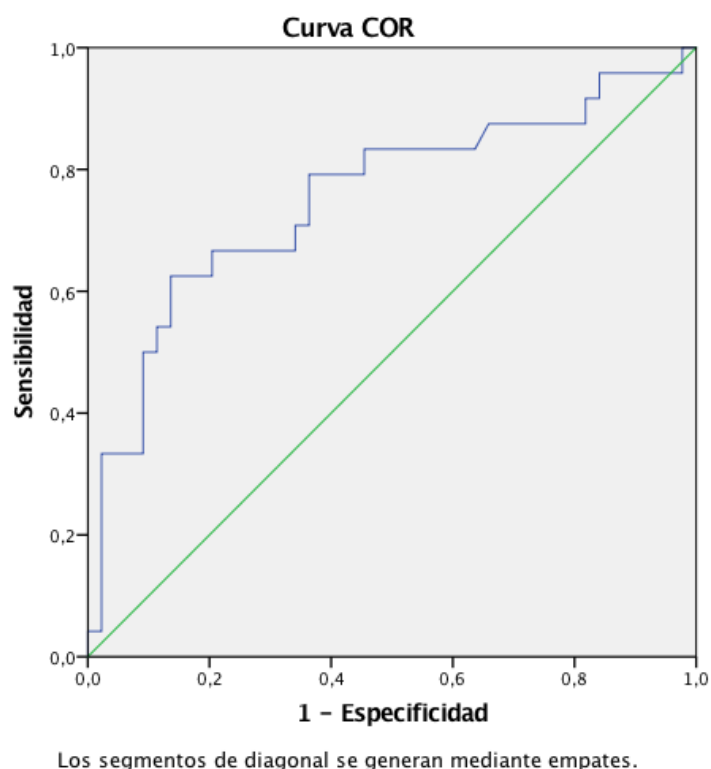


Figura 115: Curva ROC de progresión en función de CAIX en suero prequirúrgico.

5.2.2.17 Curva ROC de Éxito por CCRcc.

Se realizaron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para evaluar si la CAIX en suero prequirúrgico es buen estimador del éxito por CCRcc, obteniendo sus correspondientes áreas bajo la curva ROC (*area under the ROC curve, AUC*) y analizándose la significación estadística de su diferencia de áreas. La mayor exactitud diagnóstica en las curvas ROC se traduce en un desplazamiento “hacia arriba y hacia la izquierda” de la curva. El AUC del éxito por CCRcc en función de la CAIX en suero prequirúrgico es de **0,877** (IC95%: 0,774-0,980). (**p-valor<0,001**).

La exactitud máxima correspondería a un AUC de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba); en nuestras curvas vemos que el AUC empleando la CAIX en suero prequirúrgico para el éxito por CCRcc es cercano al 1, lo que indica que es un modelo muy sensible y específico.

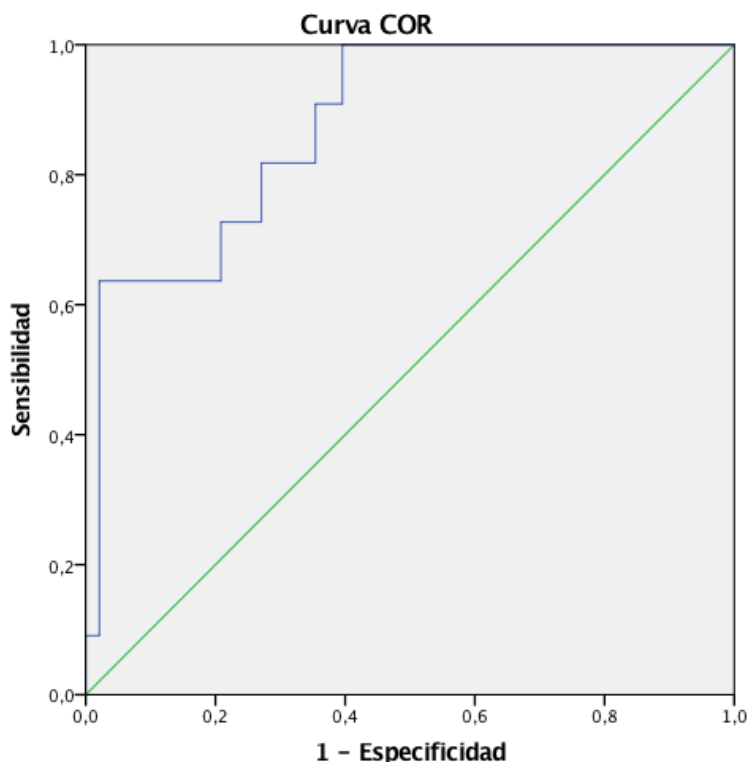


Figura 116: Curva ROC de Éxito por CCRcc en función de CAIX en suero prequirúrgico.

5.2.2.18 CAIX en suero postquirúrgico

Considerando la variable CAIX en suero prequirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con los valores de CAIX en el suero postquirúrgico (variable cuantitativa no paramétrica) mediante el coeficiente de correlación de Spearman, observamos un coeficiente de correlación positivo: 0,837 con un grado de significación $<0,001$, por lo tanto hay una correlación lineal positiva entre los valores de CAIX en suero prequirúrgico y postquirúrgico, es decir, al aumentar los valores de uno aumentan los del otro. El índice R^2 lineal= 0,868 nos indica una correlación buena.

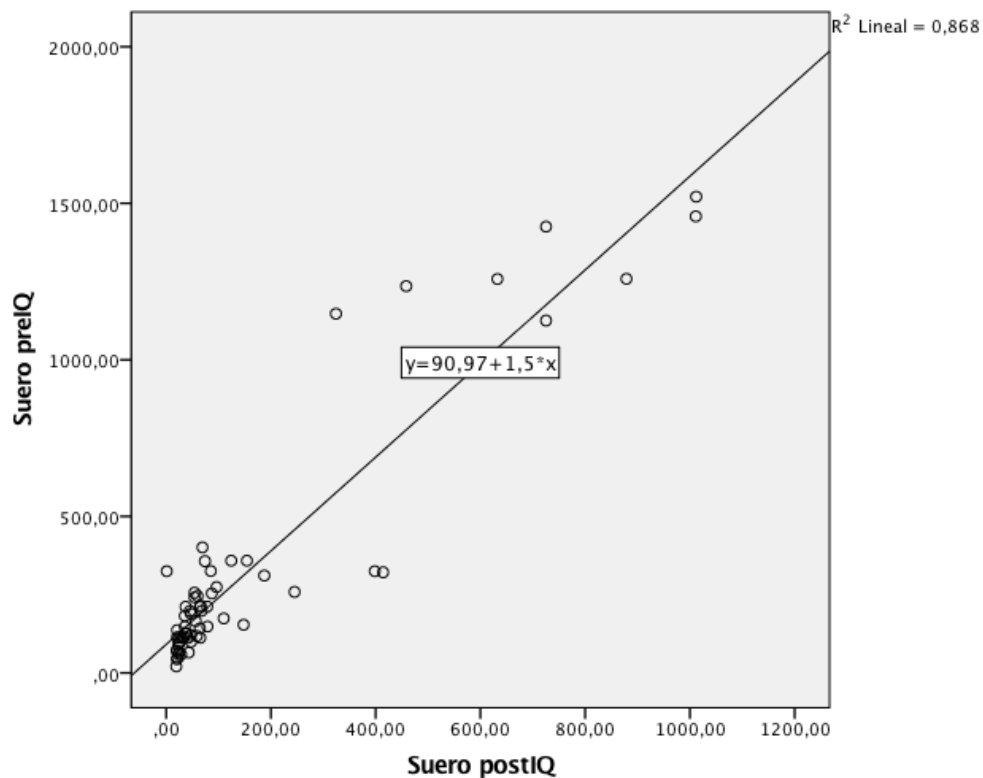


Figura 117: Diagrama de dispersión de la correlación de la CAIX en suero prequirúrgico y la CAIX en suero postquirúrgico.

5.2.2.19 Análisis de regresión lineal simple multivariante.

Tras ver qué variables eran estadísticamente significativas en el estudio inferencial univariante con la CAIX en suero prequirúrgico se realizó el estudio multivariante con todas ellas para ver cómo contribuía cada variable al valor de la CAIX, se seleccionó la T, (se evitaron el tamaño en cm y el tamaño en cm agrupado mayor o menor a 10 cm para evitar datos repetidos de variables), la N, la M, el Fuhrman y el ECOG. Los resultados mostraron que la única variable con asociación estadísticamente significativa fue la M ya que existía una diferencia muy grande entre los valores de CAIX en pacientes con y sin metástasis (**p-valor<0,001**).

5.2.3 CAIX en suero postquirúrgico (CCRcc).

La variable CAIX en suero postquirúrgico es una variable cuantitativa no paramétrica (ya que no sigue una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors $p < 0.05$).

5.2.3.1 Sexo.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función del sexo, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el sexo. (p -valor=0,410).

CAIX en suero postIQ	Masculino (N=39)	Femenino (N=23)	p
Media (IC95%)	166,54 (86,13-246,96)	157,53 (44,37-270,70)	0,410

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 103: CAIX en suero postquirúrgico según el sexo. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

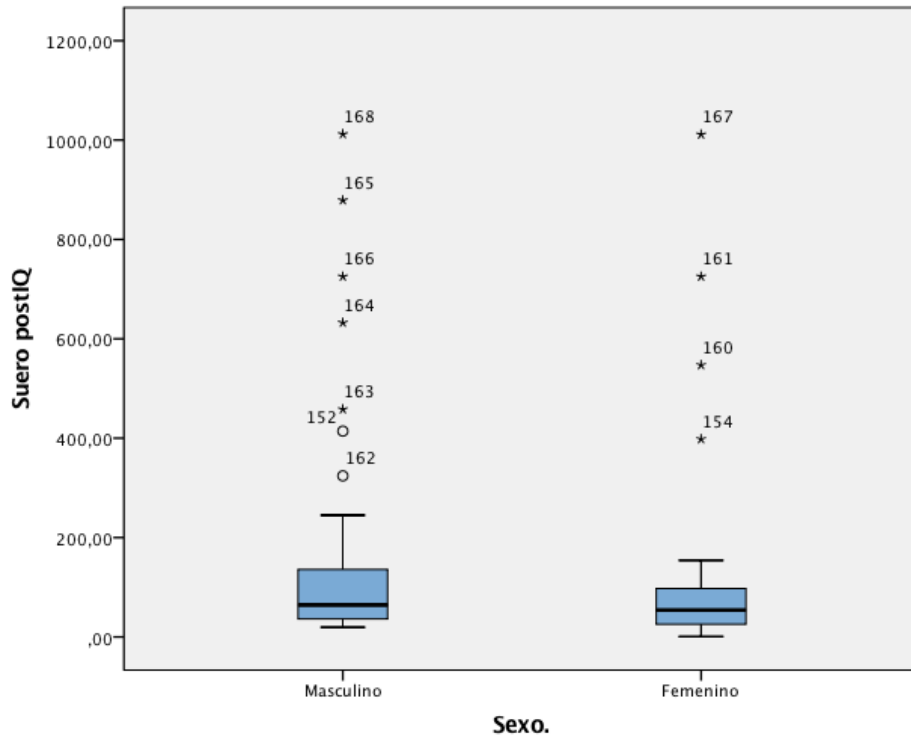


Figura 118: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según el sexo.

5.2.3.2 Tamaño tumoral.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el tamaño tumoral (variable cuantitativa no paramétrica) mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Observamos un coeficiente de correlación positivo: 0,416 con un grado de significación de **0,001**, por lo tanto hay una correlación lineal positiva entre el tamaño tumoral y los valores de CAIX en suero postquirúrgico, es decir, al aumentar uno aumenta el otro. El índice **R² lineal= 0,063** nos indica una correlación escasa.

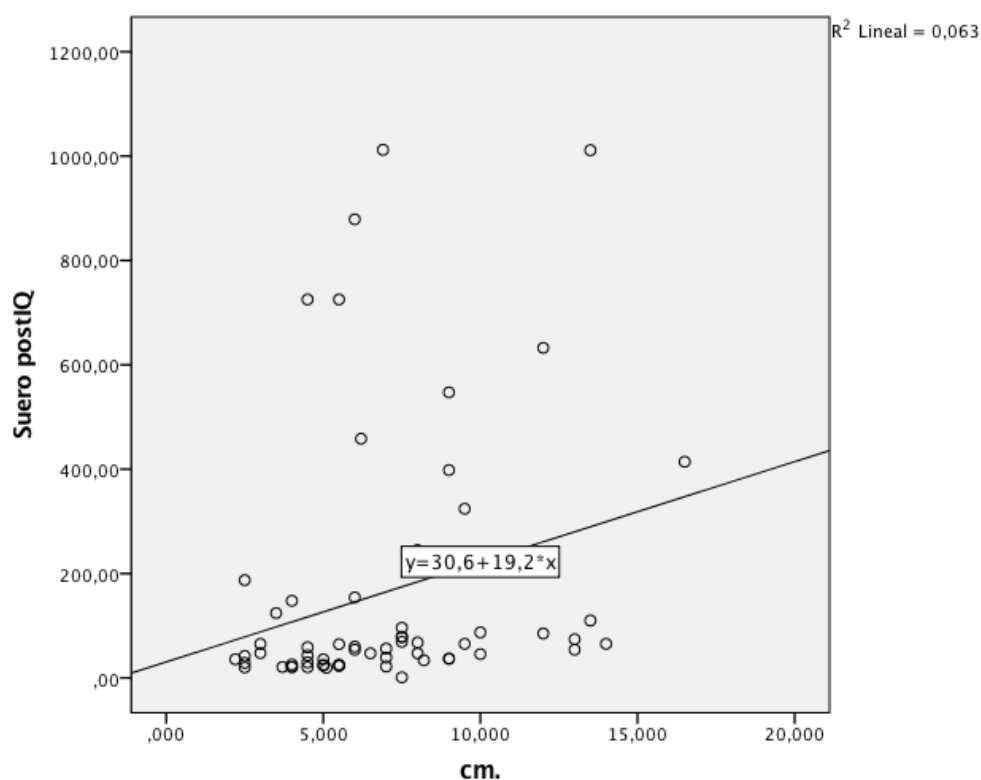


Figura 119: Diagrama de dispersión de la correlación de la CAIX en tejido postquirúrgico con el tamaño tumoral.

5.2.3.3 Tamaño tumoral 10 cm.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función del tamaño tumoral mayor o menos de 10 cm mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el tamaño tumoral mayor o menor a 10 cm. (**p-valor=0,020**).

CAIX en suero postIQ	T > 10 cm (N=10)	T < 10 cm (N=52)	p
Media (IC95%)	257,96 (23,05-492,86)	144,98 (80,11-209,85)	0,020

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 104: CAIX en suero postquirúrgico según el tamaño mayor o menor de 10cm. Realizado con la prueba U de Mann-Whitney.

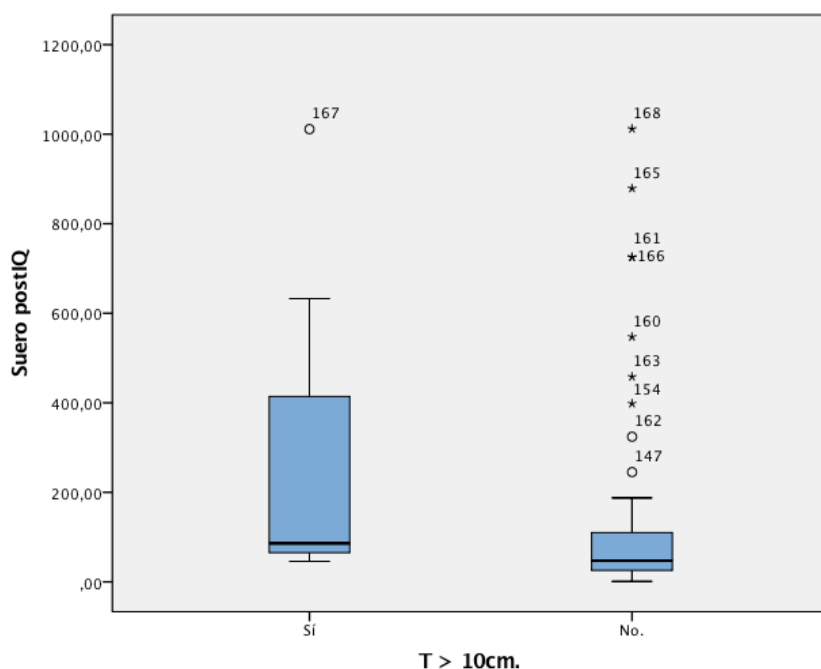


Figura 120: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según el tamaño mayor o menor a 10cm.

5.2.3.4 T

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con la T (según el TNM), variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el estadio T. (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero postIQ	T1 (N=31)	T2 (N=13)	T3 (N=18)	p
Media (IC95%)	121,66 (28,47-214,85)	63,83 (51,07-76,58)	306,51 (166,23-446,80)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 105: CAIX en suero postquirúrgico según el estadio T. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

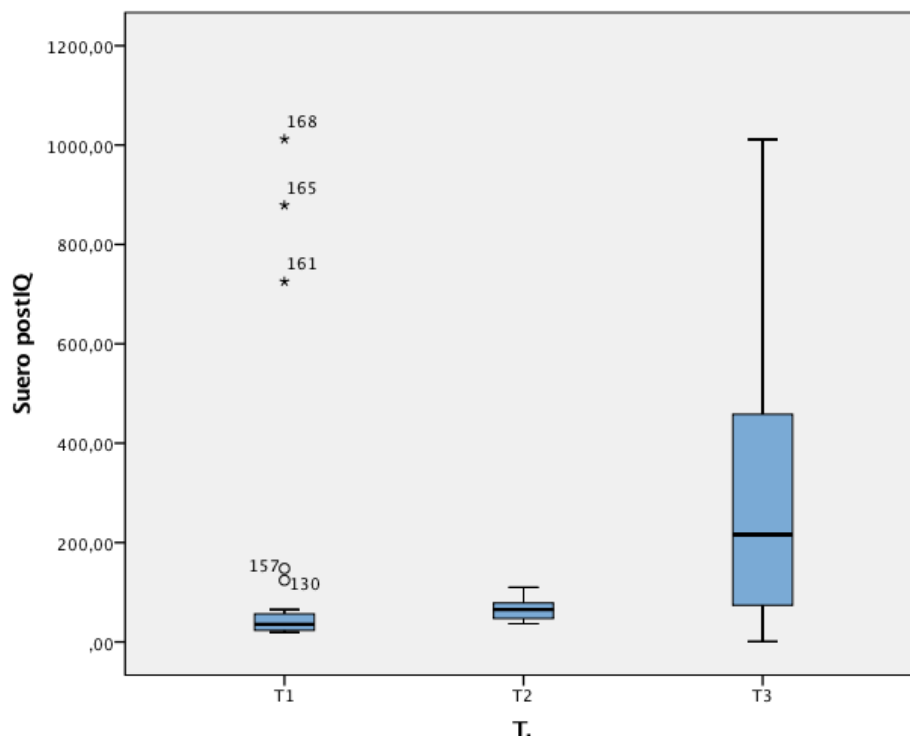


Figura 121: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según la T.

Dado que la significación es $<0,001$ se realizan las comprobaciones uno a uno de los estadios T con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un tercio del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,016$.

pT	pT1	pT2	pT3
pT1		0,009	$<0,001$
pT2			0,003
pT3			

Tabla 106: CAIX en suero postquirúrgico según los diferentes estadios T. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtiene que hay diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de CAIX postquirúrgica entre todos los estadios T, ya que **p-valor $\leq 0,016$** . entre todos ellos.

5.2.3.5 N

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la N (dentro del estadio TNM), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y la N. (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero postIQ	N0 (N=44)	N1 (N=8)	p
Media (IC95%)	96,31 (47,43-145,20)	359,82 (110,46-609,18)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 107: CAIX en suero postquirúrgico según el estadio N. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

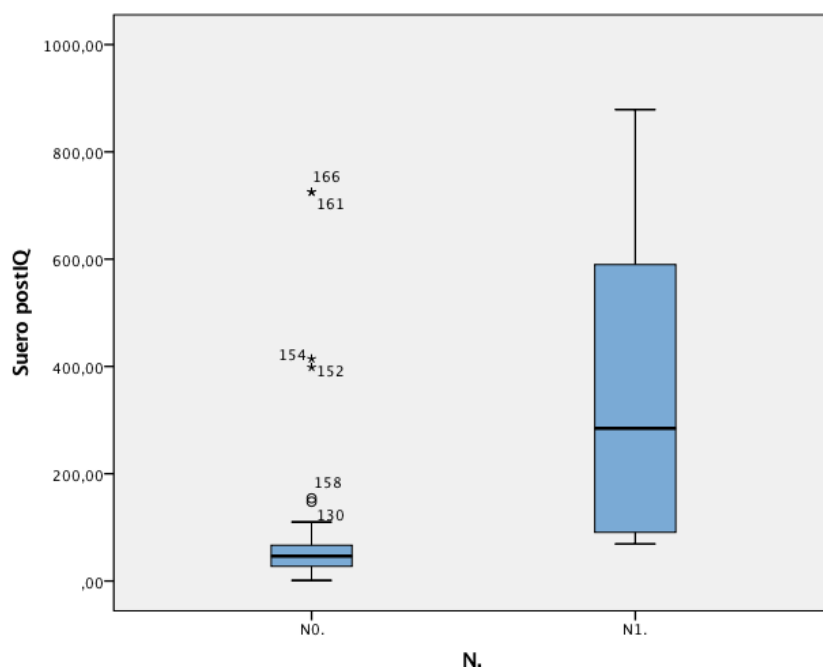


Figura 122: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según la N.

5.2.3.6 M

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la presencia de metástasis (M), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y la presencia de metástasis (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero postIQ	M0 (N=52)	M1 (N=9)	p
Media (IC95%)	71,89 (49,21-94,57)	701,66 (518,35-884,97)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 108: CAIX en suero postquirúrgico según el estadio M. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

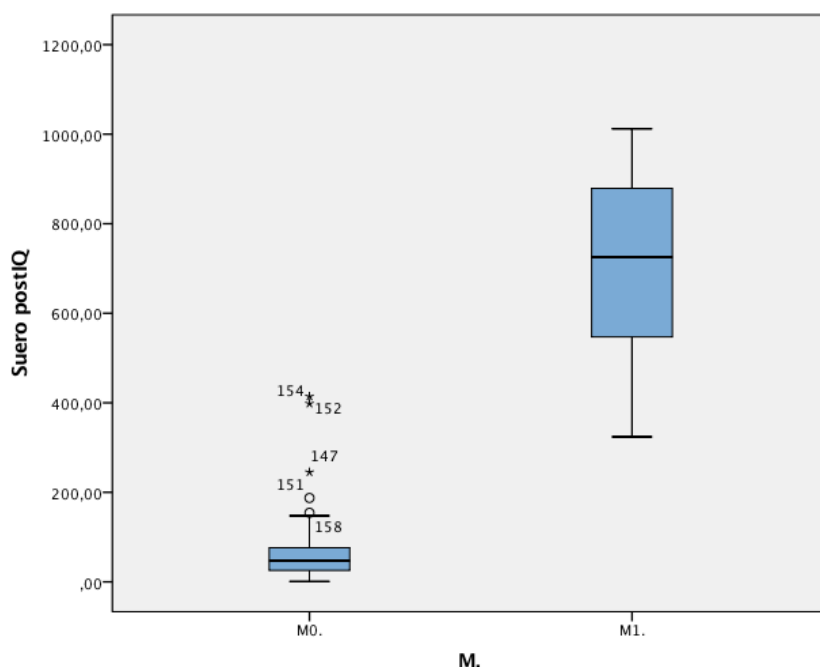


Figura 123: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según la M.

5.2.3.7 Estadio tumoral.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el estadio tumoral), variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el estadio tumoral. (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero postIQ	Estadio I (N=28)	Estadio II (N=13)	Estadio III (N=12)	Estadio IV (N=9)	p
Media (IC95%)	41,26 (29,49-53,04)	63,83 (51,07-76,58)	151,54 (64,78-238,30)	701,66 (518,35-884,97)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 109: CAIX en suero postquirúrgico según el Estadio tumoral. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

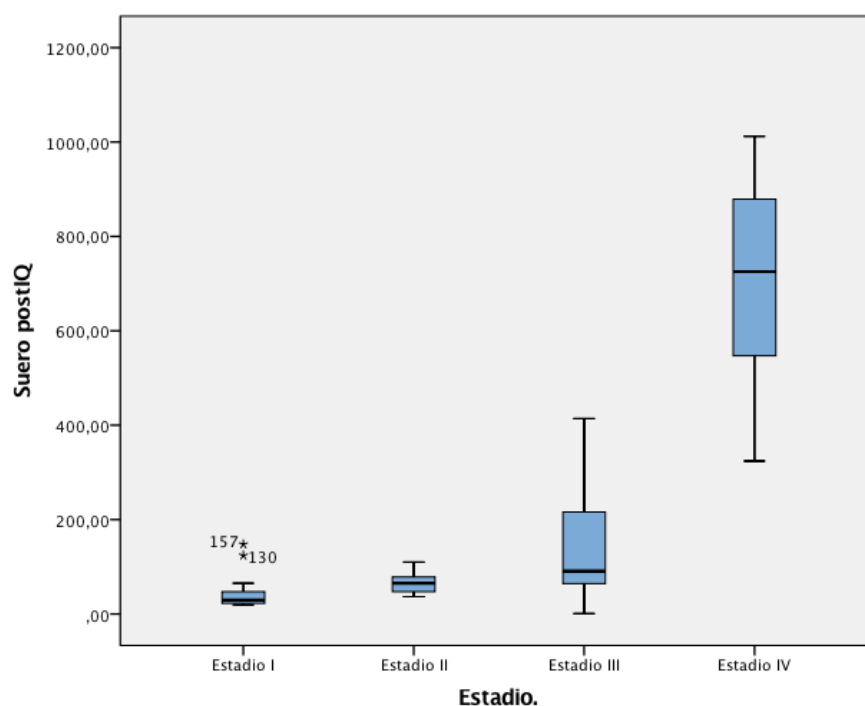


Figura 124: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según el Estadio tumoral.

Dado que la significación es $<0,001$ se realizan las comprobaciones uno a uno de los Estadios tumorales con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un cuarto del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,012$.

Estadio tumoral	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Estadio I		0,001	0,001	<0,001
Estadio II			0,064	<0,001
Estadio III				<0,001
Estadio IV				

Tabla 110: CAIX en suero postquirúrgico según los diferentes Estadios tumorales. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtiene que hay diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de CAIX postquirúrgica entre los Estadios tumorales, ya que p-valor $\leq 0,012$. entre todos ellos, excepto entre el Estadio II y III.

5.2.3.8 Fuhrman.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el grado de Fuhrman, variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el Fuhrman (**p-valor=0,004**).

CAIX en suero postIQ	Fuhrman 1 (N=12)	Fuhrman 2 (N=19)	Fuhrman 3 (N=15)	Fuhrman 4 (N=5)	p
Media (IC95%)	61,91 (5,77-118,06)	81,75 (37,19-126,30)	337,64 (135,00-540,27)	305,10 (0-731,12)	0,004

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 111: CAIX en suero postquirúrgico según el Fuhrman. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

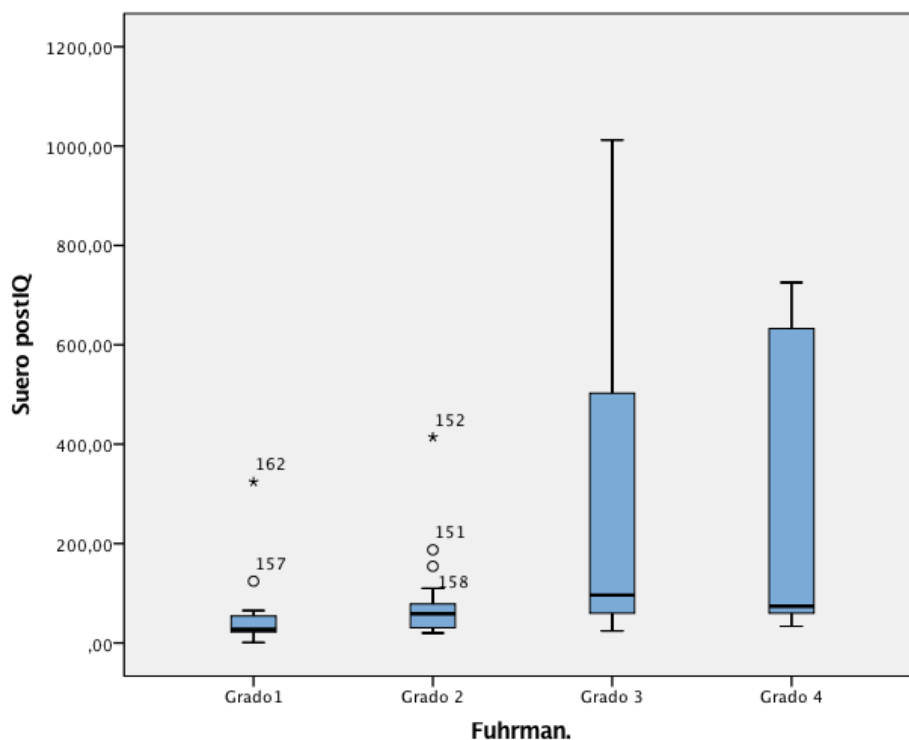


Figura 125: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según el Fuhrman.

Dado que la significación es muy baja se realizan las comprobaciones uno a uno del Fuhrman con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un cuarto del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,012$.

Fuhrman	Fuhrman 1	Fuhrman 2	Fuhrman 3	Fuhrman 4
Fuhrman 1		0,156	0,002	0,035
Fuhrman 2			0,009	0,189
Fuhrman 3				0,760
Fuhrman 4				

Tabla 112: CAIX en suero postquirúrgico según los diferentes grados de Fuhrman. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Se obtiene que hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de CAIX en suero postquirúrgico entre los Fuhrman 1 y 3 y Fuhrman 2 y 3 ya que p-valor $\leq 0,012$ entre ellos. Sin embargo esta significación no se cumple entre las otras categorías.

5.2.3.9 ECOG

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta con el ECOG, variable cualitativa de más de dos categorías mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el ECOG. (**p-valor=0,042**).

CAIX en suero postIQ	ECOG 0 (N=28)	ECOG 1 (N=31)	ECOG 2 (N=3)	p
Media (IC95%)	146,86 (48,58-245,15)	132,15 (56,20-208,11)	636,56 (39,56-1233,56)	0,042

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 113: CAIX en suero postquirúrgico según el ECOG. Realizado con la prueba de Kruskal-Wallis.

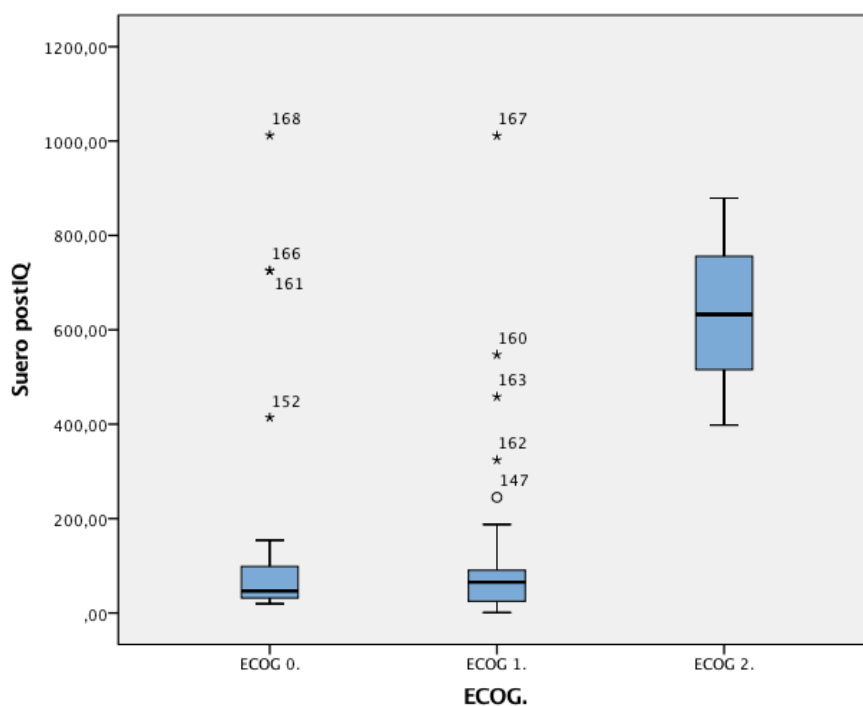


Figura 126: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según el ECOG.

Dado que la significación es muy baja se realizan las comprobaciones uno a uno del ECOG con la prueba de U de Mann-Whitney. Se asume que tiene un resultado estadísticamente significativo si se obtiene un resultado menor o igual a un tercio del valor estadístico inicial: 0,05, por lo que p-valor tiene que ser $\leq 0,016$.

ECOG	ECOG0	ECOG1	ECOG2
ECOG0		0,616	0,023
ECOG1			0,012
ECOG2			

Tabla 114: CAIX en suero postquirúrgico según los diferentes estadios T. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

Con el resultado de la diferencia de CAIX postquirúrgica por categorías obtenemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la CAIX prequirúrgica y el ECOG salvo entre las diferencias entre el ECOG 1 y 2.

5.2.3.10 Presencia de necrosis.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la presencia de necrosis, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y la presencia o no de necrosis. (**p-valor=0,002**).

CAIX en suero postIQ	Necrosis No (N=8)	Necrosis Sí (N=21)	p
Media (IC95%)	45,75 (7,00-84,49)	340,04 (176,90-503,17)	0,002

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 115: CAIX en suero postquirúrgico según la presencia o ausencia de necrosis. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

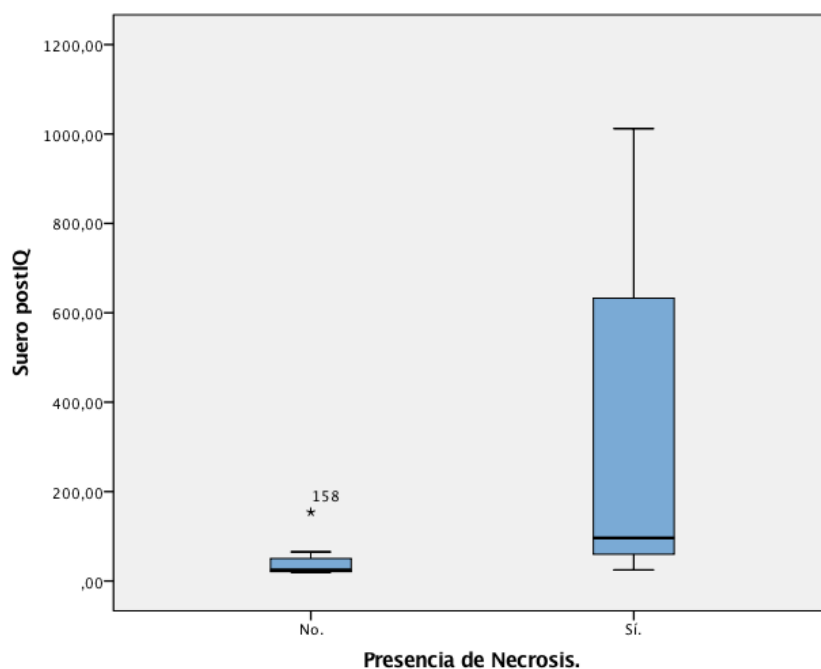


Figura 127: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según la presencia o ausencia de necrosis.

5.2.2.11 Progresión.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función de la progresión del CCRcc, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y la progresión. (**p-valor<0,001**).

CAIX en suero postIQ	Progresión No (N=39)	Progresión Sí (N=22)	p
Media (IC95%)	83,78 (29,81-137,75)	308,95 (169,83-448,07)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 116: CAIX en suero postquirúrgico según la Progresión. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

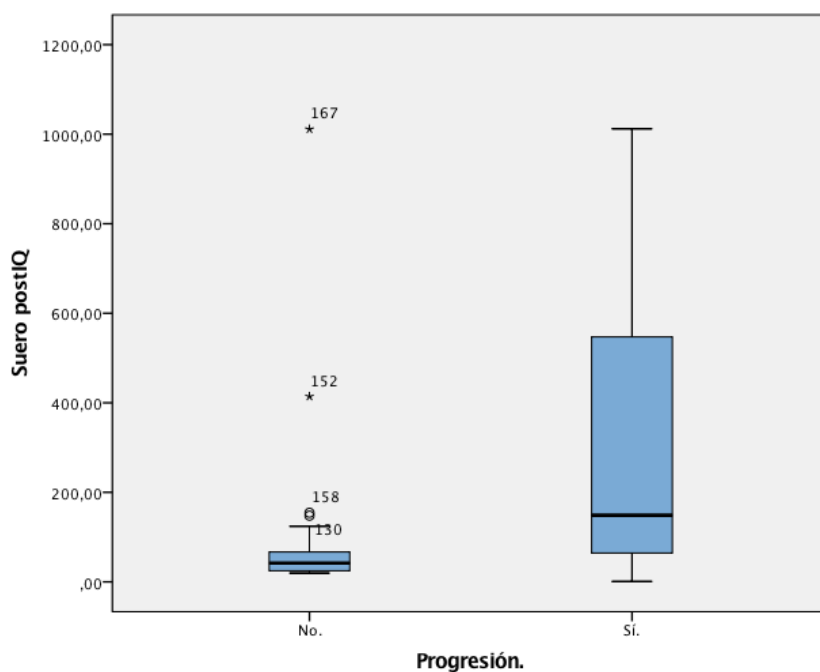


Figura 128: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según la progresión.

5.2.3.12 Éxito por CCRcc.

Considerando la variable CAIX en suero postquirúrgico como una variable cuantitativa no paramétrica al comparar los valores de esta en función del éxito por CCRcc, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de CAIX en suero postquirúrgico y el éxito por CCRcc. (**p-valor<0,001**).

Se excluyeron los casos que fallecieron por otra causa diferente al CCRcc.

CAIX en suero postIQ	Éxito No (N=42)	Éxito Sí (N=11)	p
Media (IC95%)	85,31 (34,97-135,66)	444,14 (231,81-656,47)	<0,001

IC: Intervalo Confianza.

IQ: Intervención Quirúrgica.

Tabla 117: CAIX en suero postquirúrgico según el Éxito por CCRcc. Realizado con la prueba de U de Mann-Whitney.

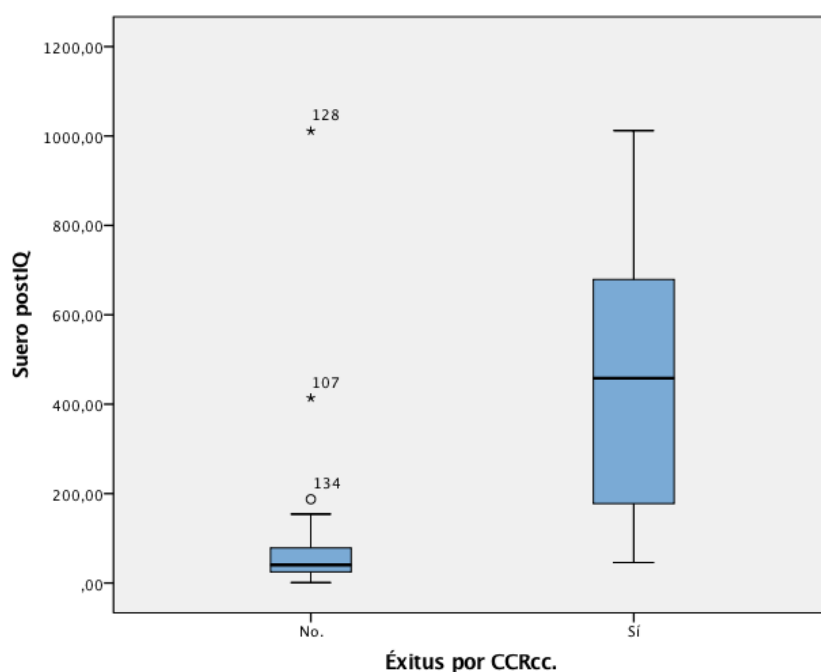


Figura 129: Diagrama de cajas. CAIX en suero postquirúrgico según el éxito por CCRcc.

5.2.3.13 Supervivencia Global.

Al realizar es estudio de supervivencia sobre la supervivencia global (tiempo hasta el fallecimiento por o fin del seguimiento), en función de la predictora cuantitativa CAIX en suero postquirúrgico, empleamos la regresión de Cox simple. El modelo de Cox es estadísticamente significativo **p-valor<0,001**, así como la variable predictora CAIX en suero postquirúrgico **p-valor=0,001** de cara al evento en estudio (éxito). El valor de la Hazard-Ratio (HR) para este evento (éxito) es de **1,002** que es mayor de 1, por lo tanto a mayor valor de CAIX en suero postquirúrgico mayor riesgo de éxito. **-2LL(B)=129,038**.

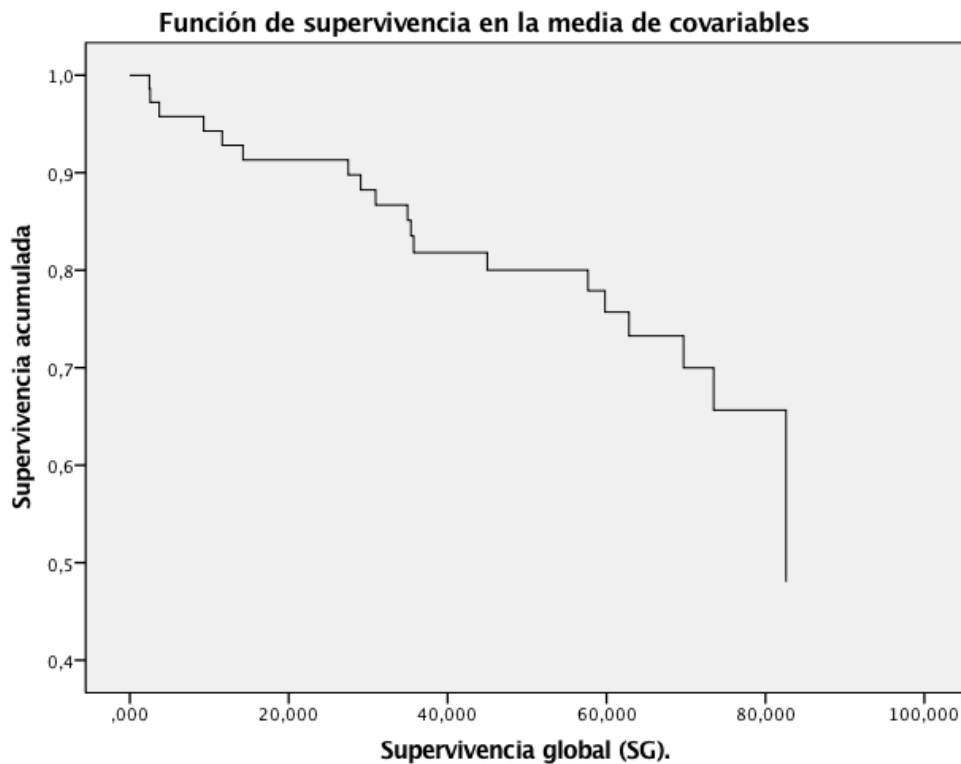


Figura 130: Regresión de COX simple de la SG en función de la CAIX en suero postquirúrgico.

5.2.3.14 Supervivencia Libre de Enfermedad.

Al realizar es estudio de supervivencia sobre la supervivencia libre de enfermedad (tiempo hasta la progresión o fin del seguimiento), en función de la predictora cuantitativa CAIX en suero postquirúrgico, empleamos la regresión de Cox simple. El modelo de Cox es estadísticamente significativo **p-valor<0,001**, así como la variable CAIX en suero postquirúrgico **p-valor<0,001** de cara al evento en estudio (progresión). El valor de la Hazard-Ratio (HR) para este evento (progresión) es de **1,002** que es mayor de 1, por lo tanto a mayor valor de CAIX en suero postquirúrgico mayor riesgo de progresión. **-2LL(B)=157,181**.

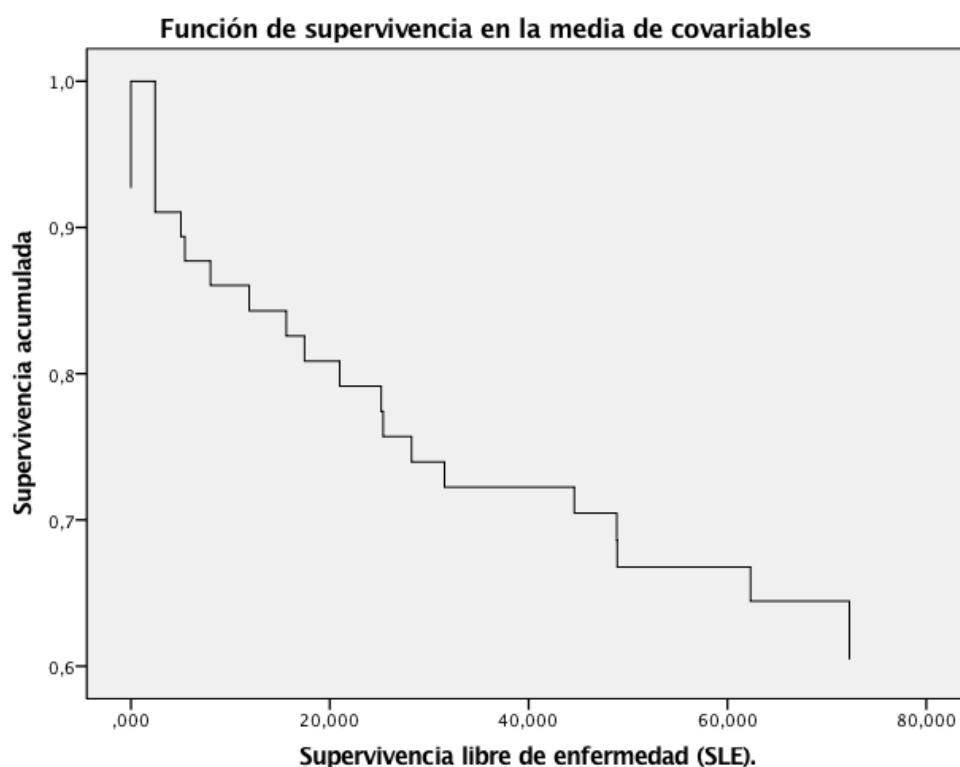


Figura 131: Regresión de COX simple de la SLE en función de la CAIX en suero postquirúrgico.

5.2.3.15 Supervivencia Cáncer Específica.

Al realizar es estudio de supervivencia sobre la Supervivencia Cáncer Específica (tiempo hasta el éxitus por CCRcc o fin del seguimiento), en función de la predictora cuantitativa CAIX en suero postquirúrgico, empleamos la regresión de Cox simple. El modelo de Cox es estadísticamente significativo **p-valor=0,001** así como la variable CAIX en suero postquirúrgico **p-valor<0,001** de cara al evento en estudio (éxitus por CCRcc). El valor de la Hazard-Ratio (HR) para este evento (éxitus por CCRcc) es de **1,003** que es mayor de 1, por lo tanto a mayor valor de CAIX en suero postquirúrgico mayor riesgo de éxitus por CCRcc. **-2LL(B)=68,260**.

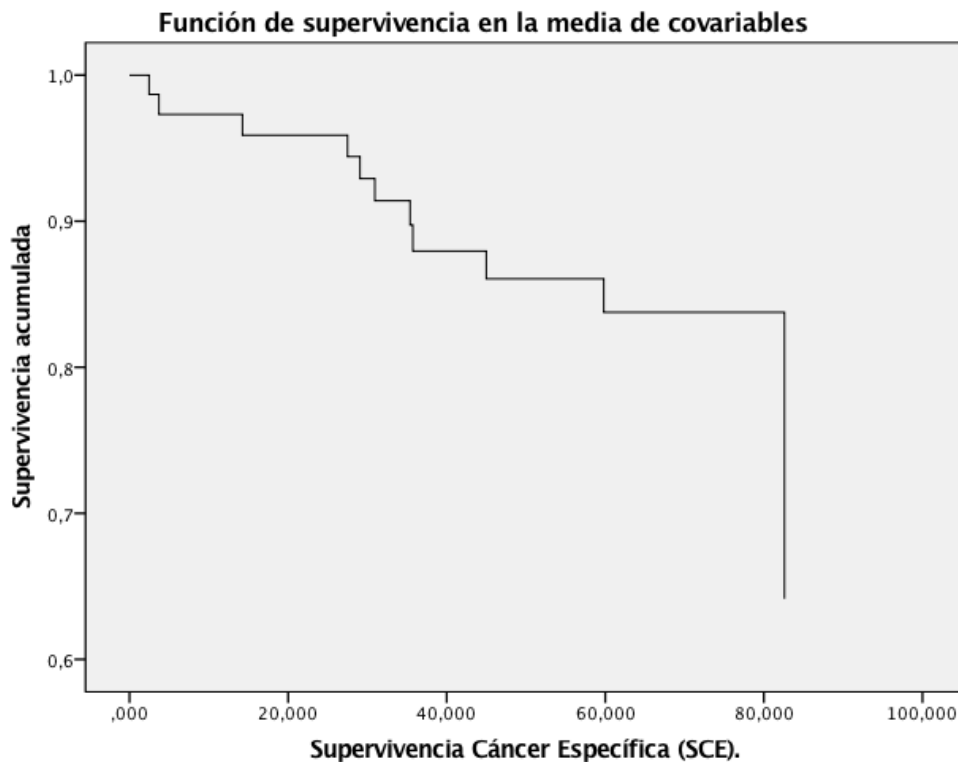


Figura 132: Regresión de COX simple de la SCE en función de la CAIX en suero postquirúrgico.

5.2.3.16 Curva ROC de Progresión.

Se realizaron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para evaluar si la CAIX en suero postquirúrgico es buen estimador de la progresión, obteniendo sus correspondientes áreas bajo la curva ROC (*area under the ROC curve, AUC*) y analizándose la significación estadística de su diferencia de áreas. La mayor exactitud diagnóstica en las curvas ROC se traduce en un desplazamiento “hacia arriba y hacia la izquierda” de la curva. El AUC de la progresión en función de la CAIX en suero postquirúrgico es de **0,786** (IC95%: 0,658-0,913). (**p-valor=0,001**).

La exactitud máxima correspondería a un AUC de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba); en nuestras curvas vemos que el AUC empleando la CAIX en suero postquirúrgico para la progresión es cercano al 1, lo que indica que es un modelo muy sensible y específico.

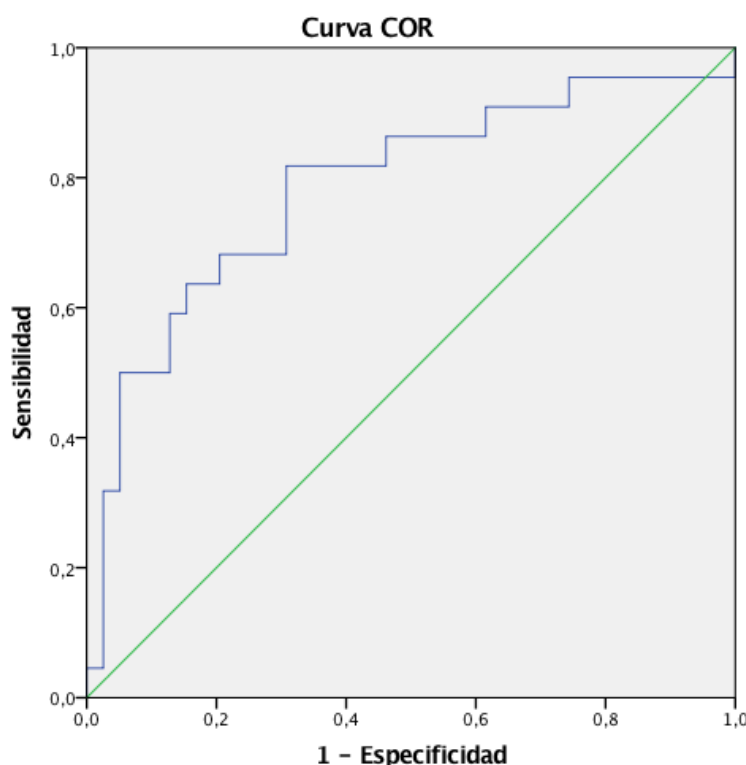


Figura 133: Curva ROC progresión en función de CAIX en suero postquirúrgico.

Observando la tabla de valores obtenidos a partir de los 62 casos de pacientes con muestra de suero postquirúrgico se establecieron los puntos de corte para el riesgo de progresión por CCRcc, de modo que a partir de **59,30** pg/mL. de CAIX en suero postquirúrgico tiene una sensibilidad del **81%** y una especificidad del **70%**.

Valor CAIX suero post	Sensibilidad	1-Especificidad
,00	1,000	1,000
10,20	,955	1,000
19,75	,955	,974
20,30	,955	,949
20,75	,955	,923
21,00	,955	,872
21,40	,955	,846
22,45	,955	,821
23,40	,955	,795
23,90	,955	,769
24,55	,955	,744
25,20	,909	,744
25,50	,909	,718
27,25	,909	,692
29,35	,909	,667
31,75	,909	,641
34,65	,909	,615
35,65	,864	,615
36,10	,864	,590
36,85	,864	,564
38,20	,864	,538
40,65	,864	,513
42,70	,864	,487
44,50	,864	,462
46,45	,818	,462
47,35	,818	,410
50,80	,818	,385
55,15	,818	,359
57,45	,818	,333
59,30	,818	,308
62,20	,773	,308
64,85	,727	,308
65,25	,682	,308
66,55	,682	,256
68,50	,682	,231
71,65	,682	,205
76,20	,636	,205
78,60	,636	,179
82,05	,636	,154
86,20	,591	,154
91,70	,591	,128
103,10	,545	,128
117,10	,500	,128
136,00	,500	,103
151,00	,500	,077
170,80	,500	,051
216,25	,455	,051
284,65	,409	,051
361,25	,364	,051
406,25	,318	,051
436,25	,318	,026
502,80	,273	,026
589,90	,227	,026
678,90	,182	,026
802,10	,091	,026
945,05	,045	,026
1011,60	,045	,000
1013,00	,000	,000

Tabla 118: Sensibilidad y 1-Especificidad para progresión según los valores de CAIX en suero postquirúrgico.

5.2.3.17 Curva ROC de Éxito por CCRcc.

Se realizaron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para evaluar si la CAIX en suero postquirúrgico es buen estimador del Éxito por CCRcc, obteniendo sus correspondientes áreas bajo la curva ROC (*area under the ROC curve, AUC*) y analizándose la significación estadística de su diferencia de áreas. La mayor exactitud diagnóstica en las curvas ROC se traduce en un desplazamiento “hacia arriba y hacia la izquierda” de la curva. El AUC del Éxito por CCRcc en función de la CAIX en suero postquirúrgico es de **0,892** (IC95%: 0,787- 0,997).(p-valor=0,001).

La exactitud máxima correspondería a un AUC de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba); en nuestras curvas vemos que el AUC empleando la CAIX en suero postquirúrgico para el Éxito por CCRcc es cercano al 1, lo que indica que es un modelo muy sensible y específico.

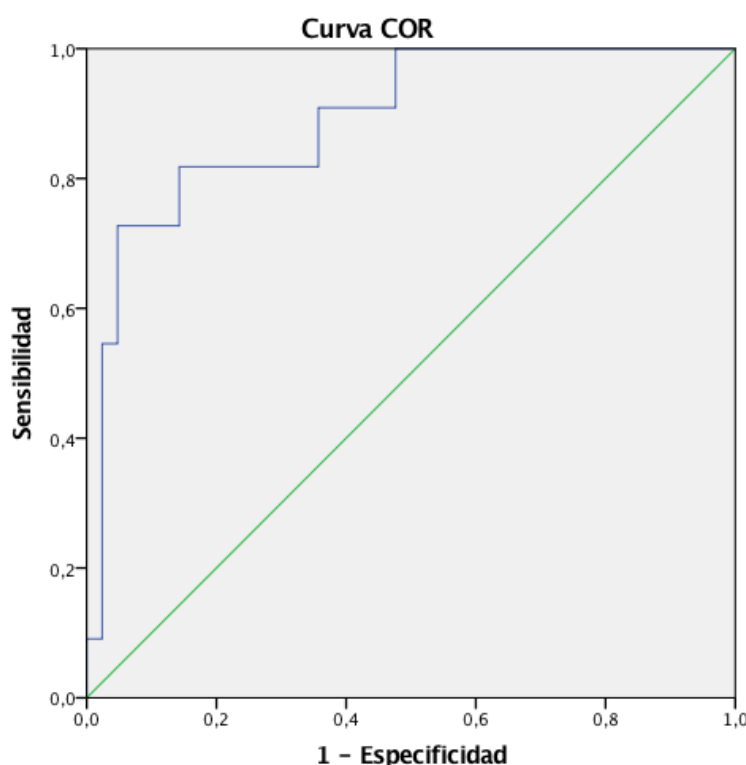


Figura 134: Curva ROC Éxito por CCRcc en función de CAIX en suero postquirúrgico.

Observando la tabla de valores obtenidos a partir de los casos de pacientes con muestra de suero postquirúrgico se establecieron los puntos de corte para el riesgo de éxitus por CCRcc, de modo que a partir de **91,70** pg/mL. de CAIX en suero postquirúrgico tiene una sensibilidad del **81%** y una especificidad del **84%**.

Valor CAIX suero post	Sensibilidad	1-Especificidad			
,00	1,000	1,000	50,65	,909	,429
10,20	1,000	,976	55,15	,909	,405
19,75	1,000	,952	57,45	,909	,381
20,55	1,000	,929	59,30	,909	,357
21,00	1,000	,881	62,20	,818	,357
21,40	1,000	,857	64,90	,818	,333
22,45	1,000	,833	67,25	,818	,286
23,40	1,000	,810	73,75	,818	,262
23,90	1,000	,786	78,60	,818	,238
24,55	1,000	,762	82,05	,818	,214
25,20	1,000	,738	86,20	,818	,190
25,50	1,000	,714	91,70	,818	,167
27,25	1,000	,690	103,10	,818	,143
29,35	1,000	,667	117,10	,727	,143
31,75	1,000	,643	136,00	,727	,119
34,65	1,000	,619	151,00	,727	,095
35,65	1,000	,595	170,80	,727	,071
36,10	1,000	,571	216,25	,727	,048
36,85	1,000	,548	284,65	,636	,048
38,20	1,000	,524	369,20	,545	,048
40,65	1,000	,500	436,25	,545	,024
43,90	1,000	,476	502,80	,455	,024
46,45	,909	,476	589,90	,364	,024
			678,90	,273	,024
			868,25	,091	,024
			1011,60	,091	,000
			1013,00	,000	,000

Tabla 119: Sensibilidad y 1-Especificidad para éxitus por CCRcc según los valores de CAIX en suero postquirúrgico.

[6 DISCUSIÓN.]

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

6 DISCUSIÓN.

Todas las descripciones clásicas del carcinoma renal y todas las publicaciones de series de casos, históricas y recientes, presentan la realidad clínica del carcinoma renal como uno de los tumores de difícil diagnóstico, dada la ausencia de síntomas hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. El 25% de los pacientes son diagnosticados de cáncer renal en su fase metastásica. Este porcentaje aumentaría si no consideráramos los casos de diagnóstico incidental, en los que encontramos el mayor número de tumores en estadio I, potencialmente curables con la cirugía. Además, hasta un tercio de los pacientes diagnosticados en estadios localizados (N0M0) progresan durante el seguimiento. De ahí la necesidad de encontrar marcadores moleculares diagnósticos y pronósticos para adelantarnos a la evolución natural del CCR y poder diagnosticarlo en estadios iniciales, así como poder identificar aquellos tumores que puedan presentar mayor capacidad de diseminación, y permitir la detección de recidivas precoces.

Se han realizados innumerables estudios de investigación sobre biomarcadores moleculares para el diagnóstico y pronóstico de CCR (227). La AHRQ (*Agency for Healthcare research and Quality*) en una revisión sistemática identificó una serie de biomarcadores y pruebas de laboratorio que pueden tener utilidad en el diagnóstico o pronóstico en el CCR (227). Sin embargo, estos estudios son a menudo univariantes en el diseño y por lo tanto fueron excluidos del análisis por no poder ser validados (227).

Algunos de los biomarcadores destacados son la anhidrasa carbónica IX, VEGF, factor inducible por hipoxia, Ki67 (proliferación), p53, p21, PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), ciclo celular, E-cadherina, osteopontina, CD44 (adhesión celular), CXCR4, PD-L1, miARN, SNP, mutaciones genéticas y metilaciones genéticas (1). La mayoría de estos marcadores están asociados con el pronóstico, y muchos parecen mejorar los modelos de pronóstico actuales, sin embargo no han sido validados externamente. Además, no hay pruebas concluyentes sobre el valor de los

marcadores moleculares para la selección del tratamiento en el CCR metastásico, por tanto, no se recomienda su uso rutinario en la práctica clínica (1).

Se han descrito también varios marcadores pronósticos y predictivos para tratamientos sistémicos específicos en CCR metastásico. En el ensayo *JAVELIN Renal 101* (NCT02684006), un conjunto de 26 genes predijo la SLE en aquellos pacientes tratados con avelumab más axitinib, y los genes de la angiogénesis se relacionaron con la SLE para sunitinib. Los perfiles mutacionales y los tipos de antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA) también se asociaron con la SLE, mientras que la expresión de PD-L1 y la carga mutacional tumoral no lo hicieron (1). En *IMmotion151* (NCT02420821), la expresión alta de T efector / IFN- γ y la expresión baja de genes de la angiogénesis predijeron una mejor SLE para atezolizumab más bevacizumab en comparación con sunitinib. La expresión alta de genes de angiogénesis se correlacionó con una SLE más prolongada en pacientes tratados con sunitinib (1). En *CheckMate 214* (NCT02231749), la expresión alta de genes de angiogénesis se asoció con mejores tasas de respuesta general y SLE para sunitinib, mientras que una expresión baja se asoció con una tasa de respuesta más alta en los tratados con nivolumab más ipilimumab. Los pacientes con mayor expresión de la respuesta inflamatoria y conjuntos de genes de transición mesenquimatoso epitelial (1) presentaron una supervivencia libre de progresión ≥ 18 meses.

Se ha identificado la expresión urinaria y en plasma de la Molécula 1 de lesión renal (KIM-1) como un posible marcador de diagnóstico y pronóstico. Se encontró que las concentraciones de KIM-1 predecían el CCR hasta 5 años antes del diagnóstico y se asociaron con un tiempo de supervivencia más corto (1). KIM-1 es un marcador de glucoproteína de lesión tubular proximal aguda, y por tanto se expresa principalmente en CCR derivado de los túbulos proximales como CCRcc y CCRp (1). Si bien los primeros estudios son prometedores, se requieren más investigaciones.

Varios estudios retrospectivos han identificado genes mutados y cambios cromosómicos en CCRcc con resultados clínicos distintos. La expresión de los genes BAP1 y PBRM1, situados en el cromosoma 3p, una región que está delecionada en más del 90% de los CCRcc, han demostrado ser factores de pronóstico independientes para la recurrencia tumoral (1). Estos informes publicados sugieren que los pacientes con tumores mutantes

BAP1 tienen peores resultados en comparación con los pacientes con tumores mutantes PBRM1 (1). Se ha demostrado que la pérdida de los cromosomas 9p y 14q se asocia con una peor supervivencia (1).

El consorcio renal TRACERx ha propuesto una clasificación genética basada en la evolución del CCR, que se correlaciona con la agresividad del tumor y la supervivencia (1). Además, se demostró que un conjunto de 16 genes predice la SLE en pacientes con CCR no metastásico (1). Sin embargo, aún no han sido validados por investigadores independientes.

Ninguno de estos marcadores ha mejorado claramente la precisión predictiva de los sistemas de pronóstico actuales, ninguno ha sido validado externamente, y su uso habitual en la práctica clínica no se recomienda (1).

La utilidad de los marcadores pronósticos no solo se limita a determinar qué pacientes con enfermedad localizada presentan alto riesgo de desarrollar metástasis (y por tanto tendrán una peor evolución), también son necesarios para el seguimiento de los pacientes con CCR (ya sean localizados o metastásicos) y para optimizar las indicaciones de los distintos tratamientos, incluidas las nuevas terapias moleculares.

Dado que actualmente los marcadores disponibles no son suficientemente eficaces para determinar la supervivencia de pacientes con CCR, se justifica la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos para esta enfermedad.

Ante la necesidad de obtener un marcador pronóstico válido para nuestra práctica clínica diaria surgió la idea de comenzar un estudio de investigación sobre la CAIX.

Tras una revisión exhausta de la literatura actual sobre la implicación de la CAIX como factor pronóstico de CCR llegamos a la conclusión de que la mayoría de los artículos publicados hasta el momento se habían hecho basándose en la detección de CAIX en tejido tumoral, con resultados prometedores, pero había pocos artículos publicados sobre la expresión de CAIX en suero. En 2014 *Luong-Player y col* (101) revisaron la expresión de CAIX en muestras de tumores malignos que se han relacionado con CAIX, predominando en el 90% de las muestras de CCRcc de bajo grado y en el 86% de CCRcc de alto grado, en el

30% de las muestras de CCRp y en ningún caso en las muestras de CCRcr u oncocitoma. Por otro lado, en los trabajos publicados no se ha evidenciado expresión de CAIX de forma sistemática en tejido renal sano. Varios estudios posteriores confirmaron estos hallazgos observando que su expresión es alta en los CCRcc, así como en el CCRp. Por el contrario, suele encontrarse ausente en los oncocitomas y el CCRcr, lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de los distintos subtipos histológicos según el grupo de Genega y col (108). Actualmente en la última revisión sistemática sobre la participación de la CAIX en el CCR realizada por *Courcier y col* en el año 2020 (103) determinan que la CAIX se expresa principalmente en el CCRcc, el CCRcc papilar, y a veces con moderada intensidad en el CCRp tipo 2. No se expresa en el CCRp tipo 1 ni en el CCRcr (103).

En el estudio inicial que realizamos en nuestro grupo (27) con 57 pacientes con CCRcc se confirmaron los hallazgos previamente publicados por los grupos de *Luong-Player y Genega*. En nuestra muestra, la expresión de CAIX fue positiva en el 89,5% de los CCRcc y en el 40% de los CCRp. Llama la atención que a pesar de lo descrito en otras series en el estudio previamente realizado la CAIX dio positiva en 1 caso de oncocitomas y en el 50% de los CCRcr (27), estas discrepancias se deben principalmente a problemas de diseño iniciales del estudio, en nuestro centro hospitalario al no disponer de un patólogo especializado en Urología, las 57 muestras fueron analizadas por patólogos generales, lo que puede haber incrementado las diferencias interobservador. Posiblemente los resultados contradictorios con esos casos de CCRcr y oncocitoma se deban a tumores mixtos que también tengan componente de CCRcc aunque por su bajo porcentaje no haya sido descrito en el informe de anatomía patológica.

Tras este estudio preliminar continuamos la evolución del estudio ampliando el tamaño muestral. Se ha realizado actualmente con 168 pacientes con CCRcc, el 91,74% de los pacientes presentaron expresión positiva de CAIX en tejido tumoral. Tal como cabría esperar, ninguno de los controles de tejido sano resultó positivo para CAIX, ya que en este tejido habitualmente no se expresa. Estos datos concuerdan con los presentados por *Luong-Player*, en nuestro caso no se amplió el estudio al resto de estirpes histológicas al haber sido ya

demostrado en numerosas publicaciones la diferente expresión de CAIX según las diferentes histologías.

El valor de CAIX en tejido tumoral como marcador único parece ser limitado, aunque combinado con otros biomarcadores como propone *Luong-Player*, como CK7, CD117, RCC y vimentina, podría ser útil para diferenciar CCRcc de CCRcr. En general, CCRcc es positivo para CAIX, RCC y vimentina, mientras que CCRcr es positivo para CK7 y CD117 y negativo para CAIX, RCC y vimentina (101).

Viendo los resultados prometedores que habíamos obtenido con la expresión de CAIX en tejido tumoral y tejido sano que se compaginaban con lo demostrado en la literatura nos propusimos la idea de continuar el estudio ampliando la detección la CAIX en suero de pacientes que iban a ser sometidos a nefrectomía por CCR, ya que de obtener resultados concluyentes nos parecía un marcador más cómodo y práctico para la práctica clínica diaria y que pocas veces había sido estudiado en la literatura en CCR.

Nuestro tamaño muestral fue de 234 pacientes a los que se les realizó nefrectomía por CCR. 222 cumplían los criterios de inclusión determinados en el estudio. Al igual que en el estudio realizado previamente (27) aquellos pacientes sometidos a nefrectomía parcial fueron excluidos del estudio, con el fin de asegurar la obtención de muestra no solo de tejido tumoral, sino también de tejido sano, que ha sido utilizada como control, para garantizar el adecuado análisis de expresión de CAIX de las muestras. Al excluir los pacientes sometidos a nefrectomía parcial, podría plantearse un sesgo de selección, ya que estos pacientes presentan tumores con características particulares (localización periférica y pequeño tamaño). Sin embargo, la reciente revisión de la Cochrane concluye, aunque con un nivel bajo de evidencia, que los pacientes sometidos a nefrectomía parcial presentan mejor supervivencia global que aquellos intervenidos de nefrectomía radical (debida al ahorro de nefronas), pero el tipo de cirugía (parcial o radical) no afecta a la supervivencia cáncer específica, que es similar en ambos grupos (228). Por tanto, podemos considerar que la probabilidad de que los resultados se hayan visto afectados por la exclusión de pacientes sometidos a nefrectomía parcial es muy baja, con el beneficio de haber podido corroborar un adecuado procesamiento de las muestras, disminuyendo el riesgo de falsos positivos (27). Posteriormente se

seleccionaron 168 que cumplían las características histológicas de CCRcc. Nos centramos en esta estirpe histológica ya que es donde más se cumple la positividad de CAIX en tejido tumoral y el tamaño muestral era mayor, por lo que los resultados iban a ser más precisos.

Al igual que lo descrito en la literatura donde el CCR es más frecuente en varones (1,5:1) (1), los pacientes de nuestra serie fueron mayoritariamente varones (68,9%). Esta misma proporción en cuanto al sexo se cumple cuando diferenciamos por subtipo de CCRcc que es más frecuente en varones (68,5%) que en mujeres (31,5%). La única excepción en la distribución por sexos es en las variantes del carcinoma tubular mucinoso de células fusiformes y el carcinoma por traslocación de XP11.2 que es más representativo en mujeres (8), aunque sin casos en nuestra serie.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años, rango de edad de 32 a 85 años y con una media de 63,41 años de edad, todo ello acorde a lo publicado recientemente en las guías de la EAU (1). Diferenciando por CCRcc se cumple prácticamente la misma incidencia de edad, con una mediana de 66,93 años, con un rango de edad de los 32 a los 85 años.

Todas las variables estudiadas en nuestra serie sobre el tamaño del tumor, TNM, estadio tumoral, ECOG, presencia de necrosis, Fuhrman fueron equiparables a todo lo descrito previamente tanto en las guías de la EAU (1), así como en las múltiples series publicadas sobre factores moleculares diagnósticos y pronósticos en CCR.

Una vez analizadas todas las variables del estudio descriptivo y ver que nuestra serie cumplía unas características similares a otros estudios publicados previamente sobre CCR y factores pronósticos y analíticos, nos dispusimos a analizar la CAIX en suero, antes de la nefrectomía, a las 24 horas de ésta y en el seguimiento pasados al menos 6 meses de la nefrectomía, así como la presencia de CAIX en tejido tumoral y tejido sano, (fase que ya había sido demostrada previamente en los estudios de nuestro grupo (27)).

Inicialmente en el estudio preliminar contábamos con muestras de suero recogidas antes y después de la nefrectomía de los 168 pacientes, y de seguimiento en aproximadamente el 50% de los pacientes en el momento de cierre de la recogida de datos. Debido a problemas

en el departamento de Inmunología del HCULB con los ultracongeladores donde se conservaban las muestras, hemos desechado por mala conservación todas las muestras del seguimiento, así como una gran parte de las muestras de suero prequirúrgico y postquirúrgico consiguiendo mantener completos 70 casos del suero prequirúrgico y 62 del postquirúrgico. Lo que a priori parecía una pérdida de significación estadística para el estudio, posteriormente se ha demostrado que a pesar de disminuir la N de la muestra, igualmente se obtenían resultados concluyentes.

Últimamente se han publicado estudios similares al nuestro analizando otros tipos de marcadores, con unos tamaños muestrales muy similares a nuestra serie: el grupo de *Liu* con las CTC (Células Tumorales Circulantes) con 70 pacientes (229), el grupo que estudió el factor de crecimiento placentario (230) con 49, el grupo de *M. Kohli* con la progastina 143 pacientes (231), el estudio del grupo de la Universidad de *Selcuk* de Turquía con 33 (232), el grupo francés de *Guorong Li y col* con 91 (233), el de *Lucarini y col* con 24 (234), etc.

Estos estudios, al igual que el nuestro, orientan a la necesidad de realizar estudios multicéntricos posteriores, con series más numerosas y analizando y asociando distintos marcadores séricos.

En cuanto a la CAIX en tejido tumoral y tejido sano obtuvimos que no existe asociación entre la expresión o no de CAIX en tejido tumoral en función del sexo, tamaño tumoral expresado en centímetros, la T, la N, la M, el Estadio tumoral, la presencia de necrosis, la progresión, el éxito por CCRcc, la SG, la SLE, ni la SCE. La CAIX en tejido sano fue negativa en todas las extracciones renales realizadas, al igual que en otros estudios previamente publicados (235–237), por lo que no se realizó el estudio inferencial de la muestra de tejido sano con las diferentes variables.

Existen publicaciones que han relacionado la expresión positiva de CAIX con mayor tamaño tumoral en otros tumores como el de pulmón (238), al realizar este análisis en nuestra

serie de pacientes con CCR no hemos encontrado asociación entre la expresión de CAIX en tejido tumoral y el tamaño del tumor, por lo que se realizó un análisis complementario agrupando el tamaño en categorías, utilizando como punto de corte los de la actual clasificación TNM (mayor o menor de 10 cm). Al igual que en el estudio previamente realizado (27), hemos encontrado asociación significativa entre la expresión negativa de CAIX y un tamaño tumoral mayor de 10 cm en pacientes con CCRcc, independientemente del estadio tumoral, dato que hasta ahora no había sido demostrado en otros estudios de pacientes con CCR (239,240). De modo que la probabilidad de que la CAIX en tejido tumoral sea negativa aumenta cuanto más grande sea el tumor con un RR de 6,063 (IC95% 1,856-19,801) según los resultados de nuestra serie.

En los estudios de *K. Chamie y col* (241) la mayoría de los pacientes que tenían afectación linfática no expresaban CAIX en el tejido tumoral, tan sólo el 9,8% de los N1 presentaba CAIX positiva en el tejido tumoral. En las guías de la EUA la linfadenectomía no se recomienda como tratamiento en los estadios localizados ni en los localmente avanzados, a no ser que se demuestre la presencia de ganglios linfáticos clínicamente patológicos en las pruebas de imagen (cN+), la realización o no de esta siempre es un tema controvertido en las reuniones multidisciplinarias de los expertos en CCR así como su extensión. Viendo los resultados obtenidos en nuestro estudio con el tamaño tumoral agrupado y en los de *Chamie y col* se podrían diseñar calculadoras de riesgo de afectación linfática como tenemos para otros tumores genitourinarios que incluyeran el tamaño tumoral mayor de 10 cm o menor de 10 cm para determinar la necesidad o no de realización de linfadenectomía.

Parecería lógico asumir que un tumor renal de más de 10 cm puede presentar extensión extracapsular y afectación linfática con más frecuencia. En nuestra práctica quirúrgica estamos realizando la linfadenectomía únicamente en los casos en los que durante la cirugía se aprecian adenopatías evidentes o tejido graso sospechoso rodeando al pedículo renal o a los grandes vasos. Un estudio previo por nuestro grupo (Tesis doctoral *Dr. Gimeno Pelegrín*, pendiente de publicación (7)), evidenció en nuestros pacientes nefrectomizados mayor expresión en tejido tumoral del factor inductor de Hipoxia (HIF-1 α) en los pacientes con adenopatías tumorales (N1). El problema de nuestra serie es que contamos con muy

pocos pacientes con linfadenectomía reglada durante la nefrectomía y de éstos pacientes no todos son N+.

Se ha evaluado si la expresión de CAIX en tejido tumoral se asocia con los distintos parámetros de la clasificación TNM (tamaño y estadiaje, afectación ganglionar y metástasis). Debido a la escasez de pacientes en alguno de los estadios T, ha sido preciso agruparlos en localizados (T1 y T2) y compararlos con los avanzados (T3 y T4). En esta ocasión, no hemos encontrado asociación entre la expresión de CAIX en tejido tumoral y el estadio (T), la afectación ganglionar (N) o la afectación metastásica (M).

Otros estudios con mayor número de pacientes, y en los que no fue necesaria esta agrupación, tampoco han encontrado asociación entre la expresión de CAIX y la clasificación TNM (239,240). Sin embargo en un reciente metaanálisis sobre la expresión inmunohistoquímica de CAIX realizado sobre 4 estudios determinan que la expresión de CAIX está relacionada con bajo estadio tumoral (pT1T2), bajo grado (G1G2), ausencia de afectación linfática (N0) y ECOG favorable (ECOG 0) (242).

Observando los resultados obtenidos en el estudio llama la atención, aunque sin significación estadística, probablemente por pequeño tamaño muestral, que los pacientes N1 expresan todos CAIX en tejido tumoral. Tanto en el metaanálisis previamente mencionado (242), como en la literatura revisada observamos que estadios de mayor agresividad no expresan CAIX en tejido tumoral, probablemente por la desdiferenciación tumoral y el aumento del componente necrótico (103), por lo que lo lógico sería que estos pacientes N1 de nuestra serie al menos alguno no expresara CAIX.

Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos aleatorizados en fase III de que la terapia adyuvante en CCR localmente avanzado ofrezca un beneficio en términos de supervivencia (1). El estudio *ARISER* empleó un tratamiento adyuvante con girentuximab, un anticuerpo monoclonal contra la CAIX, el ensayo agrupó los pacientes por riesgo en alto riesgo: pT3/pT4Nx/N0M0 o pT cualquier N+M0 y bajo riesgo pT1b/pT2Nx/N0M0. No se observó diferencia en la SCE en el análisis general del ensayo, pero una evaluación de subgrupos de pacientes con alta expresión de CAIX sugiere un beneficio potencial de

girentuximab en esta población (186). Nuestras conclusiones obtenidas en el estudio ratifican lo obtenido en el estudio *ARISER* y da viabilidad a la opción de ofrecer un tratamiento adyuvante a aquellos pacientes N1 - CAIX positiva en tejido tumoral.

En el estudio *ARISER* se emplearon técnicas inmunohistoquímicas que les permiten diferenciar el porcentaje de células teñidas y la intensidad. Según esto se obtuvo una puntuación CAIX multiplicando la intensidad de la tinción (1-3) por el porcentaje de positividad de las células (0% -100%), lo que da un rango de 0 a 300 (186), pudiendo así estratificar a los pacientes según la expresión de CAIX alta o baja. En nuestro caso sólo se diferenció de forma cualitativa si se expresaba o no CAIX, pero no de forma cuantitativa como en el estudio *ARISER*; esto nos plantea que se podría haber ido más allá y ganar precisión en nuestro estudio y por lo tanto resultados, si en vez de estratificar a los pacientes en CAIX positiva y negativa como hemos venido haciendo en el estudio previo (27) y en el actual, hubiéramos estratificado a los pacientes en grados de positividad de CAIX, de modo que los resultados discordantes que hemos obtenido en algunas variables del estudio con la CAIX tisular pueden venir de considerar a todos CAIX positiva, cuando algunos de ellos la tinción y el porcentaje es tan débil que en un análisis estratificado podrían considerarse CAIX positiva baja y por lo tanto valorar otro tipo de manejo como se ha visto en el caso de la adyuvancia en el estudio *ARISER*.

Cuando se analizó la CAIX tisular en pacientes metastásicos se esperaba encontrar que en estos la expresión fuera menor. Inicialmente en el estudio realizado por nuestro grupo (27) no se obtuvieron resultados significativos, en parte por el pequeño tamaño muestral de toda la muestra y de los pacientes M1 (9,6%). En este estudio al aumentar el tamaño muestral y por lo tanto los M1 (11,4%) se esperaba que esto variase pero no fue así. En los estudios retrospectivos previos de series de nefrectomías se evidenciaba que valores de CAIX negativa se asocian con peor pronóstico (237), sin embargo en estas series el porcentaje de pacientes nefrectomizados con enfermedad metastásica al diagnóstico se sitúa en torno al 50% (62,116,243). Por el contrario, en el estudio de *Zhang y col.* (239) en el que el porcentaje de pacientes metastásicos, al igual que en nuestra serie fue muy bajo (11,1%), no se encontró correlación entre la enfermedad metastásica y la expresión de CAIX. Sin embargo seguimos

pensando que aunque no hayamos obtenido significación estadística sí que hay una tendencia a que con la evolución de la enfermedad, estadios más agresivos y/o metastásicos tiendan a negativizar CAIX.

Presentar un porcentaje muy bajo de pacientes metastásicos puede afectar al análisis estadístico, ya que el número de eventos se reduce y el tiempo hasta el evento se diluye. No podemos, sin embargo, concluir que el bajo porcentaje de pacientes metastásicos se haya asociado con un número inferior de pacientes con CAIX negativa respecto a estudios previos, ya que el análisis de la misma se ha realizado de forma cualitativa, a diferencia de otros estudios, en los que se ha realizado de forma cuantitativa (mediante porcentaje). Además, este porcentaje ha variado de unos estudios a otros e incluso algunos estudios no especifican el punto de corte a partir del cual se considera expresión baja de CAIX, por lo que los datos no son comparables.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia o ausencia de CAIX en tejido tumoral en función de la T, el estadio tumoral, la presencia de metástasis o el grado nuclear de Fuhrman, a pesar de lo descrito en la literatura. Sin embargo esto puede estar mal interpretado por el pequeño tamaño muestral, con tan sólo 10 pacientes con CAIX negativa en tejido tumoral, probablemente el aumento del tamaño muestral aumentarían los casos con CAIX negativa apoyando las hipótesis de otros grupos que abogan que la falta de expresión de CAIX en tejido tumoral concuerda con estadios tumorales más agresivos.

Dados los resultados obtenidos en CAIX en tejido tumoral, aunque prometedores y que avalan las conclusiones de otros grupos, no vemos la CAIX en tejido como un marcador pronóstico útil para la práctica clínica habitual, ya que precisa de pieza de nefrectomía, tumorectomía o biopsia renal. Aunque sí que puede tener cierta utilidad como factor pronóstico tras la nefrectomía, no es práctico como herramienta de estimación del riesgo en el momento del diagnóstico.

Actualmente las indicaciones de tratamiento se basan principalmente en pruebas de imagen mediante TAC, Rx de tórax y RMN, valorando la realización o no de un tratamiento activo. Sólo en casos de enfermedad metastásica se estratifica el riesgo según los criterios de Heng o IMDC (51), según los cuales sería conveniente la realización de una NCR o tratamiento sistémico (192,193). Actualmente ni las guías de la NCCN, ni las de la EAU ni las de la AUA (*American Urological Association*) incluyen ningún marcador sérico en el momento del diagnóstico, de ahí la importancia de los resultados obtenidos con la CAIX en suero.

La expresión de CAIX en tejido tumoral es la norma en nuestra serie, sin encontrar diferencias entre casi todos los parámetros clínicos y pronósticos estudiados, con la excepción del tamaño tumoral > 10 cm. Esto potencia aún más el valor de la CAIX en suero, parece que no merece la pena analizarlo en tejido y sí valorar la presencia en suero, ya que en nuestro estudio la presencia o ausencia en tejido tumoral es independiente del tamaño, estadiaje y evolución.

La detección de CAIX en suero se llevó a cabo por primera vez en el año 1996 mediante RT-PCR (122), fue en 2010 cuando se validó su análisis mediante técnica de ELISA (127). El trabajo publicado por *Takacova y col.* en 2013, analiza la expresión de CAIX en el CCR mediante cuatro métodos diferentes: análisis de CAIX en tejido mediante inmunohistoquímica y Western Blot, y en suero mediante RT-PCR y ELISA (235). En nuestro estudio la técnica empleada para la detección de CAIX en suero fue mediante enzimoimmunoanálisis de adsorción, ELISA. Seleccionamos esta técnica porque ya se había empleado previamente para la detección de anticuerpos en otros estudios realizados por nuestro grupo, de ahí la facilidad de manejo y manipulación de las muestras.

La expresión de CAIX en suero se obtiene en valores numéricos. Los valores de referencia utilizados en individuos sanos son los que aporta el Kit de ELISA Quantikine® Human Carbonic Anhydrase IX con un porcentaje de detección del 100%, la mediana de la CAIX humana en suero de individuos sanos es de 57 pg/mL con un rango que va de 17.7 -

216 pg/mL. Los estudios que hablan sobre detección de CAIX en suero de controles sanos nos refieren resultados similares: $14,59 \pm 6,22$ pg/mL en el estudio de *Guorong Li* (233), 6,23 pg/mL en el de *Lucarini* (234).

En nuestro estudio apostamos por la realización de la cuantificación de niveles de expresión de CAIX en suero, con la idea de demostrar que estarían elevados en pacientes con CCRcc, otros estudios realizados también sobre CAIX en suero además de investigar los niveles de CAIX han estudiado la actividad catalítica de la CAIX. En el estudio de *Necip y col* (232) la actividad de CAIX en suero se realizó mediante hidratación con CO₂, a continuación la hidratación de CO₂ se midió mediante el método de *Rickli y Wilbur-Anderson*, con azul de bromotimol como indicador, los resultados se expresaron en U/l. En su estudio demostraron que la actividad de la CAIX en pacientes con CCR estaba aumentada de forma significativa en comparación a controles sanos (232), en su caso el estudio está realizado en 33 pacientes, pero no diferencia por subtipos histológico y sólo 19 tenían CCRcc. Otro estudio que también evaluó los niveles y la actividad de la CAIX fue el de *Lucarini y col* (234), en su caso evalúan la actividad catalítica de la CAIX mediante un instrumento de flujo detenido de *Applied Photophysics* para analizar la actividad de hidratación de CO₂ catalizada por CAIX, se utilizó el rojo de fenol como indicador. En el caso de *Lucarini* sí que hubo diferencias estadísticamente significativas en la actividad de CAIX en pacientes con CCRcc y sujetos sanos, pero no cuando se compara con pacientes con tumores renales benignos (234), sin embargo el estudio cuenta sólo con 8 casos, por lo que no es muy clínicamente significativo.

Dado que no hay mucha evidencia en la literatura sobre la medición de la actividad catalítica de CAIX preferimos centrarnos en la medición de niveles en vez de en su actividad.

En nuestro estudio la mediana de CAIX en suero prequirúrgico fue de 187,75 pg/mL, otros estudios, como en el estudio de *Takacova y col* (235) la media de CAIX en suero en CCRcc (209.22 pg/mL), es similar a la nuestra; al igual que nosotros, en su estudio la muestra fue extraída antes de la cirugía. En el estudio de *Karin Papworth y col* (244) la media de CAIX fue de 141 pg/mL, en su caso no distinguieron por subtipos de CCR. En suero postquirúrgico la mediana de CAIX fue de 57,45 pg/mL, no hemos encontrado datos en la

bibliografía actual publicada sobre CAIX en suero postquirúrgico en pacientes con nefrectomía radical.

Al no realizar el estudio en controles sanos no tenemos referencia de valores normales de CAIX en suero en nuestra serie. Observamos que a las 24h de la nefrectomía los valores de CAIX ya se han reducido a más de dos tercios del valor inicial. Los objetivos del estudio en el diseño preliminar fue ver si efectivamente esta reducción en el seguimiento pasado un tiempo se llegaba a disminuir tanto hasta valores de normalidad de personas sanas, y por el contrario ver si en las recidivas volvían a elevarse o se mantenían en niveles elevados; sin embargo los problemas de laboratorio por las pérdidas de las muestras del seguimiento no han podido confirmarnos tal hecho.

Todos los pacientes estudiados con CCRcc expresaron CAIX en suero prequirúrgico, sería interesante haber estudiado esto también en el resto de pacientes con CCR, para ver cómo se comportaba la CAIX en suero en los diferentes subtipos histológicos. En el estudio de *McKiernan JM y col.* (122) en 1999 detectaron, mediante RT-PCR, la CAIX en sangre periférica de 96 pacientes, obteniendo que todos los CCRcc presentaron CAIX positiva en suero, ningún paciente con patología renal benigna mostró expresión de CAIX en suero, y sólo el 1,8% de los controles sanos expresó CAIX positiva en suero. El grupo de *Takacova y col* (235) también evaluó la CAIX en suero en función de los diferentes subtipos histológicos, obteniendo diferencias estadísticamente significativas, de modo que los valores séricos de CAIX son significativamente mayores en pacientes con CCRcc (209.22 pg/mL) comparado con aquellos pacientes con tumores renales que no son de células claras (CCRp y CCRcr) (28.78 pg/mL), y los valores también disminuyen en los controles con tumores benignos (21.84 pg/mL). Sin embargo el estudio de *Papworth y col* (244) cuando diferencia por subtipos histológicos encuentra niveles significativamente mayores en el CCRcc comparado con el CCRp, pero no encuentra diferencias estadísticamente significativas cuando compara el CCRcc con el CCRcr, ni entre el CCRcr y el CCRp. Sí que considera que el oncocitoma tiene niveles mucho más bajos que el CCRcc (244).

Dado que las diferencias entre subtipos histológicos ya estaban demostradas y no era el objetivo de nuestro estudio, a pesar de tener las muestras de suero ya extraídas no analizamos la diferencia de CAIX según los subtipos histológicos; el número de microplacas

de ELISA con el que contábamos no nos permitía analizar la CAIX en todos los subtipos histológicos, aunque en el caso de haberlo realizado se podrían haber confirmado los resultados obtenidos por otros grupos (122,235).

Al estudiar la asociación entre CAIX en tejido tumoral y en suero obtuvimos una asociación estadísticamente significativa y positiva entre la presencia de CAIX en suero prequirúrgico y la expresión de CAIX en tejido tumoral (p -valor=0,017). De modo que cuando la CAIX se expresa en suero hay altas probabilidades de que también se exprese en tejido tumoral. Esta correlación entre la expresión tisular de CAIX en tejido tumoral y su expresión sérica ya fue descrito en la literatura (127). En el estudio de *Papworth y col* (244) determinan que hay una correlación entre mayor expresión inmunohistoquímica (en su caso diferencian en porcentajes de expresión) con mayores valores de CAIX en suero en CCRcc, contrario a nuestros hallazgos, ya que suponemos que aquellos pacientes con CAIX negativa en tejido son los de peor pronóstico y por lo tanto los que mayores niveles de CAIX deberían tener, sin embargo las diferencias encontradas con el estudio de *Papworth* serán probablemente por diferencias en la metodología entre los dos grupos.

Este hallazgo de la correlación de la CAIX en suero y en tejido tumoral podría ser de gran interés para el estudio de masas renales pequeñas, pero no de masas renales grandes, ya que como hemos visto en el estudio inmunohistoquímico de la CAIX en tejido tumoral, cuanto más grande sea el tumor (>10cm) más probabilidad hay de que la CAIX sea negativa.

La vigilancia activa se define como la monitorización inicial del tamaño del tumor renal mediante pruebas de imagen (ECO, TAC o RMN) con intervención tardía reservada para aquellos tumores que muestran progresión clínica durante el seguimiento. La vigilancia activa se ha planteado para masas renales pequeñas (MRP), menores de 4 cm (T1a), debido a que el 20-30% de las mismas son benignas, y el 70-80% de las MRP que son malignas son de bajo grado (Fuhrman 1-2) y de lento crecimiento (2-3 mm/año) (27). En estos pacientes candidatos a vigilancia activa antes de plantearse el seguimiento como tal, se plantea una biopsia renal para la confirmación de malignidad, así como en masas renales indeterminadas radiológicamente para obtener un resultado anatómo-patológico de la masa. En ambos

pacientes el estudio de la CAIX en suero podría aportarnos información, ya que una positividad de la CAIX en suero supone que con alta probabilidad la masa a estudio será un CCR (mayormente un CCRcc), evitando así la biopsia o tratamiento mediante nefrectomía de oncocitomas y quistes renales, ya que estos son negativos para CAIX como hemos visto en otros estudios (122,235), y disminuiríamos así la morbilidad en los pacientes.

La utilidad de la CAIX para las masas renales pequeñas además de en la fase preoperatoria, para poder realizar diagnóstico diferencial con los tumores renales benignos (oncocitoma, angiomiolipoma, etc.) también nos pueden ayudar en el seguimiento. Dada la asociación estadísticamente significativa entre el tamaño y la CAIX, se podría monitorizar los valores de CAIX y alternarlos en el seguimiento con las pruebas de imagen, evitando así la realización de estas tan a menudo, evitando radiación y nefrotoxicidad, e indicándolas sólo en el caso de que los valores de CAIX aumenten exponencialmente entre un control y el siguiente, esto nos indicaría la posibilidad de crecimiento de una masas renal, siendo entonces necesario corroborarlo con TAC.

Por otro lado esta significación positiva nos podría ayudar en el cribado de CCR. La incidencia de CCR en estudios de cribado con ecografía o TAC ha sido de entre 23 y 300 por 100.000 habitantes, siendo esta tasa mayor que los controles históricos por los diagnósticos casuales (6). Sin embargo, aunque el rendimiento del cribado del CCR ha sido mayor de lo esperado, todavía es relativamente bajo y es poco probable que tales esfuerzos sean rentables. Por ahora, el enfoque de cribado del CCR debe ser poblaciones con objetivos bien definidos, tales como pacientes con enfermedad renal terminal, la enfermedad renal quística adquirida, S. Von Hippel Lindau, esclerosis tuberosa, y CCR familiar (6). En estos pacientes se plantean unas estrategias de seguimiento periódico a base de ecografías / TAC en función de la edad, comorbilidades, esperanza de vida y balance riesgo-beneficio. La posibilidad de emplear la CAIX en suero como herramienta de cribado alternando con pruebas de imagen beneficiaría a estos pacientes en cuanto a la disminución de pruebas diagnósticas a realizar y la radiación anual recibida disminuiría.

El 45% de los pacientes en diálisis por IRC terminal desarrollan enfermedad renal quística adquirida (2). Esta enfermedad se caracteriza por la formación bilateral de 3 o más quistes renales, afectando a casi el 80% de los pacientes en tratamiento con diálisis durante más de tres años (2). El 4-9% de los pacientes con estos cambios asocian un CCR, una

incidencia 2.500 veces superior a la de la población general. El riesgo aumenta con el tiempo transcurrido desde la primera diálisis. Los tumores se desarrollan por degeneración del epitelio que recubre la capa interna de los quistes, se crean focos de hiperplasia que progresan posteriormente a displasia, y más adelante originan tumores papilares y sólidos. Las neoplasias son generalmente de pequeño tamaño (menores de 3 cm.) y frecuentemente bilaterales y multifocales, la tasa de metástasis es del 20% (2). El hecho de padecer enfermedad renal quística adquirida de la diálisis es un factor de riesgo por sí solo para desarrollar un CCR (11). La mayoría de los casos de CCR han sido descritos en pacientes con hemodiálisis, sin embargo, también se ha demostrado la asociación con diálisis peritoneal (12). En estos pacientes, al igual que en los casos previamente descritos de cribado de CCR, se realizan seguimientos estrictos de vigilancia activa de los tumores o cirugía en el caso de necesitarlo, con el inconveniente de que al estar afectada la función renal, el seguimiento con pruebas de imagen aumenta la comorbilidad por la necesidad de emplear contrastes intravenosos nefrotóxicos. Aunque se realiza una nefroprotección previa y se combina con otras pruebas de imagen como la RM o la ecografía, el TAC sigue siendo la prueba de imagen por excelencia en el control de masas renales pequeñas. En estos pacientes la opción de poder contar con la CAIX en el diagnóstico aportaría bastante información, ya que combinando una CAIX en suero con una ECO en el caso de ser negativas ambas nos evitaría la realización de TAC de forma periódica y frecuente, y por el contrario la positividad de la CAIX en suero sería indicativo de la necesidad de realización de un TAC.

Con los resultados obtenidos con la CAIX en suero y su asociación con el tamaño tumoral en cm, así como y la T, observamos que a mayor tamaño del tumor mayores son los valores de CAIX en suero. Esto concuerda con los resultados estadísticamente significativos que obteníamos evaluando la CAIX en tejido tumoral. Cuanta más masa tumoral hay más CAIX cuantitativa hay en suero. Los resultados obtenidos son equiparable a otros marcadores reconocidos y utilizados en otros tumores genitourinarios, como el PSA en el cáncer de próstata o la α FP y la β HCG en el cáncer de testículo; en ambos tumores empleamos los marcadores como indicadores de riesgo, estratificando así los pacientes en grupos de riesgo, entre los cuales se realizan diferentes tratamientos, además son empleados como marcadores de seguimiento e indicadores de recidiva.

El grupo de *Takacova y Col* (235), también encontraron una asociación entre la expresión de CAIX (en su caso en suero y en tejido) con el estadiaje. En su estudio, con una muestra de 57 pacientes con CCRcc, al igual que en nuestro estudio encontraron una asociación entre los valores de CAIX en suero y el estadio tumoral, de modo que pacientes T3 tenían valores de CAIX en suero superiores que aquellos T1 de forma significativa.

Esta asociación entre el tamaño tumoral en cm, la T, y la CAIX sérica nos ayudaría para el diagnóstico, aportándonos información sobre el estadio tumoral que nos presuponen las pruebas de imagen, sobre todo en aquellos casos de TAC con mala definición debido a prótesis que interfieren en la imagen, movimiento del paciente o en aquellos pacientes con problemas para la administración de contrastes intravenosos.

La asociación con el tamaño también es de gran interés para el seguimiento de los CCRcc, de modo que los valores de CAIX una vez extirpado el tumor deberían reducirse en el tiempo hasta valores de CAIX encontrados en individuos sanos. Posiblemente el subgrupo de pacientes que menos se beneficien de la aplicación de la CAIX para el seguimiento sean los pT1, ya que en este grupo de pacientes la posibilidad de presentar recidiva tumoral es más pequeña, sobre todo en pacientes pT1a, pero en aquellos tumores de mayor tamaño con alto riesgo de recidiva un inicio de elevación de la CAIX podría ser indicativo de recidiva tumoral. El grupo de pacientes con T2-T3N0M0 es el que con mayor frecuencia progresan en el seguimiento y desarrollan enfermedad a distancia. No tenemos actualmente ninguna escala pronóstica ni parámetro clínico que nos permita estratificar a este grupo de pacientes en subgrupos de riesgo para desarrollar metástasis. Este punto es importante, ya que actualmente todos los protocolos de tratamiento del carcinoma renal metastásico se basan en los hallazgos radiológicos, con metástasis constatables por TAC. Si la CAIX pudiese predecir qué subgrupo de pacientes presenta mayor riesgo para la recurrencia, podríamos adelantar el tratamiento antes de que estos pacientes presenten pruebas radiológicas con metástasis.

El problema de nuestra serie es el tamaño muestral, con un escaso número de pacientes en estadio T2-T3 que progresan a M+. En estudios posteriores sería útil el monitorizar con CAIX en suero a todos los pacientes con tumor localizado y estadio T2-T3 para valorar si una elevación de CAIX se pudiera adelantar al diagnóstico radiológico. Este hecho sí que se presenta en otro tipo de tumores genitourinarios como se ha comentado previamente, por eso la importancia de realizar seguimiento con marcadores tumorales.

Al igual que con el tamaño tumoral, obtenemos valores estadísticamente significativos según la N y la M, de modo que a mayor carga tumoral mayor valor de CAIX en suero. A pesar del bajo número de pacientes metastásicos de la serie y la discordancia entre los anatomopatólogos a la hora de redactar los informes sobre la N (no se han tenido en cuenta los casos con ausencia de mención sobre el estadio N) obtuvimos estos resultados.

En 2008 un estudio realizado por *Guorong Li y col.* realizado mediante ELISA en pacientes con CCRcc, asociaba mayor expresión de CAIX con pacientes metastásicos que con pacientes con enfermedad localizada y, dentro de estos últimos, mayor expresión en aquellos con recurrencia, sugiriendo que la CAIX sérica es un marcador de progresión (al igual que lo obtenido en nuestro estudio) (125). Nuestro estudio pone de manifiesto una expresión muy elevada de los valores de CAIX en suero de pacientes metastásicos, tanto en la muestra preoperatoria como en la postoperatoria. De nuestra serie un 11,4% presentaron metástasis en el momento del diagnóstico y se observa que sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores cuantitativos de CAIX en suero prequirúrgico entre pacientes metastásicos y no metastásicos, siendo superiores los valores en los metastásicos.

Es evidente que en los pacientes metastásicos los valores de CAIX son mucho más elevados que en los pacientes no metastásicos, pero deberíamos determinar si en el grupo metastásico podemos establecer algún punto de corte que pueda diferenciar a los pacientes con peor pronóstico, para poder realizar un tratamiento más precoz y/o intenso en este subgrupo de pacientes.

De igual manera la estrategia de tener puntos de corte de CAIX definidos nos ayudaría en los pacientes no metastásicos para predecir la presencia de posibles adenopatías no constatadas en las pruebas de imagen, así, en dependencia del tamaño tumoral y de la CAIX, se podría plantear la realización de linfadenectomía reglada. Para ello se realizaron las curvas ROC para estimar el éxito y la progresión según los valores de CAIX en suero prequirúrgico, aunque nos ha dado un AUC de 0,75 y 0,87 respectivamente, consideramos que se necesitaría aumentar el tamaño muestral para poder crear una calculadora de riesgo y según el valor de CAIX en suero prequirúrgico plantear una linfadenectomía a pesar de que la prueba de imagen sea negativa.

El problema de nuestro estudio se ha detectado a la hora de analizar los pacientes metastásicos. En el momento del análisis de los sueros sólo contamos con nueve pacientes con metástasis al diagnóstico. Aunque parece evidente que estos pacientes metastásicos son los que tienen niveles de CAIX más elevados, un aumento de la muestra nos aumentaría la potencia del estudio. Lo mismo sucede con los pacientes N1, que en nuestra subpoblación de CCRcc con muestra de suero prequirúrgico, sólo contamos con ocho pacientes N+. Sin embargo consideramos que aunque la muestra es escasa los resultados obtenidos son muy significativos como para considerar un sesgo para el estudio, y que el aumento del tamaño muestral nos daría más veracidad a los resultados pero no serían diferentes. Al buscar en la literatura series muestrales de marcadores pronósticos en CCRcc la mayoría tienen tamaños muestrales pequeños de N+ y M+ al igual que en nuestro trabajo como en el trabajo con el factor de crecimiento placentario (P1GF) (230), la ACE2 (245), el trabajo de *Necip* (232) con la adenosina, catalasa y CAIX con 5 pacientes metastásicos, o el trabajo publicado en el año 2008 sobre la CAIX con 91 pacientes con CCRcc, de los cuales sólo 12 eran metastásicos (233).

En los pacientes ya conocidos metastásicos al diagnóstico deberíamos analizar las cifras de CAIX preoperatorias, ya que muchos de los pacientes metastásicos no se van a beneficiar de un tratamiento quirúrgico, sobre todo cuando el pronóstico es más desfavorable. En el estudio *CARMENA*, un ensayo clínico aleatorizado de fase III de no inferioridad que investigaba la NCR seguida de sunitinib versus sunitinib solo, mostró que sunitinib solo no era inferior al tratamiento combinado en términos de supervivencia global (192). El ensayo incluyó a 450 pacientes con CCRcc metastásico de riesgo bajo e intermedio según los criterios del MSKCC que se asignaron aleatoriamente a uno u otro grupo. En pacientes con PS pobre, tumor primario pequeño y alto volumen metastásico y/o tumor sarcomatoide, no se recomienda la NCR (193). Se podría valorar la inclusión de la CAIX preoperatoria en estos pacientes metastásicos al igual que están incluidas las otras variables para discernir entre realizar o no una NCR.

Una de las limitaciones del estudio, es que solamente están incluidos nuestros pacientes con CCR metastásico sometidos a cirugía renal citoreductora. Los pacientes metastásicos en los que no se ha considerado una nefrectomía posiblemente presenten cifras

similares de CAIX, o en todo caso más elevadas si asumimos un posible factor pronóstico desfavorable. La inclusión de todos estos pacientes que no se les ha realizado NCR y analizar únicamente la serie de los metastásicos nos daría pie a realizar una estimación de progresión y de éxitus más veraz según las cifras de CAIX y poder incluir el valor de la CAIX en las escalas estimadoras de riesgo, criterios de Heng o IMDC (51). Esto era una de las hipótesis secundarias que nos planteábamos al inicio, pero las limitaciones que tuvimos con la pérdida de muestras no nos ha permitido completarlo.

Todos nuestros pacientes metastásicos sometidos a cirugía citoreductora han sido valorados en el comité de tumores urológicos de nuestro hospital, considerando que la nefrectomía va a mejorar el pronóstico de dichos pacientes, ya sea por control local de los síntomas (hematuria, dolor, afectación de órganos vecinos) o por la necesidad de disminuir la carga tumoral antes de plantear el inicio de tratamientos sistémicos (inmunoterapia, antiangiogénicos, etc.). Sería interesante como futura línea de investigación analizar la CAIX en los pacientes con CCR metastásico no candidatos a nefrectomía, y determinar a lo largo del tratamiento sistémico si existe una disminución en los valores séricos de CAIX, y si ésta se puede relacionar con la respuesta al tratamiento (reducción de las metástasis en las pruebas de imagen). Esto permitiría un seguimiento más continuado de la evolución del paciente en comparación con el uso de pruebas de imagen. En la actualidad se utiliza el TAC como respuesta a los distintos tratamientos y valoración de la remisión/recidiva tumoral. Sería necesario realizar un estudio previo, con determinaciones séricas de CAIX a los pacientes antes de iniciar el tratamiento planteado, y de manera periódica durante el seguimiento.

Un estudio previo descartó la utilidad de la CAIX como monitorización de respuesta al tratamiento con TKI como sorafenib y sunitinib (226). En este estudio, los autores analizan la expresión de CAIX en el tejido tumoral recogido durante la nefrectomía. Hubo heterogeneidad en la respuesta a sunitinib o sorafenib según la CAIX, aunque parece que sí que podría tener algún beneficio como monitorización de tratamiento con sorafenib. En otro estudio de los mismo autores, no encuentran correlación entre la expresión de la CAIX y la respuesta a la CAIX o IL-2, llegando a la conclusión de que no tiene valor pronóstico en la

monitorización de tratamientos (246). Otro estudio dirigido específicamente a evaluar la respuesta a Sorafenib con múltiples marcadores séricos, tampoco encontró utilidad en el uso de CAIX (247), sin embargo, en este estudio los autores sugieren que los valores elevados de CAIX en suero se pueden asociar con un peor pronóstico. No sabemos cómo hubieran sido los resultados en estos pacientes si en vez de analizar únicamente la expresión tisular, se hubiera utilizado también el valor sérico.

Un estudio muy interesante realizado por el grupo de *Gigante y col* (248) en 70 pacientes con CCRcc metastásicos monitorizaron la respuesta a tratamiento según los niveles de CAIX. Todos los pacientes recibieron una terapia dirigida (grupo A diseñado como grupo experimental: combinación de temsirolimus y bevacizumab; grupo B: sunitinib; grupo C: interferón-alfa y bevacizumab). Los niveles séricos de CAIX fueron más bajos en el grupo de respuesta ($64,7 \pm 104,7$ pg / ml) que en el grupo sin respuesta ($108,2 \pm 203,8$ pg / ml), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,366$). Para el grupo de pacientes tratados con temsirolimus y bevacizumab, la curva de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que los niveles altos de CAIX en suero se asociaron significativamente con una supervivencia global más corta ($p=0,0006$). Concluyeron que los niveles séricos de CAIX pueden ser de interés clínico para predecir el resultado de los pacientes bajo terapia dirigida para el CCRcc metastásico, de modo que se podría utilizar para seleccionar los pacientes para ensayos clínicos.

Es posible que la mayor o menor expresión en suero de CAIX se pueda correlacionar con mejor respuesta a un determinado grupo de fármacos (antiangiogénicos, inmunosupresores, inmunomoduladores). Esta sería otra línea de investigación prometedora, ya que permitiría individualizar el tratamiento para cada paciente con CCRcc en dependencia de la CAIX, aunque en la actualidad no se conocen estudios recientes que evalúen la respuesta a nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab o avelumab en función de la CAIX (103).

Los pacientes metastásicos tras la cirugía presentan una disminución de aproximadamente el 50% del valor preoperatorio, pero este valor es muy superior a las cifras preoperatorias más altas en casos de tumores no metastásicos, probablemente las metástasis no tratadas el primer día postoperatorio justificarían la persistencia de la CAIX elevada. En nuestro estudio no hemos recogido la carga tumoral metastásica de nuestros pacientes, sino

simplemente si presentaban o no metástasis en el momento del diagnóstico y de la cirugía renal.

Esta teoría de que a mayor carga tumoral mayor expresión de CAIX, no explica completamente las diferencias tan notables entre tumores localizados y metastásicos, ya que pacientes con tumores localizados de mayor tamaño deberían de tener cifras similares a la cifra de CAIX asumible al riñón en los pacientes metastásicos antes de la nefrectomía.

Una de las explicaciones planteadas a esta elevación tan relevante, sería que la CAIX tuviera especial importancia en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad metastásica. Así, los tumores con mayor expresión de CAIX serían los que presentan mayor capacidad metastásica y mantienen la misma expresión aumentada en las células tumorales metastásicas. *Czarnecka y col* (249) realizaron un estudio para ver la relación de la carga tumoral con la respuesta a sunitinib, la carga tumoral la definieron como la cantidad total de tumor (células / masa) distribuida en el cuerpo del paciente, incluida la médula ósea. En los criterios RECIST se considera la suma de los diámetros más largos de todas las lesiones medibles con pruebas de imagen (250), estos criterios se definieron en el año 2000 y fueron posteriormente modificados en el año 2009 con la introducción del PET-TAC y la RMN como pruebas de imagen. En el estudio de *Czarnecka y col* (249) divide las metástasis en grupos: 1 abdominal, que incluye: ganglios linfáticos a nivel abdominal, hígado, glándulas suprarrenales, recidiva local, páncreas, riñón contralateral, bazo, peritoneo y tejido adiposo visceral; 2 torácico, que incluye: pulmones, pleura y ganglios linfáticos torácicos; 3 metástasis cerebrales y 4 óseas. El músculo, la pared abdominal, el tejido subcutáneo, los ganglios linfáticos pélvicos y la glándula tiroides los clasificaron como "otras" metástasis. Sería interesante como realizó el grupo de *Czarnecka* dividir a los pacientes según estos grupos y ver si tiene relación con la CAIX, e igualmente medir la carga tumoral según los criterios RECIST y ver si a mayor carga tumoral mayor expresión de CAIX o cuál es el factor fundamental relacionado con esta elevación.

Al igual que con las variables previamente descritas: T, N, M y estadio tumoral, también se observan diferencias estadísticamente significativas entre la expresión cuantitativa de CAIX en suero prequirúrgico y el Fuhrman.

El grado nuclear de Fuhrman es el sistema de clasificación más ampliamente aceptado y es un factor pronóstico independiente (1). La clasificación de los tumores renales en función de su grado de diferenciación fue descrita por primera vez en 1932 por *Hand y Broders* (28). Esta clasificación incluía 4 tipos de grado nuclear en función del porcentaje de células diferenciadas presentes en el tumor. A lo largo de los años se propusieron diversas clasificaciones, hasta que en 1982 *Fuhrman y col* (29) redefinieron la clasificación de los tumores renales en 4 grupos, en función del tamaño y la forma del núcleo, así como de la presencia o no de nucleolo. Desde entonces la clasificación de Fuhrman se ha empleado tanto en la práctica clínica diaria como en la mayoría de los estudios de supervivencia, y aún está recomendada en las guías como factor pronóstico (1).

En los 168 casos de CCRcc la distribución del grado nuclear de Fuhrman fue la siguiente: Grado 1 se diagnosticaron 21 casos (12,5%); Grado 2, 59 casos (35,1%); Grado 3 fueron 37 casos (22%) y Grado 4 se diagnosticaron 11 casos (6,5%). No estaba descrito el Fuhrman en 40 casos (23,8%). Cuando realizamos la distribución del Fuhrman por estadios observamos que a mayor estadio, mayor grado de Fuhrman, y analizando los valores de CAIX en suero en función del grado de Fuhrman, a mayor grado mayores valores de CAIX en suero. Cuando se realizó el análisis del Fuhrman por grupos al tener más de 2 categorías se obtuvo que hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de CAIX en suero prequirúrgico entre los Fuhrman 1 y 3 y Fuhrman 2 y 3, sin embargo esta significación no se cumple entre las otras categorías. Parece que es el Fuhrman 3 el determinante a partir del cuál varían los niveles de CAIX, sin embargo no se cumple con las relaciones del Fuhrman 4 con el resto, probablemente por el pequeño tamaño muestral (sólo contamos con 6 pacientes con muestra de suero y Fuhrman 4).

Al igual que con la CAIX en tejido tumoral, el análisis de la pieza tumoral precisa cirugía y/o biopsia para establecer el grado de Fuhrman como factor pronóstico independiente, no pudiendo establecerse el pronóstico hasta una vez realizado el intervencionismo. Observando esta asociación entre el Fuhrman y la CAIX en suero, nos

podría ofrecer la facilidad de establecer un pronóstico de enfermedad antes de la realización de nefrectomía / biopsia sólo con la determinación de CAIX sérica pudiendo orientar mejor el manejo clínico de la enfermedad.

En un estudio reciente de la universidad de Selcuk, Turquía (251) estudiaron la RING-box protein 1 (RBX-1) como factor pronóstico de CCRcc, la RBX-1 tiene un papel importante en la regulación fisiológica de las funciones celulares así como en el desarrollo del cáncer, se ha visto que está sobreexpresada en algunos cánceres como en el pulmón, hígado, colon, estómago y ovario, además parece ser un componente básico del complejo supresor de tumores VHL (251). En este estudio agrupan el grado de Fuhrman en 1 y 2 y por otro lado 3 y 4, observando que la RBX-1 está sobreexpresada en los grupos mayores de Fuhrman (3 y 4). Sería interesante estudiar si la determinación conjunta de ambas moléculas (CAIX y RBX-1) varía en función de los diferentes grados de Fuhrman. Otros estudios como el de *Cechova y col* (230) también valoraron la asociación de factores pronósticos (en su caso el P1GF) con el Fuhrman, sin establecer relaciones estadísticamente significativas, ni tampoco se establecieron con la CAIX en suero en el estudio de *Papworth y col* (244).

Analizando la presencia de necrosis en la pieza tumoral en la serie de CCRcc, en 46 casos nos describen la ausencia de necrosis y en 60 casos sí que estaba presente, nos encontramos con el impedimento de que en 62 casos no estaba referenciado en el estudio anatómo-patológico la presencia o ausencia de necrosis. En el momento del estudio no contábamos con un uropatólogo especializado en tumores genitourinarios por lo que los estudios eran realizados por diversos patólogos, por lo tanto no había uniformidad a la hora de la descripción de las piezas, motivo de las diferencias obtenidas; si bien suponemos que la ausencia de mención equivale a la ausencia de necrosis, pero estos pacientes no se han cuantificado a la hora del estudio estadístico. De igual manera el estudio descriptivo se realizó sólo con los casos referenciados, observando que los estadios más agresivos: III y IV predominaba la presencia de necrosis frente a los estadios menos agresivos: I y II. Por lo tanto en nuestro estudio a mayor estadio tumoral mayor es la presencia de necrosis como está descrito en la literatura, considerando la presencia de necrosis, un importante factor predictor

negativo de supervivencia, que se ha asociado a un mayor tamaño tumoral, una mayor afectación ganglionar y a la presencia de metástasis, así como a un peor PS (7).

Cuando analizamos la asociación entre la presencia/ausencia de necrosis en función de la CAIX en tejido tumoral no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, mismos resultados que lo obtenido previamente en la serie estudiada por nuestro grupo (27). Sin embargo los resultados cambian al relacionar la necrosis con la CAIX en suero prequirúrgico, observamos que los pacientes que tenían presencia de necrosis en la pieza de tumor renal tenían valores cuantitativos de CAIX más altos. Podríamos suponer que la ausencia de diferenciación estadística en el tejido tumoral es porque al necrosarse el tejido no hay presencia de oxígeno, aunque la CAIX se expresa ante una situación de hipoxia, estimulando la angiogénesis, cuando el tejido ya está en un estado de necrosis, el estado es tan avanzado y la posibilidad de recuperación del tejido necrótico es nula por lo que no se expresa CAIX. Sin embargo sí que encontramos diferencias con la CAIX sérica, por lo que suponemos que sí que podría estar relacionado con la velocidad de crecimiento tumoral y diseminación metastásica (crecimiento muy rápido, típico de las necrosis).

Los nomogramas predictivos para CCR localizado, tanto la clasificación SSIGN (40), como la del grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (42) incluyen la necrosis dentro de sus modelos pronósticos como variable predictiva de mal pronóstico para CCR localizado para el cálculo de los grupos de riesgo. Sin embargo hay discrepancia a la hora de establecer la necrosis como factor pronóstico independiente para CCR.

En un estudio de la universidad de Glasgow sobre necrosis y CCR (252) observan que la simple determinación ausencia / presencia de necrosis no es un marcador pronóstico independiente de SCE, sin embargo cuando realizan una evaluación cuantitativa de la necrosis tumoral obtienen que aquellos pacientes con más del 25% de necrosis en la pieza quirúrgica tienen peor SCE. De la misma manera esto se equipara con los resultados obtenidos en nuestro grupo, los pacientes con presencia de necrosis tienen mayores valores de CAIX en suero prequirúrgico. Una posible línea de continuación de nuestro estudio sería el estudiar si al igual que en el grupo de *Oayyum* estos pacientes con más del 25% de necrosis que en su serie tienen peor SCE, tienen peor SCE en nuestra serie y si estos se correlacionan con valores más elevados de CAIX en suero prequirúrgico.

La escala ECOG (escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*) tiene en cuenta el estado sintomático del paciente y la calidad de vida. Tienen mejor pronóstico los pacientes asintomáticos (ECOG 0-1) respecto a los pacientes sintomáticos (ECOG ≥ 1) en el momento del diagnóstico. Con ECOG mayor a 0 existe un riesgo relativo de fallecimiento de 3,66 (8). Al clasificar a los pacientes según el ECOG al diagnóstico, el 53,1% presentaba algún síntoma en el momento del diagnóstico (ECOG > 1). No hubo ningún paciente con ECOG 4 ni 5. Si observamos la distribución del ECOG por los estadios TNM, observamos en nuestro estudio que a mayor estadio TNM, menor es la posibilidad de que el paciente presente un ECOG 0. Los datos segregados del CCRcc no difieren de los datos agrupados del conjunto de CCR, el 41,1% presentaba ECOG 0, el 49,4% se presentaba con ECOG 1, un 7,7% tenía ECOG 2 al momento del diagnóstico y sólo tres casos presentaron ECOG 3 (1,8%). No se presentó ningún paciente con ECOG 4 o 5. Al analizar el ECOG en función del TNM observamos que a mayor estadio mayor es la posibilidad de presentar ECOG 2 o 3 al momento del diagnóstico.

En nuestro grupo la expresión de CAIX en tejido tumoral no se relacionaba con el ECOG, sin embargo sí que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la expresión cuantitativa de CAIX en suero en función del ECOG, pacientes con peor ECOG tenían valores más altos de CAIX en suero. Al realizar el análisis individualizado del ECOG vemos que entre ECOG bajo no se obtiene esta significación pero sí con el ECOG 2. El no disponer de pacientes con mayor ECOG que el 2 hace que estos hallazgos que hemos obtenido no sean muy relevantes, además de que en el ECOG pueden interferir otros factores que empeoren el estado general del paciente y no solo la propia agresividad de su tumor.

No se han encontrados estudios en la literatura revisada que establezcan asociación entre ambas variables, el ECOG se considera factor pronóstico independiente de SCE y SG, sin embargo no se ha relacionado este en función de la CAIX, el estudio de *Phuoc y col*, (237) en un análisis multivariante lo considera según la expresión tisular de CAIX pero no está descrito en función de la CAIX en suero. Se deberían realizar estudios conjuntos que incluyeran la CAIX en suero y en tejido tumoral, ver su asociación con el ECOG y ver si tiene alguna relación con la SCE y SG.

Dados los resultados que hemos ido obteniendo a lo largo del estudio parece que pacientes con valores más altos de CAIX en suero tienen CCR más agresivos en lo que se refiere a estadio, tamaño, N, M, necrosis, etc. Todos ellos factores de mal pronóstico. Muchas veces la opción de indicar o no tratamientos adyuvantes al CCR depende del PS, según la escala ECOG, viendo que valores más altos de CAIX en suero están relacionados con valores de ECOG más altos, cabría la posibilidad de incluir la CAIX en suero como factor predictor de buena o mala tolerancia al tratamiento.

Tras ver qué variables eran estadísticamente significativas en el estudio inferencial univariante con la CAIX en suero prequirúrgico se realizó el estudio multivariante con todas ellas para ver cómo contribuía cada variable al valor de la CAIX, los resultados no fueron concluyentes excepto para la M, se observó que la presencia de metástasis tenía tanto peso en cuanto a la diferencia cuantitativa de CAIX en suero que podría estar condicionando la influencia del resto de las variables.

Una vez analizada la CAIX en suero prequirúrgico y las diferentes variables estudiadas nos dispusimos a analizar la CAIX en suero postquirúrgico, con la hipótesis de que al extirpar el riñón y la masa tumoral deberían disminuir los valores de CAIX en suero, así como mantenerse elevada en aquellos metastásicos que persiste tejido tumoral.

Esta hipótesis se cumple en el tamaño tumoral, tanto el tamaño en cm, como en la T, y en el tamaño agrupado mayor o menor de 10 cm, de modo que a mayor tamaño mayores son los valores de CAIX en suero postquirúrgico. Esta asociación no se cumplía en el suero prequirúrgico con el tamaño mayor o menor de 10 cm, no cumplía criterios de significación estadística ($p=0,06$) pero sí de significación clínica, probablemente esta falta de significación es por mínimas variaciones en la medición del tamaño de la pieza, ya que llama la atención que esta asociación sí que es significativa para la CAIX en tejido tumoral y la CAIX en suero postquirúrgico, por lo que también debería cumplirse en la CAIX en suero prequirúrgico.

El resto de variables analizadas se cumple lo previsto, pacientes con características tumorales más agresivas: N+M+ Fuhrman elevado, ECOG elevado, estadio tumoral avanzado, presencia de necrosis, tienen valores de CAIX en suero postquirúrgico mayores. En todos los pacientes la disminución de los valores de CAIX tras la cirugía fue de

aproximadamente dos tercios de los valores iniciales, sin embargo en aquellos pacientes que a priori se consideran de peor pronóstico mantienen valores de CAIX en suero postquirúrgico a las 24 horas de la cirugía más elevados que aquellos de mejor pronóstico.

Llama la atención el valor de la CAIX en suero postquirúrgico y su asociación con los pacientes que fallecen por CCRcc. De los 168 pacientes 47 fallecieron (28%), y de los que fallecieron, el motivo de la muerte fue su CCR en el 66% de los casos. Cuando analizamos el fallecimiento por CCR y la CAIX vemos que no obtenemos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de CAIX en tejido tumoral y tejido sano, sin embargo sí que obtenemos significación estadística entre el valor de CAIX en suero postquirúrgico y el fallecimiento por CCRcc, estos pacientes que a las 24 horas de la nefrectomía tienen un valor de CAIX elevado fallecen más que aquellos que su valor de CAIX ha disminuido. El hecho de que se relacione con el suero post nos aporta mucha información, parece que los valores de CAIX en suero son proporcionales a la carga tumoral, a más tumor más CAIX, al igual que ocurre con otros marcadores séricos de otros tumores genitourinarios como hemos comentado previamente. No parece relacionarse con el nivel de agresividad del tumor, al contrario que lo que ocurre con la CAIX en tejido tumoral que a más agresividad se expresa menos, en este caso la CAIX es indicadora de persistencia de tejido tumoral.

De estas conclusiones se podrían obtener aplicaciones en la práctica clínica diaria. Actualmente en los pacientes con enfermedad localmente avanzada se indica la nefrectomía radical con linfadenectomía (en el caso de adenopatías constatadas en las pruebas de imagen) y aunque hay varios estudios en marcha sobre el tratamiento adyuvante con TKI tras la cirugía, actualmente no está considerado en las guías de recomendación de la EAU, de la AUA ni de la NCCN si no se ha considerado el paciente metastásico. Los resultados de estos estudios se han realizado en pacientes con NCR y metastasectomía posterior empleando sorafenib (253), y pazopanib (254) observando en ambos estudios que no hay mejoría en cuanto a la SCE comparando los tratamientos con la observación, y sí que hay un aumento de efectos secundarios en los grupos que se les dio tratamiento con TKI. El tratamiento actual estandarizado en estos casos sería esperar a que los pacientes desarrollaran recidivas y si estas no son quirúrgicas la realización de un tratamiento adyuvante.

La posibilidad de monitorizar a estos pacientes según la CAIX y teniendo en cuenta que estos pacientes que se mantiene elevada tienen una relación directamente proporcional con el fallecimiento podría ser utilizada para anticiparnos a la indicación del tratamiento sistémico si los niveles se mantienen elevados ya que la persistencia de niveles elevados es indicativo de tejido tumoral persistente y por lo tanto está directamente relacionado con el fallecimiento del paciente.

Para ellos hemos realizado las curvas ROC para establecer puntos de corte a partir de los cuales hay más probabilidad de progresión y de fallecimiento por CCRcc. Observando la tabla de valores obtenidos a partir de los casos de pacientes con muestra de suero postquirúrgico establecimos el punto de 91,70 pg/mL de CAIX en suero postquirúrgico con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 84% para el fallecimiento por CCRcc y el punto de 59,30 pg/mL con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 70% para la progresión.

Una aplicación práctica de estos puntos de corte sería ver si en estos pacientes que tras la realización de NCR + metastasectomía no supera el punto de corte para la progresión (59,30 pg/mL), la indicación directa del tratamiento adyuvante con los TKI estudiados (253,254) sorafenib y pazopanib antes de que se hagan metastásicos, en los estudios vigentes aunque mejora ligeramente la SCE no hay datos de significación estadística, probablemente porque las indicaciones de los estudios previos se incluían a todos los pacientes con NCR + metastasectomía. Si entre estos pacientes seleccionamos sólo los de baja carga tumoral según la CAIX (CAIX de menos de 59,30 pg/mL en suero postquirúrgico) se podrían beneficiar de un aumento en su SCE.

Por otro lado considerando el punto de corte del éxitus por CCRcc de 91,70 pg/mL de CAIX en suero postquirúrgico podría emplearse para la indicación de tratamiento directo con terapia combinada con inmunomoduladores sin esperar a que sean metastásicos en las pruebas de imagen. Tras la cirugía de nefrectomía según las guías clínicas de la AEU con un nivel de evidencia 4 (1), se recomienda la realización de un TAC abdominopélvico a los 3 meses en los pacientes de alto riesgo según los criterios del IMDC (51), y a los 6 meses en los pacientes de riesgo intermedio y bajo; y tras los hallazgos en estas pruebas de imagen se indicaría el tratamiento con inmunomoduladores en el caso de que sean metastásicos.

La utilización del punto de corte de la CAIX en suero postquirúrgico nos permitiría la indicación del tratamiento si supera estos valores antes de que se evidencie que el paciente es metastásico en las pruebas de imagen. En un estudio de *Cechova y col* (230) parecido al nuestro estudian el valor del factor de crecimiento placentario (PIGF) como biomarcador de CCRcc en suero antes de la nefrectomía y a los 3 meses de esta. El factor de crecimiento placentario (PIGF), pertenece a la familia de los factores de crecimiento del endotelio, que está considerado el mecanismo más importante de angiogénesis y crecimiento de las células endoteliales (230). En personas sanas, los niveles en suero de PIGF son generalmente bajos, pero aumentan en condiciones patológicas como la isquemia, inflamación o crecimiento tumoral. La sobreexpresión de PIGF ha sido descrita en varios tipos de carcinomas (230). Además, el PIGF se ha identificado como potencial biomarcador pronóstico de progresión tumoral, y su alta expresión se correlaciona con estadios tumorales más avanzados, hipervascularización, presencia de metástasis, y menor supervivencia de los pacientes (230). En su estudio realizan curvas ROC y establecen el punto de corte de 11.41 pg/mL para el riesgo de recidiva, la SCE a los 3 años en pacientes con concentraciones séricas de PIGF a los 3 meses por debajo del punto de corte (<11.41 pg/mL) fue del 93% comparada con el 61% en pacientes con concentraciones séricas por encima de dicho punto de corte con diferencias estadísticamente significativas (230).

Al igual que ha hecho el grupo de *Cechova y col* (230) con el PIGF nos faltaría por realizar los estudios de supervivencia teniendo en cuenta estos puntos de corte que hemos establecido. Ver si hay diferencias estadísticamente significativas en SLE en los grupos según tengan CAIX en suero postquirúrgico mayor o menor del punto establecido para la progresión 59,30 pg/mL; y ver si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SCE en los grupos según tengan CAIX en suero postquirúrgico mayor o menor del punto establecido para el éxito por CCRcc 91,70 pg/mL. Esta parte del estudio nos quedaría pendiente de realizar para trabajos posteriores de nuestro grupo. La obtención de resultados significativos da siempre pie a nuevas hipótesis y nuevos análisis, lo que potencia aún más en nuestro caso el valor de CAIX como marcador de CCRcc.

También sería interesante incluir los valores de CAIX en suero postquirúrgico en los nomogramas pronósticos utilizados en la práctica clínica diaria para pacientes metastásicos a la hora de aplicar uno u otro tratamiento. El descubrimiento de los inhibidores de puntos de

control inmunitario ha revolucionado recientemente el manejo del CCR metastásico. Son fármacos que bloquean ciertas proteínas que inhiben la respuesta del sistema inmunitario frente al cáncer. Estas proteínas reducen la actividad de los linfocitos T y pueden evitar que estas células destruyan las células cancerosas. Cuando se reduce la actividad de las proteínas inhibitorias, los inhibidores de puntos de control inmunitario aumentan la respuesta inmunitaria frente al cáncer. Las proteínas de puntos de control a las que se dirige este tipo de fármacos son la proteína de muerte programada 1 (PD-1), PD-L1 y el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) (217). La selección del fármaco, fundamentalmente está basada en la clasificación del paciente en distintos grupos de riesgo, según los criterios de Motzer modificados (o criterios de Heng) que también reciben el nombre de IMDC (51) que tienen en cuenta: un Karnofsky PS <80%, Intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento inferior a un año, hemoglobina inferior a los límites de la normalidad, calcio corregido mayor al límite superior, neutrófilos elevados y plaquetas elevadas. Según esto se clasifican a los pacientes en riesgo favorable, intermedio y alto, y se ofrecerían diferentes combinaciones de inmunomoduladores según el riesgo.

Estas variables incluidas en el IMDC aunque están directamente relacionadas con el tumor también dependen mucho del PS previo del paciente. Un CCR metastásico en un varón sano de 50 años no es lo mismo que en uno de 80 años pluripatológico, y las variables podrían estar falseadas según sus comorbilidades previas. La inclusión de la CAIX postquirúrgica en estos nomogramas y su utilidad para la clasificación de pacientes metastásicos según el riesgo, nos ayudaría a elegir de forma más acertada el tratamiento sistémico de los pacientes; un varón joven de 50 años sin comorbilidades previas y buen PS aunque según el IMDC fuera de riesgo bajo si los valores de CAIX postquirúrgica se mantienen muy elevados podría ser indicativo de alto riesgo y ser candidato a tratamientos más agresivos.

Ninguno de los scores pronósticos establecidos para la estimación de la evolución de los pacientes en la práctica clínica (UISS, SSIGN, MSKCC e IMDC) integra en sus ítems marcadores séricos ni tisulares para determinar el cálculo de los grupos de riesgo. Recientemente ha aparecido una publicación realizada por *M. Kohli y col* que añade la Progastrina circulante (hPG₈₀) al score IMDC (231). La progastrina es el precursor de la gastrina, es sintetizada por las células G del antro y procesada en gastrina (231). La

progastrina es apenas detectable en la sangre de sujetos sanos, sin embargo, en tumores colorrectales y en otros tipos de tumores, se observaron niveles elevados de hPG80 (denominada así cuando la progastrina se libera de las células tumorales y se detecta en la sangre) (231). Además del hecho de que GAST (gen precursor de la progastrina) es un objetivo directo de la vía β -catenina / Tcf4, activada en muchos cánceres (incluido el CCR), una gran cantidad de literatura apoya el papel funcional de hPG80 en la tumorigénesis (231). Los autores refieren una diferencia en cuanto a la supervivencia global en el grupo de riesgo intermedio del IMDC, en dependencia de los valores de progastrina circulante, con un punto de corte de 4,5 pM. (231). Añadiendo la progastrina a las 6 variables del modelo de riesgo de IMDC (51), demuestran diferencias significativas en SG entre los nuevamente definidos bajo, intermedio y alto riesgo. Cuando los pacientes con riesgo intermedio en el IMDC fueron así mismo divididos en dos grupos según sus niveles de hPG80, se observó una supervivencia global más aumentada en el subgrupo con niveles bajos de hPG₈₀ (<4.5 pM), concluyendo que la Progastrina hPG₈₀ podría ser utilizada como factor pronóstico de supervivencia en el CCR metastásico, sola o asociada al IMDC score (231).

Aunque sería muy interesante ver qué resultados obtendríamos, en nuestro caso al tener sólo 9 pacientes con CCR metastásico, la inclusión de la CAIX en las escalas pronósticas no es valorable, deberíamos diseñar un nuevo estudio incluyendo todos los pacientes diagnosticados con CCRcc metastásico, sin importar si se ha realizado o no NCR previa. En el estudio de *M. Kohli y col* (231) no diferencian los pacientes en función del subtipo histológico. En nuestro caso al ser la CAIX una molécula directamente relacionada con el desarrollo del CCRcc nos limitaríamos exclusivamente a este subtipo para evitar así posibles sesgos.

Otro grupo que ha intentado incluir marcadores séricos en los nomogramas predictivos ha sido el de *SH Sim y col* (255), en su caso estudian la osteopontina, la PCR y la CAIX, llegando a la conclusión que los tres biomarcadores aumentan el valor predictivo del nomograma preoperatorio de *Karakiewicz y col* (43), además la osteopontina aumenta el valor predictivo en el nomograma postoperatorio SSIGN (40) en cuanto a SG pero no en SCE, el resto de moléculas (CAIX y PCR) no aportan diferencias estadísticamente significativas en el nomograma SSIGN (255).

En este último año han surgido diversas publicaciones que presentan distintos marcadores prometedores en cuanto a su posible utilización como valor pronóstico (256). Además de la Progastrina (231) ya comentada previamente y del PIGF (230), se han publicado datos de la enzima convertora de angiotensina 2 (245), adenosina deaminasa (232), catalasa (232) CAIX y CD147 (229), etc.

La enzima convertora de Angiotensina 2 (ACE2) (245) forma parte del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. La evidencia científica demuestra un papel significativo de la ACE2 en la angiogénesis tumoral, y su progresión en muchos tumores, como tiroides, mama, y adenocarcinoma pulmonar (245). La ACE2 también se ha postulado como biomarcador de muchas enfermedades, como carcinoma de células escamosas / adenoescamosas, carcinoma endometrial, e hipertensión, sin embargo, muy pocos estudios han especificado la función de la ACE2 en la infiltración inmune y su papel en el pronóstico del CCR (245). En este estudio detectan la expresión del RNAm y de la proteína de ACE2 en CCR obteniendo que la expresión de ACE2 RNAm estaba muy disminuida en el CCR en comparación con tejido renal normal. Los niveles aumentados de ACE2 se relacionaron como mejor pronóstico en los tumores en estadios II a IV en pacientes con CCR, pero no se asociaron a un mejor pronóstico en pacientes en estadio I (245). Estos datos demuestran que la expresión de ACE2 puede influir en el pronóstico de pacientes con CCR en estadios avanzados (245).

En el estudio realizado por el grupo de *M. Kohli y col* (231). Los autores analizan el valor pronóstico de la concentración plasmática de hPG80 en 143 pacientes con CCRcc metastásico, considerando que niveles más elevados de progastrina circulante están asociados con peor pronóstico (231).

Por otra parte el grupo de *Cechova y col* (230) estudió el valor pronóstico del factor de crecimiento placentario (PIGF). La concentración de PIGF en suero en pacientes con CCRcc fue significativamente más alta comparada con controles sanos, también evidenciaron una diferencia significativa en la concentración sérica de PIGF entre los subgrupos de CCRcc localizado y metastásico. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones del grupo con recurrencia local y los otros dos subgrupos (230).

De modo que la ACE2 se comportaría de forma inversamente proporcional a como ocurre con la CAIX en suero, y el PIGF y la progastrina de forma directamente proporcional a la CAIX; por lo que en pacientes que detectáramos una CAIX alta en suero, PIGF elevada y progastrina elevada con una ACE2 disminuida podría estimarse un pronóstico desfavorable.

En el ser humano pocos son los marcadores que por sí solos tienen una especificidad y sensibilidad elevada y se consideran factores pronósticos independientes. La variabilidad genética de cada persona, los factores exógenos, la influencia del sistema inmune y el microbioma de cada uno hace que los tumores tengan un desarrollo y comportamiento independiente de unas personas a otras, además los múltiples tratamientos oncológicos que reciben los pacientes hacen que muchas veces los tumores muten para poder continuar replicándose y sobreviviendo. Esto hace muy complicado el panorama del tratamiento de los pacientes oncológicos, así como el diagnóstico y seguimiento. En los últimos años la tendencia es al desarrollo de marcadores genéticos basados en el DNA de cada persona que nos estiman el riesgo oncológico individual de cada uno; estos marcadores no están basados en único gen, sino en series de muchos de ellos aumentando así la sensibilidad de la prueba dada la variabilidad oncológica de cada persona.

Al igual que los marcadores genéticos, se ha visto que la combinación de varios marcadores séricos podría aumentar el valor predictivo de estos. Todos los marcadores previamente descritos: ACE2, PIGF, progastrina, y nuestro marcador CAIX se basan en estudios experimentales unicéntricos, con tamaños muestrales muy pequeños y sin validación externa. La diversidad oncológica de cada tumor hace que muchas veces los resultados no sean concluyentes y se abandonen los estudios y el interés por estos. La combinación de todos ellos en estudios multivariantes, además de aumentar la significancia estadística de cada uno de ellos individualmente también aumentaría la potencia de todos ellos en conjunto pudiendo ser más precisos en cuanto al valor pronóstico aportado por los marcadores. Además, en el caso de ser significativos se podrían fabricar kits dirigidos a CCR para utilizar al diagnóstico y en el seguimiento que nos facilitara su uso y manejo para la práctica clínica diaria.

En 2016 el grupo de *Shijie Liu y col* (229), viendo la necesidad de obtención de marcadores diagnósticos y pronósticos y de seguimiento en CCR, dirige un estudio basado en dos marcadores de CCR: CAIX y CD147. Realizaron el estudio en pieza tumoral mediante

estudio inmunohistoquímico, así como en suero. Demostraron que la expresión tanto de CAIX como de CD147 era prevalente en una cohorte de pacientes con CCR mediante análisis inmunohistoquímico, con ambas moléculas, además el estudio en muestra de sangre de ambas moléculas en combinación, demostró una mejoría en la eficiencia de detección comparado con el estudio inmunohistoquímico, siendo esta una herramienta valiosa para mejorar la detección, el pronóstico y el tratamiento del cáncer en el CCRcc (229).

Otros ejemplos de autores que han investigado la combinación de marcadores son *Nguyen y col* (237), en su caso combinan la expresión de VEGF y CAIX en pacientes con CCRcc, realizaron un estudio inmunohistoquímico de la pieza tumoral estudiando la expresión de CAIX, de VEGF y de la coexpresión de CAIX-VEGF. En sus resultados llegan a la conclusión de que la expresión de CAIX y VEGF se correlaciona de forma inversamente proporcional, determina que la expresión de CAIX es independiente y que la coexpresión de CAIX-VEGF es factor predictor independiente de SCE y además ambos en combinación proporcionan información sobre el pronóstico de forma más precisa que de forma individual.

En el año 2018 se publicó un estudio de la Universidad de Florencia, Italia, de la mano de *Lucarini y col* (234) con un diseño muy parecido al nuestro. Investigaban la CAIX, la caspasa y la VEGF en 8 pacientes con CCRcc. Tomaron muestra de tejido renal para la inmunohistoquímica y muestra de sangre antes de la nefrectomía para realizar el ELISA. Además de esto también realizaron extracción de sangre de 8 individuos con tumores benignos y 8 controles sanos. El procesamiento de las muestras fue similar al nuestro, así como la media de edad de los pacientes. Al igual que nuestros resultados, obtuvieron una expresión de CAIX en el estudio inmunohistoquímico en todas las muestras de tejido renal tumoral y en ninguna de tejido sano, los valores de CAIX en suero fueron superiores en pacientes con CCRcc (93,48pg/mL), comparado con pacientes con tumores benignos (11,86pg/mL) y controles sanos (6,23pg/mL) (234). En su caso al contar con sólo 8 pacientes con CCRcc, no realizan otros análisis para ver la relación de la CAIX con el resto de variables.

Otro grupo que realizó un estudio parecido al nuestro fueron *Guorong Li y col*, del Hospital de Saint-Etienne, Francia (233). Estudiaron la CAIX en suero prequirúrgico de 91 pacientes con CCRcc, y 34 controles sanos, obtuvieron resultados similares a nosotros,

observando que hay relación entre los valores de CAIX y el tamaño tumoral, estadio, grado; y que los valores de CAIX son muy superiores en pacientes con CCRcc (91.65pg/mL), comparado con individuos sanos (14.59pg/mL), y los valores son muy superiores en aquellos metastásicos (216.68pg/mL).

Se realizaron los estudios de supervivencia de nuestra serie de 168 pacientes con CCRcc, sólo tuvimos tres pérdidas en el seguimiento por traslado de domicilio e imposibilidad de continuación de seguimiento.

La supervivencia global media a 5 años fue de 56,24 meses, la supervivencia libre de enfermedad de 47,63 meses y la supervivencia cáncer específica de 56,24 meses.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global según la expresión inmunohistoquímica de CAIX en tejido tumoral, aunque parece que aquellos pacientes con CAIX negativa decrece más rápidamente el tiempo hasta la muerte. Lo mismo ocurre con la SLE, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas el tiempo hasta la progresión parece menor en el grupo de CAIX negativa, lo que iría en consonancia con que estos son los de tumores de mayor tamaño (más de 10 centímetros). La SCE tampoco varía según la presencia o ausencia de CAIX en tejido tumoral aunque con una ligera tendencia a ser menor en el grupo de CAIX negativa.

Todas estas diferencias no han alcanzado la significación estadística. La baja proporción de pacientes con expresión negativa de CAIX en tejido tumoral ha podido suponer una pérdida de potencia estadística que justifique que estas diferencias no hayan resultado significativas. Similares resultados obtuvimos en la serie de nuestro grupo realizada en los años anteriores (27).

En el año 2003 *Bui y col.* (116) estudiaron de forma retrospectiva la expresión de CAIX en 321 pacientes con CCR avanzado, relacionando la baja expresión de CAIX con una peor supervivencia. Otros dos estudios similares, publicados en 2005 y 2007 también apoyaron estos resultados (117,118), sin embargo posteriormente parece que al igual que en nuestra serie, aunque se expresa menos la CAIX en pacientes con estadio tumoral avanzado

no influye en su pronóstico como en el estudio de la Clínica Mayo, publicado por *Leibovich y col* (119), con 933 pacientes con CCR (de los cuales 730 eran CCRcc), no encontró asociación estadística entre la expresión de CAIX y la supervivencia tras el ajuste del análisis multivariante con los factores pronósticos conocidos. En 2013 *Zhang y col.* (120) publicaron los resultados del seguimiento a cinco años de los mismos 730 pacientes con CCRcc de la Clínica Mayo del estudio de *Leibovich*. En esta ocasión, tampoco fueron capaces de relacionar la expresión baja de CAIX con un peor pronóstico, sugiriendo de nuevo que la CAIX no parecía ser un factor pronóstico independiente en el CCR.

Como referimos previamente en el trabajo realizado por nuestro grupo (27) observamos que existen varios estudios retrospectivos publicados que relacionan la expresión baja de CAIX o la negatividad de esta con peor SG (117), peor SCE (116,118,237) y peor SLE (257–259). En la serie publicada por *Zhang y col.* (120) en 2013 observa que la expresión baja de CAIX se asocia con peor SCE, sin embargo, estas diferencias estadísticas se diluyen en el análisis multivariable, tras el ajuste de otros factores pronósticos conocidos como el grado nuclear y la necrosis.

Un estudio que es bastante determinante en cuanto a supervivencia según el análisis de CAIX en tejido tumoral es el de *Büschek y col.* (260), ellos estudiaron retrospectivamente 1101 pacientes con CCRcc analizando la inmunotinción CAIX, para ello se utilizó en formato de micromatriz de tejido. La señal de tinción se consideró negativa, débil, moderada o fuerte. La alta expresión de CAIX se asoció con una mejor supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global; por lo que una alta expresión de CAIX en CCRcc parecía estar asociada con un mejor pronóstico (260).

La controversia entre las distintas publicaciones, así como las diferencias metodológicas, han puesto de manifiesto la necesidad de continuar realizando estudios, preferentemente prospectivos, que aporten luz a estos resultados (27).

La técnica empleada para la detección de CAIX en tejido tumoral es otro factor determinante que puede haber influido en los resultados. El análisis de expresión de CAIX fue cualitativo en lugar de un análisis cuantitativo. En el caso de haber obtenido resultados significativos, esto habría permitido simplificar la medición de la misma ya que, como se ha

mencionado previamente, hasta ahora las distintas publicaciones utilizan puntos de corte diferentes para determinar la expresión de CAIX como baja o alta (si bien el más utilizado es el 85%), o incluso no especifican el punto de corte. Además, este porcentaje es estimado de forma semicuantitativa por el patólogo, con el consiguiente margen de error que puede suponer y la variabilidad que puede producirse entre un patólogo y otro (27).

En los estudios de supervivencia obtenemos diferentes resultados a los del tejido tumoral en los análisis con la CAIX sérica. Al evaluar la supervivencia global existe una correlación lineal negativa entre la SG y los valores de CAIX en suero prequirúrgico, es decir, al aumentar los valores de CAIX en suero disminuye la SG de forma estadísticamente significativa. En los estudios de supervivencia observamos que a mayor valor de CAIX en suero prequirúrgico mayor riesgo de fallecimiento. Los mismos resultados los obtenemos con la SLE, mayores valores de CAIX en suero prequirúrgico se corresponden con mayor probabilidad de progresión y de fallecimiento por CCRcc (SCE).

Estos resultados estadísticamente significativos también se cumplen con la CAIX en suero postquirúrgico, a mayor valor de CAIX en suero mayor es la probabilidad de fallecimiento, de progresión de la enfermedad y de fallecimiento por CCRcc.

Con los resultados obtenidos se plantea la opción de agrupar los valores de CAIX, ver cuál es el valor de corte a partir del cual la supervivencia influye realmente. Observando los valores de CAIX obtenidos, se podría establecer una diferenciación en 3 grupos de riesgo con: valores normales (pero superiores a controles sanos) 200-330, hasta 1000, y mayores de 1000; y establecer así la probabilidad de SG, SLE y SCE a 5 años según cada rango de CAIX, pudiendo obtener así más conclusiones sobre el valor de real y práctico de estos resultados. Parece que pacientes con valores de CAIX en suero prequirúrgico superiores a 1000 son todos ellos metastásicos, por lo que estos hallazgos en una analítica prequirúrgica nos podría estimar la supervivencia de la persona.

Los diferentes estudios publicados en los últimos años sobre la CAIX en suero en CCRcc no difieren en los resultados en cuanto a la supervivencia. Parece claro que los niveles elevados de CAIX se relacionan directamente con peor SG, SLE y SCE, y por lo tanto peor pronóstico. Solamente el estudio de *Papworth y col* (244) nos da unos resultados no

significativos ($p=0,12$) en cuanto a SCE, pero en su caso la metodología empleada para el estudio de supervivencia es diferente.

En 2006 *Gilbert y col.* (124) publicaron por primera vez un estudio en el que se valoraba la expresión de CAIX en sangre periférica mediante RT-PCR (Transcripción inversa de la Reacción en Cadena de la Polimerasa), como marcador pronóstico en el CCR localizado. En este estudio la expresión sérica de CAIX se asociaba con peor SLE.

Guorong Li y col (233) estudiaron la CAIX sérica en pacientes con CCRcc, concluyendo que en un seguimiento a 12 meses los pacientes con niveles de CAIX más elevados tenían menor SLE ($p<0,001$).

En el estudio de *S.H. Sim y col* (255) en 216 pacientes con CCRcc sobre la CAIX, osteopontina y la PCR llegan a la conclusión que los tres biomarcadores son factores pronósticos independientes para la SG, SLE y SCE, sin embargo en el estudio multivariante sólo la CAIX y la PCR se consideran factores pronósticos independientes. En el año 2012 *Mark Gigante y col* (248) describieron el valor predictivo y pronóstico de la CAIX en suero de 70 pacientes con CCRcc metastásicos tratados con terapia dirigida. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que los niveles altos de CAIX en suero se asociaron significativamente con una supervivencia global más corta ($p=0,013$).

En otros estudios realizados actualmente sobre marcadores séricos para CCR previamente comentados también analizan la supervivencia.

En el estudio de la progastrina (231) en pacientes con CCR metastásico detectaron que altos niveles de hPG80 >4.5 pM tuvieron una SG significativamente menor que en pacientes con niveles bajos <4.5 pM, por lo que sugieren que la Progastrina hPG80 podría ser utilizada como factor pronóstico de supervivencia en el CCR metastásico, sola o asociada al IMDC score como hemos comentado previamente.

Por otra parte la PIGF (230) parece que tiene diferente SCE a 3 años en pacientes con CCRcc localizado al diagnóstico (con y sin recaída); con concentraciones séricas de PIGF por debajo del punto de corte ($<11,41$ pg/mL) fue del 93% comparada con el 61% en pacientes con concentraciones séricas por encima de dicho punto de corte ($>11,41$ pg/mL) (HR 7,9967 IC 1,993-32,073) p -valor=0.018).

El reciente estudio sobre la ACE2 (245) establece que pacientes con niveles elevados de ACE2 tenían una fuerte correlación con mejor SG y SLE, con diferencias estadísticamente significativas respecto a pacientes con niveles disminuidos de ACE2.

Todos estos resultados con los diferentes biomarcadores son muy prometedores, por lo que en un futuro no muy lejano posiblemente podremos estimar la supervivencia de los pacientes de forma fácil y cómoda, disponiendo de kits que incluyan conjuntamente todos los biomarcadores, de modo que con una única determinación de sangre nos calculen las posibilidades de supervivencia, de progresión, de recidiva y de muerte.

Con la valoración conjunta de nuestros resultados hemos diseñado un protocolo de manejo de la CAIX en CCRcc tras diagnóstico de masa renal. En una línea de investigación futura se podría integrar la realización de CAIX en los tumores renales con un protocolo dependiente del tamaño tumoral y del estudio de extensión al diagnóstico.

Así, proponemos un protocolo de manejo de CAIX para nuestros pacientes diagnosticados de masa renal, para poder implantarlo dentro de un estudio prospectivo multicéntrico con varias líneas por subgrupos de pacientes:

- Tumores renales de pequeño tamaño, T1a.
- Tumores renales con tamaño >T1a .
- Tumores renales metastásicos.

En los tumores renales de pequeño tamaño, T1a (menos de 4 cm) proponemos la realización de la CAIX en suero en el estudio inicial, junto con el TAC. Valores positivos de CAIX en suero sería sugestivo de CCRcc, por lo que en estos pacientes no sería necesario realizar ninguna otra prueba complementaria (como una biopsia renal) antes de plantear el tratamiento definitivo.

En los pacientes T1a con CAIX negativa en suero, surge la duda de la histología tumoral. Estos pacientes se podrían beneficiar de una biopsia renal en caso de dudas

radiológicas, o se podría plantear el incluirlos en protocolos de vigilancia activa para controlar el crecimiento tumoral.

La guía de manejo de masas renales pequeñas de la AUA en su estudio (261) definen la masa renal pequeña por debajo de 4 cm. Recomiendan realizar siempre biopsia renal si el resultado de la misma va a cambiar la pauta de manejo en esos pacientes. Con la CAIX positiva en suero se podrían evitar las biopsias, e incluso realizar cirugía precoz en pacientes candidatos a la misma.

En las masas renales pequeñas, la CAIX puede complementarse con la realización de estudios genéticos y controles radiológicos del tamaño tumoral (262).

En los pacientes con tumores de tamaño $> T1a$ al diagnóstico, el planteamiento sería realizar una CAIX preoperatoria (el día previo a la intervención quirúrgica) y repetir la CAIX en el seguimiento: al mes de la cirugía. Por qué al mes y no en el postoperatorio inmediato, suponemos que este es el tiempo necesario para recuperarse de la cirugía en caso de necesitar un tratamiento adyuvante, y generalmente el informe anatomopatológico no está disponible hasta pasadas 2-3 semanas de la cirugía.

Si la CAIX al mes de la cirugía presenta valores dentro del rango de la normalidad, y el tumor estaba localizado en la histología, asumimos que en ese momento no tiene que haber enfermedad a distancia. En este supuesto se podría repetir la CAIX en 4-6 meses coincidiendo con una prueba de imagen (TAC, RMN) que nos permita confirmar la ausencia de recidiva radiológica y la estabilización de la CAIX.

Si la anatomía patológica es desfavorable (pT3N+, pT4) o la CAIX al mes de la cirugía sigue anormalmente elevada, este subgrupo de pacientes se podría incluir en algún ensayo clínico de adyuvancia, independientemente de que presente o no metástasis en las pruebas de imagen.

Este tipo de ensayos con el tumor renal localmente avanzado no tuvieron efectos sobre la supervivencia (246,247) cuando se aplicaron a todos los pacientes con tumor localmente avanzado. Posiblemente, el tratamiento con el subgrupo de pacientes con CAIX elevada en el postoperatorio pudiera modificar estos resultados.

Es en el grupo de pacientes con metástasis donde la CAIX ha presentado mayores evidencias en nuestro estudio. Para este subgrupo de pacientes, planteamos realizar mediciones periódicas de la CAIX en el seguimiento y comparar los niveles de CAIX con la respuesta o no a los distintos tratamientos en las pruebas de imagen.

En los pacientes metastásicos hemos observado un importante descenso de los niveles de CAIX al día siguiente a la cirugía y que todos los pacientes metastásicos incluidos en nuestra serie mantienen niveles altos de CAIX en suero tras la nefrectomía, muy superiores a los de pacientes sin metástasis antes de operarse.

Tanto la disminución a la mitad de la CAIX tras la nefrectomía como la persistencia de valores de CAIX elevados en el postoperatorio, nos plantea la hipótesis de que las células tumorales de los pacientes metastásicos pudieran expresar más CAIX, no directamente proporcional a la carga tumoral. Esta teoría no la hemos podido confirmar en nuestra serie al comparar el grado de Furhman con la expresión de CAIX en suero.

Tras la finalización del estudio realizamos una revisión de los resultados y del trabajo realizado. Las limitaciones generales del estudio, los problemas con los equipos de refrigeración, la prolongación en el tiempo por falta de recursos económicos y de tiempo, así como la pausa laboral que sufrimos en el año 2020 a causa de la pandemia sanitaria ocasionada por el virus SARS-CoV-2, ha hecho que los resultados no hayan sido tan buenos como esperábamos.

Las hipótesis principales del análisis general de las muestras y la asociación de la CAIX en tejido tumoral con las diferentes variables cumplió las expectativas que teníamos, ratificamos los resultados previamente obtenidos por nuestro grupo (27), así como los resultados de los múltiples trabajos publicados en relación a la CAIX con el CCR.

Sin embargo el objetivo principal de nuestro trabajo y en el que nos centramos principalmente era la CAIX sérica, con hipótesis muy prometedoras sobre sus posibles resultados y aplicaciones a la práctica clínica diaria, la pérdida de muestras ha hecho disminuir un poco la potencia de nuestros resultados. El poder haber contado con las 168 muestras de suero que teníamos inicialmente hubiera incrementado exponencialmente el valor

de nuestros resultados, aunque muy probablemente no hubieran diferido de lo que hemos obtenido.

Las hipótesis secundarias planteadas en el proyecto preliminar de tesis las hemos podido cumplir al 50%, hemos estudiado la CAIX sérica, tanto antes de la nefrectomía como después y hemos obtenido varias conclusiones en cuanto a su variación en función del estadio tumoral. No hemos podido ver cómo se comportaba en el seguimiento debido a la pérdida muestral a los 6 meses de la cirugía, ni tampoco en las recidivas. El manejo de la CAIX como marcador de carcinoma de células renales en el proceso diagnóstico de las masas renales pequeñas no se ha realizado en nuestro trabajo, parecía inicialmente que se iba a poder realizar de forma complementaria, sin embargo el campo de la CAIX es muy amplio como para compatibilizar ambas líneas, además de que la muestra de pacientes es completamente diferente a la que nosotros hemos empleado, por lo que esta hipótesis ha quedado para una nueva línea de trabajo con otro diseño diferente, que se ha iniciado recientemente en nuestro grupo.

Por otra parte la inclusión de la CAIX en los nomogramas predictivos no se ha podido realizar, la falta de pacientes metastásicos, así como la falta de datos descriptivos en la recogida de datos ha hecho que los resultados perdieran valor por lo que hemos preferido no incorporarlo.

Para concluir hacer hincapié en la importancia de la investigación, del apoyo económico y de la realización de estudios multicéntricos, en los diseños preliminares de los estudios habitualmente no se cuenta con las posibles pérdidas muestrales, que pueden acabar por arruinar el trabajo y esfuerzo realizado, es necesario contar previamente con ello y hacer diseños de estudios multicéntricos que aumentan la muestra, la veracidad de los resultados y hacen que de ser concluyentes puedan llegar mucho más lejos.

A día de hoy el CCR, a pesar de ser la séptima neoplasia más frecuente en el varón y ocupar el decimosegundo lugar en la mujer no existen marcadores moleculares que nos ayuden en su diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Es necesario aumentar la investigación a este nivel y realizar validaciones externas de las múltiples moléculas ya investigadas para

ayudar a su manejo, tanto en fases tempranas como en aquellos pacientes con tumores metastásicos. Queda un largo camino por recorrer, pero posiblemente en los próximos años con el uso generalizado de los paneles genéticos y todas las nuevas moléculas investigadas, el manejo del CCR será mucho más sencillo, práctico e individualizado para cada persona.

[7 CONCLUSIONES.]

7 CONCLUSIONES.

1. En los pacientes con CCRcc la CAIX se expresa en el análisis inmunohistoquímico en el 91,74% de los casos. No hubo expresión de CAIX en ninguna de las 168 muestras de tejido renal sano analizadas.
2. La probabilidad de que la expresión de CAIX en tejido tumoral sea negativa aumenta cuanto más grande sea el tumor, cuando lo dividimos en categorías de mayor o menor de 10 cm.
3. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la expresión inmunohistoquímica de CAIX en tejido tumoral en función de la T, la N, la M, el Estadio tumoral, el Fuhrman, la presencia de necrosis, la progresión o el éxitus por CCRcc. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la expresión o no CAIX en tejido tumoral en los análisis de supervivencia, pero se aprecia una tendencia a supervivencias más cortas en los pacientes con CAIX negativa.
4. Existe una relación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral y la CAIX en suero prequirúrgico y postquirúrgico, de modo que a más tamaño aumentan los valores de CAIX. Los parámetros del TNM de forma individualizada: la T, la N, la M, así como en Estadio tumoral están relacionados con mayores valores de CAIX en suero prequirúrgico y postquirúrgico. Se confirma la hipótesis principal de nuestro estudio de que a más agresividad tumoral mayores valores de CAIX.
5. Los pacientes con presencia de necrosis en la pieza tumoral presentan mayores valores de CAIX, tanto en suero prequirúrgico como postquirúrgico.
6. En el análisis multivariante se observó que la única variable con asociación estadísticamente significativa fue la M ya que existía una gran diferencia entre los valores de CAIX en suero prequirúrgico en pacientes con y sin metástasis.

7. Existe una relación estadísticamente significativa entre la progresión y el éxito por CCRcc en función de la CAIX, de modo que hay más probabilidad de éxito en pacientes con más cantidad de CAIX en suero prequirúrgico. La SG, SLE, y SCE son menores cuanto más valor de CAIX en suero prequirúrgico, de forma estadísticamente significativa. Los mismos resultados significativos los obtenemos con la CAIX en suero postquirúrgico.
8. Tras la cirugía, los valores de CAIX en suero postquirúrgico disminuyen, sin embargo no hemos podido determinar si estos valores llegan a desaparecer hasta límites de normalidad de individuos sanos por no poder estudiar los sueros de seguimiento.
9. No hemos podido cumplir las hipótesis secundarias sobre la CAIX como marcador de diagnóstico de masas renales pequeñas ni la inclusión de la CAIX en suero en las escalas pronósticas establecidas.

[8 BIBLIOGRAFÍA.]

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

8 BIBLIOGRAFÍA.

1. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2020 update. *Eur Urol*. 2020;67(5):913–24.
2. Curado FJA, Hernández PC, Castro RP, Carazo JLC, López JCR, Jiménez FV, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2009;33(5):459–67. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0210-4806\(09\)74178-6](https://doi.org/10.1016/S0210-4806(09)74178-6)
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD,.
5. Vasudev NS, Selby PJ, Banks RE. Renal cancer biomarkers: the promise of personalized care. *BMC Med* [Internet]. 2012 Sep;10(1):112. Available from: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-112>
6. Steven C. Campbell BRL. Malignant renal tumors. In *Campbell-Walsh Urology*. 10^a ed. EEUU: Elsevier Edit; 2012. Vol. 2. Chapter 49. p 1413 - 1474. In: *Campbell-Walsh Urology*. 2012. p. 1413–74.
7. Pelegrín Gimeno, J. Expresión y valor pronóstico de HIF-1a, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 Y PTEN en el carcinoma renal de células claras [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. Escuela de Doctorado. 2015/2016.itle.
8. Capapé Poves, V. Estudio experimental en modelo porcino comparando dos técnicas de nefrectomía parcial laparoscópica: técnica mediante electrodo de radiofrecuencia sin clampaje vascular con sutura del hilio renal, frente a técnica estándar. [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. Escuela de Doctorado. 2013/2014
9. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between

- hypertension and cancer mortality? *Am J Med*. Elsevier; 2002 Apr 15;112(6):479–86.
10. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AMY, Kolonel LN, Henderson BE. Original Contribution Risk Factors for Renal Cell Cancer : The Multiethnic Cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):932–40.
 11. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCreddie MRE, Lowenfels AB, et al. Cancers of the Kidney and Urinary Tract in Patients on Dialysis for End-Stage Renal Disease : Analysis of Data from the United States , Europe , and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003;14(1):197–207. Available from: jasn.asnjournals.org/content/14/1/197.abstract
 12. Konety B.R. ;D. WilliamsR.D. Renal Parenchymal Neoplasm. In *Smith’s General urology*. 17^a ed. EEUU McGraw-Hill eBooks. 2008. Chapter 21. p 328-347. In.
 13. Wong-Ho Chow LMDSSD. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. NIH Public Access; 2010 May 1;7(5):245.
 14. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley JR, Coughlin G, et al. Clear cell renal cell carcinoma: Validation of WHO/ISUP grading. *Histopathology*. 2017 Jul 18. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13311>
 15. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. 2013. pp. 1469–89.
 16. D.J. Grignon J.N. Eble S.M. Bonsib H. Moch Clear Cell Renal Cell Carcinoma. In *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (World Health Organization Classification of Tumours)* Ed. Iarc Who Classification of Tum. 2016. Chap. In.
 17. Margulis V; Matin S.F.; Wood C.G.. Bening renal tumors. In *Campbell-Walsh Urology*. 10^a ed. EEUU: Elsevier Edit; 2012. Vol. 2. Chapter 51. p 1492 - 1505. In.
 18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version V.2.2017. 10/31/16.. Accessed at: www.nccn.org.
 19. Cadeddu JA, Chang A, Clark PE, Davis J, Derweesh IH, Giambarrresi L, et al. American Urological Association (AUA) RENAL MASS AND LOCALIZED RENAL CANCER : AUA GUIDELINE American Urological Association (AUA) Renal Mass and Localized Renal Cancer. 2017;1–49.

20. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Aug 19;69(4):660–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016>.
21. James L, Wong G, Craig JC, Howard K, Howell M, Tong A, et al. Nephrologists' perspectives on cancer screening in patients with chronic kidney disease: An interview study. *Nephrology* [Internet]. 2019 Apr 1;24(4):414–21. Available from: <https://doi.org/10.1111/nep.13269>
22. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Dec 22;68(6):980–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994971/>
23. Vilaseca, R. M., Westphalen, A. C., Reis, H. F., Zogbi, O. S., Silva, G. E., dos Reis, R. B., & Muglia, V. F. (2017). Reproducibility and interobserver agreement of the R.E.N.A.L. nephrometry score: focus on imaging features. *Radiologia Brasileira*, 50(1),.
24. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. *J Urol* [Internet]. 2017 Sep 10;183(5):1708–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.005>
25. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2015/08/20. 2016 Jan 20;69(1):72–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826765/>
26. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin H-Y, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO Scoring System: A Superior Renal Tumor Complexity Classification Model. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017 Sep 10;12(1):e13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2013.07.009>
27. Mata Orús, M. Anhidrasa Carbónica IX: expresión y valor pronóstico en el carcinoma de células renales [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. Escuela de Doctorado. 2017/2018.
28. Hand, J.R., Broders A. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation

- to factors bearing on prognosis. *J Urol*. 1932;28:199–216.
29. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655–63.
 30. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.; 2009 Jun;22 Suppl 2(S2):S24-36.
 31. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007 Jun;31(6):957–60.
 32. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):391–7.
 33. Huang H, Pan X-W, Huang Y, Xu D-F, Cui X-G, Li L, et al. Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan;8(7):10779–92.
 34. Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Zhang F, et al. Prognostic role of urinary collecting system invasion in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Jan;6:21325.
 35. Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, et al. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2007 Apr;99(4):821–4.
 36. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* [Internet]. 2011;60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.041>.
 37. YE Mingji, FAN Gang, ZHU Shuai, HAN Weiqing, XIE Yu. Low expressions of EHD2 and E-cadherin correlate with a poor prognosis for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(8): 864-870. DOI:10.11817/j.
 38. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically

- resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4559–66. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4559–66.
39. Patard J, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma : An International Multicenter Study. 2018;22(16).
 40. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. 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* [Internet]. 2002;168(6):2395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
 41. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External Validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in a Single European Centre Applying Routine Pathology. *Eur Urol.* 2010;57(1):102–11.
 42. Medina López RA, Conde Sánchez JM, Congregado Ruiz CB, Resina RG, Navarro SM, Torrubia Romero FJ. Factores pronósticos del carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp.* 2009;33(5):575–83.
 43. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK-HKHK-H, Trinh Q-DD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-Institutional Validation of a New Renal Cancer-Specific Survival Nomogram. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Apr 10;25(11):1316–22. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1218>
 44. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;92(9):901–5.
 45. Motzer BRJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 1999;17(8):2530–40.
 46. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* [Internet]. 2011;60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.041>
 47. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al.

Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):832–41.

48. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic Factors of Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of Immunotherapy: New Paradigm From a Large Phase III Trial With Shark Cartilage Extract AE 941. *J Urol.* 2007;178(5):1901–5.
49. Négrier S, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, et al. Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: A report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *World J Urol.* 2005;23(3):161–5.
50. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9.
51. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141–8.
52. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F, Orcutt M, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993 May 28;260(5112):1317–20.
53. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2009;373. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60229-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60229-4)
54. Klatte T, Pantuck AJ. Molecular Biology of Renal Cortical Tumors. *Urologic Clinics of North America.* 2008 Nov;35(4):573–80.
55. Li M. The Current Status of Biomarkers for Renal Cell Carcinoma. *ASCO Educational.* 2011 Feb 20.
56. Shen C, Kaelin WG. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013 Feb;23(1):18–25.
57. Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for

- disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 May;8(6):779–90.
58. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. Overexpression of Hypoxia-inducible Factor 1 α in Common Human Cancers and Their Metastases. 1999 Nov 15.
 59. Talks KL, Turley H, Gatter KC, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. *Am J Pathol*. 2000 Aug;1.
 60. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Vasko J, Ljungberg B. The expression of hypoxia-inducible factor 1 α is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2005 Feb 1;11(3):1129–35.
 61. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Ljungberg B. Hypoxia-Inducible Factor 1 α Expression in Renal Cell Carcinoma Analyzed by Tissue Microarray. *Eur Urol*. 2006 Dec;50(6):1272–7.
 62. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α in clear cell renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2007 Dec 14;13(24):7388–93.
 63. Di Cristofano C, Minervini A, Menicagli M, Salinitri G, Bertacca G, Pefanis G, et al. Nuclear expression of hypoxia-inducible factor-1 α in clear cell renal cell carcinoma is involved in tumor progression. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007 Dec;31(12):1.
 64. Pinto Marín A, Redondo Sánchez A, Espinosa Arranz E, Zamora Auñón P, Castelo Fernández B, González Barón M. mTOR pathway inhibition in renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2012 Jul;30(4):356–61.
 65. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*. 2004 Aug 15;18(16):1926–45.
 66. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R, Conejo EA. *Tratado de oncología*. 2009. 1p.
 67. Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *The Oncologist*. 2011;16 Suppl 2:4–13.
 68. Dancy JE. Therapeutic targets: MTOR and related pathways. *Cancer Biol Ther*. 2006

Sep;5(9):1065–73.

69. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*. Nature Publishing Group; 2006 May 25;441(7092):424–30.
70. Vara JÁF, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004 Apr;30(2):193–204.
71. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Devita, Hellman & Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
72. Schultz L, Chaux A, Albadine R, Hicks J, Kim JJ, De Marzo AM, et al. Immunoeexpression status and prognostic value of mTOR and hypoxia-induced pathway members in primary and metastatic clear cell renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011 Oct;35(10):15.
73. Cheng T, Zhang J-G, Cheng Y-H, Gao Z-W, Ren X-Q. Relationship between PTEN and Livin expression and malignancy of renal cell carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(6):2681–5.
74. Hager M, Haufe H, Kemmerling R, Mikuz G, Kolbitsch C, Moser PL. PTEN expression in renal cell carcinoma and oncocytoma and prognosis. 2007 Oct;39(5):482–5.
75. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *The Oncologist*. 2004;9 Suppl 1:2–10.
76. Tomisawa M, Tokunaga T, Oshika Y, Tsuchida T, Fukushima Y, Sato H, et al. Expression pattern of vascular endothelial growth factor isoform is closely correlated with tumour stage and vascularisation in renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. 199.
77. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug;25(4):581–611.
78. Reuter CWM, Morgan MA, Grünwald V, Herrmann TRW, Burchardt M, Ganser A. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)-receptor- signaling in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2007 Mar 6;25(1):59–72.
79. Nicol D, Hii S-I, Walsh M, Teh B, Thompson L, Kennett C, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression is Increased in Renal Cell Carcinoma. *The Journal of*

- Urology. Elsevier; 1997 Apr 1;157(4):1482–6.
80. Ljungberg BJ, Jacobsen J, Rudolfsson SH, Lindh G, Grankvist K, Rasmuson T. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mrna expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *bju int.* 2006 sep;98(3).
 81. Rivet J, Mourah S, Murata H, Mounier N, Pisonero H, Mongiat-Artus P, et al. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;112(2):433–42.
 82. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *The Journal of Urology.* 2000 Jan;163(1):343–7.
 83. Qiu Y, Hoareau-Aveilla C, Oltean S, Harper SJ, Bates DO. The anti-angiogenic isoforms of VEGF in health and disease. *Biochem Soc Trans.* 2009 Dec 1;37(6):1207.
 84. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):297–302.
 85. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. [Internet]. *Virchows Arch.* 2000 [cited 2013 Jul 6]. pp. 351–6. Available from: <http://www.unboundmedicine.com/evidence/ub/citation/10834538/Express>.
 86. Bui MHT, Seligson D, Han K, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, et al. Carbonic Anhydrase IX Is an Independent Predictor of Survival in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma. *Am Assoc Cancer Res* [Internet]. 2003 Feb 1;9(2):802–11. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/2/802.abstract>
 87. Supuran CT, Scozzafava A. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorg Med Chem.* 2007 Jul 1;15(13):4336–50.
 88. Del Prete S, Vullo D, Fisher GM, Andrews KT, Poulsen S-A, Capasso C, et al. Discovery of a new family of carbonic anhydrases in the malaria pathogen *Plasmodium falciparum*-the η -carbonic anhydrases. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014 Sep 15;24(18):4389–96.
 89. Supuran CT. Carbonic anhydrases, an overview. *Curr Pharm Des.* 2008 Jan;14(7):603–

- 14.
90. Imtaiyaz Hassan M, Shajee B, Waheed A, Ahmad F, Sly WS. Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes. *Bioorg Med Chem*. 2013 Mar 15;21(6):1570–82.
91. Aggarwal M, Boone CD, Kondeti B, McKenna R. Structural annotation of human carbonic anhydrases. *J Enzyme Inhib Med Chem*. Taylor & Francis; 2013 Apr 5;28(2):267–77.
92. Pastoreková S, Závadová Z, Kostál M, Babusíková O, Závada J. A novel quasiviral agent, MaTu, is a two component system. *Virology*. 1992 Apr;187(2):620–6.
93. Závada J, Závadová Z, Pastoreková S, Ciampor F, Pastorek J, Zelník V. Expression of MaTu-MN protein in human tumor cultures and in clinical specimens. *Int J cancer*. 1993 May 8;54(2):268–74.
94. Pastorek J, Pastoreková S, Callebaut I, Mornon JP, Zelník V, Opavský R, et al. Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix-loop-helix DNA binding segment. *Oncogen*.
95. Opavský R, Pastoreková S, Zelník V, Gibadulinová A, Stanbridge EJ, Závada J, et al. HumanMN/CA9Gene, a Novel Member of the Carbonic Anhydrase Family: Structure and Exon to Protein Domain Relationships. *Genomics*. 1996 May;33(3):480–7.
96. Pastorek J, Pastorekova S. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: from biology to clinical use. *Semin Cancer Biol*. 2015 Apr;31:52–64.
97. Alterio V, Hilvo M, Di Fiore A, Supuran CT, Pan P, Parkkila S, et al. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 22;106(38):16233–8.
98. De Simone G, Supuran CT. Carbonic anhydrase IX: Biochemical and crystallographic characterization of a novel antitumor target. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Feb;1804(2):404–9.
99. Benej M, Pastorekova S, Pastorek J. Carbonic anhydrase IX: regulation and role in cancer. In: Frost, Susan C., McKenna R, editor. *Sub-cellular biochemistry*. Springer Netherlands; 2014. p. 199–219.
100. Pastoreková S, Parkkila S, Parkkila AK, Opavský R, Zelník V, Saarnio J, et al.

- Carbonic anhydrase IX, MN/CA IX: analysis of stomach complementary DNA sequence and expression in human and rat alimentary tracts. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):398–408.
101. Luong-Player A, Liu H, Wang HL, Lin F. Immunohistochemical reevaluation of carbonic anhydrase IX (CA IX) expression in tumors and normal tissues. *Am J Clin Pathol*. The Oxford University Press; 2014 Feb 1;141(2):219–25.
 102. Ivanov S, Liao SY, Ivanova A, Danilkovitch-Miagkova A, Tarasova N, Weirich G, et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol*. Elsevier; 2001 Mar 1;158(3):905–19.
 103. Jean Courcier, Alexandre de la Taille, Maya Nourieh, Ingrid Leguerney NL and AI. Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma, Implications for Disease Management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7146).
 104. Liao SY, Brewer C, Závada J, Pastorek J, Pastorekova S, Manetta A, et al. Identification of the MN antigen as a diagnostic biomarker of cervical intraepithelial squamous and glandular neoplasia and cervical carcinomas. *Am J Pathol*. 1994 Sep;145(3):598–609.
 105. McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH, Stifelman MD, Katz AE, Chen MW, et al. Expression of the tumor-associated gene MN: a potential biomarker for human renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1997 Jun 15;57(12):2362–5.
 106. Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Závada J, Stanbridge EJ. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res*. 1997 Jul 15;57(14):2827–31.
 107. Lam JS, Klatte T, Kim HL, Patard J-J, Breda A, Zisman A, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Mar;65(3):235–62.
 108. Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, Fu Y, Wang Y, Argani P, et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol*. 2010 Dec;134(6):873–9.
 109. Saarnio J, Parkkila S, Parkkila AK, Pastoreková S, Haukipuro K, Pastorek J, et al. Transmembrane carbonic anhydrase, MN/CA IX, is a potential biomarker for biliary tumours. *J Hepatol*. 2001 Nov;35(5):643–9.

110. Chia SK, Wykoff CC, Watson PH, Han C, Leek RD, Pastorek J, et al. Prognostic significance of a novel hypoxia-regulated marker, carbonic anhydrase IX, in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3660–8.
111. Vermylen P, Roufosse C, Burny A, Verhest A, Bosschaerts T, Pastorekova S, et al. Carbonic anhydrase IX antigen differentiates between preneoplastic malignant lesions in non-small cell lung carcinoma. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):806–11.
112. Brewer CA, Liao SY, Wilczynski SP, Pastorekova S, Pastorek J, Zavada J, et al. A study of biomarkers in cervical carcinoma and clinical correlation of the novel biomarker MN. *Gynecol Oncol*. 1996 Dec;63(3):337–44.
113. Loncaster JA, Harris AL, Davidson SE, Logue JP, Hunter RD, Wykoff CC, et al. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the.
114. Swinson DEB, Jones JL, Richardson D, Wykoff C, Turley H, Pastorek J, et al. Carbonic anhydrase IX expression, a novel surrogate marker of tumor hypoxia, is associated with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):473–.
115. Haapasalo JA, Nordfors KM, Hilvo M, Rantala IJ, Soini Y, Parkkila A-K, et al. Expression of carbonic anhydrase IX in astrocytic tumors predicts poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2006 Jan 15;12(2):473–7.
116. Bui MHT, Seligson D, Han K, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, et al. Carbonic Anhydrase IX Is an Independent Predictor of Survival in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma: Implications for Prognosis and Therapy. *Clin Cancer Res*. 2003 Feb 1;9(2):802–11.
117. Soyupak B, Erdoğan S, Ergin M, Seydaoğlu G, Kuzgunbay B, Tansuğ Z. CA9 expression as a prognostic factor in renal clear cell carcinoma. *Urol Int*. Karger Publishers; 2005 Jan 28;74(1):68–73.
118. Sandlund J, Oosterwijk E, Grankvist K, Oosterwijk-Wakka J, Ljungberg B, Rasmuson T. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2007 Oct;100(3):556–60.
119. Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, Thompson RH, Chevillie JC, Zavada J, et al.

- Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4757–64.
120. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Dronca RS, Cheville JC, Kwon ED, et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is not an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after long-term follow-up. *BJU Int*. 2013 Jun;111(7):
 121. Zhao Z, Liao G, Li Y, Zhou S, Zou H, Fernando S. Prognostic value of carbonic anhydrase IX immunohistochemical expression in renal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2014 Jan;9(11):e114096.
 122. McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH, de la Taille A, Stifelman MD, Emanuel ER, et al. The detection of renal carcinoma cells in the peripheral blood with an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for MN/CA9. *Cancer*. 1999 Aug 1;86(3).
 123. Závada J, Závadová Z, Zat'ovicová M, Hyršl L, Kawaciuk I. Soluble form of carbonic anhydrase IX (CA IX) in the serum and urine of renal carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):1067–71.
 124. Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M, Buttyan R, Benson MC, Olsson CA, et al. Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. *Urology*. 2006 May;67(5):9.
 125. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*. 2008 Aug;180(2):510-3-4.
 126. Papworth K, Sandlund J, Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Soluble carbonic anhydrase IX is not an independent prognostic factor in human renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2010 Jul 1;30(7):2953–7.
 127. Zhou GX, Ireland J, Rayman P, Finke J, Zhou M. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials. *Urology*. 2010 Feb;75(2):2.
 128. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM

- clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2014 Dec;16(12):1043–50.
129. Van Poppel, H., et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 51: 1606. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>
 130. Janssen, M.W.W., et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*, 2018. 13: e019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723225>
 131. Mir, M.C., et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*, 2017. 71: 606.
 132. Sprenkle, P.C., et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol*, 2012. 61: 593.
 133. Peng B., et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Sec Military Med Univ*, 2006: 1167.
 134. Steinberg, A.P., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J Urol*, 2004. 172: 2172.
 135. Gratzke, C., 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. 104: 470. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445>
 136. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862.
 137. Laird, A., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2015. 33: 25.
 138. Gabr, A.H., et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2009. 182: 874.

139. Nadler, R.B., et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol*, 2006. 175: 1230. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966>
140. Asimakopoulos, A.D., et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*, 2014. 14: 75.
141. Soga, N., et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol*, 2008. 15: 1018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138194>
142. Park Y., et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009. 23: A19.
143. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007. 178: 41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
144. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*, 2010. 183: 473. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866>
145. Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*, 2008. 22: 953. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
146. Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 1171. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
147. Kaneko, G., et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42: 619. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561514>
148. Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol*, 2013. 6: 129.
149. Chang, K.D., et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses

- with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int*, 2018. 122: 618.
150. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 891.
 151. Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 2009. 181: 2430.
 152. Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 64: 799. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>
 153. Blom, J.H., et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*, 2009. 55: 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
 154. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60: 1212.
 155. Herrlinger, A., et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1991. 146: 1224. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942267>
 156. Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16: 186. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523561>
 157. May, M., et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 2009. 82: 724. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117>
 158. Subramanian, V.S., et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*, 2009. 74: 154. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069>
 159. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol*, 2007. 80: 96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>
 160. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for

- nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology*, 2004. 64: 909.
161. Kim E.H., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol*, 2013. 189: e492. [No abstract available].
 162. Lian, H., et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology*, 2012. 80: 119.
 163. O'Malley, R.L., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*, 2007. 99: 395. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>
 164. Ko, Y.H., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat*, 2008. 40: 184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688128>
 165. Desai, M.M., et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*, 2005. 66: 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194703>
 166. Haber, G.P., et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*, 2012. 109: 118. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21895929>
 167. Guillotreau, J., et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*, 2012. 61: 899. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264680>
 168. Klatte, T., et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol*, 2011. 25: 991. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568698>
 169. Patel, N., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int*, 2012. 110: 1270. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564495>
 170. Takaki, H., et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol*, 2010. 28: 460.
 171. Rivero, J.R., et al. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1

- Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *J Vasc Interv Radiol*, 2018. 29: 18.
172. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477920>
173. Smaldone, M.C., et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*, 2012. 118: 997. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302>
174. Pierorazio P, M.J., Allaf M. . Quality of life on active surveillance for small masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol*, 2013. 189: e259.
175. Volpe, A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*, 2004. 100: 738. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770429>
176. Abou Youssif, T., et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*, 2007. 110: 1010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489>
177. Abouassaly, R., et al. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol*, 2008. 180: 505. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113>
178. Crispen, P.L., et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*, 2009. 115: 2844. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402168>
179. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*, 2010. 183: 1698. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038>
180. Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*, 2000. 163: 1090.
181. Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 121: 684. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319926>
182. Moinzadeh, A., et al. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J*

- Urol, 2004. 171: 598. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713768>
183. Hallscheidt, P., et al. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*, 2006. 178: 391.
 184. Janowitz, T., et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. *Semin Oncol*, 2013. 40: 482. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972712>
 185. Wood, C., et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*, 20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602688>
 186. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Chamie, K., et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 913. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3(7):913–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823535>
 187. Haas, N.B., et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 1249. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278333>
 188. Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts*, 2015. 33: 403. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.403
 189. Motzer, R.J., et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3916. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902533>
 190. Motzer, R.J., et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol*, 2018. 73: 62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967554>
 191. Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal

- cancer: a combined analysis. *J Urol*, 2004. 171: 1071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
192. Mejean, A., et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379: 417. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803675>
193. Heng, D.Y., 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. 66: 704. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931622>
194. Brinkmann, O.A., et al. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. *Eur Urol Supplements*, 2007. 6: 641. Available from: [https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(07\)00097-8/pdf](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(07)00097-8/pdf)
195. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 2011. 117: 2873. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
196. Kwak, C., et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*, 2007. 79: 145. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285>
197. Petralia G., et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010, 2010: 162. Available from: [https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(10\)60446-0/abstract](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract)
198. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Sci World J*, 2007. 7: 768. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759>
199. Staehler, M., et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl*, 2009: 181. Available from: [https://www.jurology.com/article/S0022-5347\(09\)61409-9/pdf](https://www.jurology.com/article/S0022-5347(09)61409-9/pdf)
200. Eggener, S.E., et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of

- patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 873. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635225>
201. Lee, S.E., et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2006. 76: 256. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390>
 202. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 1389.
 203. Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: W240. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210>
 204. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2007. 46: 1012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849>
 205. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res. Jan;19(2C):1541-3*.
 206. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2000. 27: 177.
 207. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 2007. 110: 2468. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>
 208. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 115. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
 209. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
 210. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 622. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>

211. Fyfe, G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 688. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
212. McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133.
213. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827131>
214. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814.
215. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 917. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544
216. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival upda.
217. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517.
218. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1803.
219. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1277.
220. Tannir, N.M., et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*, 2019. 37: 547.
221. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1370. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427204>
222. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-

- Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1116. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>
223. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3714–21.
 224. Dudek AZ, Yee RT, Manivel JC, Isaksson R, Yee HO. Carbonic anhydrase IX expression is associated with improved outcome of high-dose interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2010;30(3):987–92.
 225. Oosterwijk-Wakka JC, Kats-Ugurlu G, Leenders WPJ, Kiemeny LALM, Old LJ, Mulders PFA, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor treatment of renal cell carcinoma on the accumulation of carbonic anhydrase IX-specific chimeric monoclonal antibody cG250. *BJU Int*. 2011;107(1):118–25.
 226. Choueiri TK, Regan MM, Rosenberg JE, Oh WK, Clement J, Amato AM, et al. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int*. 2010 Sep;106(6):772–8.
 227. Cadeddu JA, Chang A, Clark PE, Davis J, Derweesh IH, Giambarrresi L, et al. American Urological Association (AUA) RENAL MASS AND LOCALIZED RENAL CANCER : AUA GUIDELINE American Urological Association (AUA) Renal Mass and Localized Renal Cancer. 2017;1–49.
 228. Kunath F, Schmidt S, Lm K, Miernik A, Dahm P, Cleves A, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses (Review). 2017;(5).
 229. Liu S, Tian Z, Zhang L, Hou S, Hu S, Wu J, et al. Combined cell surface carbonic anhydrase 9 and CD147 antigens enable high-efficiency capture of circulating tumor cells in clear cell renal cell carcinoma patients. *Oncotarget*. 2016;7(37):59877–91.
 230. Cechova M, Chocholaty M, Babjuk M, Zima T, Havlova K, Koldova M, et al. Diagnostic and prognostic value of placental growth factor serum concentration in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Pap*. 2021;
 231. Kohli M, Tan W, Vire B, Liaud P, Blairvacq M, Berthier F, et al. Prognostic value of plasma HPG80 (Circulating progastrin) in metastatic renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1–13.

232. Pirinççi N, Kaya TY, Kaba M, Ozan T, Geçit İ, Özveren H, et al. Serum adenosine deaminase, catalase, and carbonic anhydrase activities in patients with renal cell carcinoma. *Redox Rep.* 2017;22(6):252–6.
233. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum Carbonic Anhydrase 9 Level is Associated With Postoperative Recurrence of Conventional Renal Cell Cancer. *J Urol.* 2008;180(2):510–4.
234. E. LL. ML. SN. CA. IA. PL. CF. PS. SCT. PL. & M. Plasmatic carbonic anhydrase IX as a diagnostic marker for clear cell renal cell carcinoma. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2018;33(1):234–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.141>
235. Takacova M, Bartosova M, Skvarkova L, Zatovicova M, Vidlickova I, Csaderova L, et al. Carbonic anhydrase IX is a clinically significant tissue and serum biomarker associated with renal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2012;5(1):191–7.
236. Luong-Player A, Liu H, Wang HL, Lin F. Immunohistochemical reevaluation of carbonic anhydrase IX (CA IX) expression in tumors and normal tissues. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(2):219–25.
237. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Kamei S, Deguchi T, et al. Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2008 Sep;20(3):525–30.
238. Stewart DJ, Nunez MI, Behrens C, Liu D, Lin YH, Lee JJ, et al. Membrane carbonic anhydrase IX expression and relapse risk in resected stage I-II non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(5):675–84.
239. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Dronca RS, Cheville JC, Kwon ED, et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is not an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after long-term follow-up. *BJU Int* [Internet]. 2013;111(7):1046–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551810>
240. Zerati M, Leite KRM, Pontes-Junior J, Segre CC, Reis ST, Srougi M, et al. Carbonic Anhydrase IX is not a predictor of outcomes in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma - a digital analysis of tissue microarray. *Int Braz J Urol.* 2013;39(4):484–92.
241. Chamie K, Klöpfer P, Bevan P, Störkel S, Said J, Fall B, et al. Carbonic anhydrase-IX

- score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2015;33(5):204.e25-204.e33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.02.013>
242. Samberkar S, Rajandram R, Mun KS, Samberkar P, Danaee M, Zulkaflī IS. Carbonic anhydrase IX immunohistochemistry has potential to predict renal cell carcinoma outcomes: A systematic review and meta-analyses. *Malays J Pathol*. 2019 Dec;41(3):233–42.
 243. Patard J-J, Fergelot P, Karakiewicz PI, Klatte T, Trinh Q-D, Rioux-Leclercq N, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J cancer* [Internet]. 2008 Jul 15;123(2):395–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18464292>
 244. Papworth K, Sandlund J, Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Soluble carbonic anhydrase IX is not an independent prognostic factor in human renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2010;30(7):2953–7.
 245. Zou X, Mo Z, Niu X, Zhu Z, Shao E, Bao J. ACE2 Is a Prognostic Biomarker and Associated with Immune Infiltration in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma: Implication for COVID-19. De Felice F, editor. *J Oncol* [Internet]. 2021;2021:8847307. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/8847307>
 246. Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). *Urol Oncol* [Internet]. 2013;31(8):1788–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141780>
 247. Peña C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4853–63.
 248. Gigante M, Li G, Ferlay C, Perol D, Blanc E, Paul S, et al. Prognostic value of serum CA9 in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma under targeted therapy.

Anticancer Res. 2012 Dec;32(12):5447–51.

249. Czarnecka AM, Brodziak A, Sobczuk P, Dendek C, Labochka D, Korniluk J, et al. Metastatic Tumor Burden and Loci as Predictors of First Line Sunitinib Treatment Efficacy in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
250. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb;92(3):205–16.
251. Altintas E, Kaynar M, Celik ZE, Celik M, Kilic O, Akand M, et al. Expression of Ring Box-1 protein and its relationship with Fuhrman grade and other clinical-pathological parameters in renal cell cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020;38(1):6.e17-6.e22.
252. Qayyum T, McArdle PA, Going JJ, Orange C, Seywright M, Aitchison MA, et al. Is the presence or absence of tumour necrosis a significant predictor of survival in renal cell cancer? *Urol Int*. 2012;88(1):79–83.
253. Procopio G, Apollonio G, Cognetti F, Miceli R, Milella M, Mosca A, et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):699–707.
254. Appleman LJ, Puligandla M, Pal SK, Harris W, Agarwal N, Costello BA, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 May 20;37(15_suppl):4502. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502
255. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, Wind TC, Vasudev NS, Cartledge J, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2012;107(7):1131–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.360>
256. Czarnecka AM, Kukwa W, Kornakiewicz A, Lian F, Szczylik C. Clinical and

- molecular prognostic and predictive biomarkers in clear cell renal cell cancer. *Futur Oncol*. 2014;10(15):2493–508.
257. Kim HS, Kim WS, Park SH, Jung CW, Choi HY, Lee HM, et al. Molecular biomarkers for advanced renal cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Urol Oncol*. 2010;28(2):157–63.
258. Muriel López C, Esteban E, Berros JP, Pardo P, Astudillo A, Izquierdo M, et al. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Dec;10(4):262–70.
259. Dornbusch J, Zacharis A, Meinhardt M, Erdmann K, Wolff I, Froehner M, et al. Analyses of potential predictive markers and survival data for a response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 27;8(9):e76386–e76386. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086736>
260. Büscheck F, Fraune C, Simon R, Kluth M, Hube-Magg C, Möller-Koop C, et al. Aberrant expression of membranous carbonic anhydrase IX (CAIX) is associated with unfavorable disease course in papillary and clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2018;36(12):531.e19-531.e25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143918303351>
261. Finelli A, Ismaila N, Bro B, Durack J, Eggener S, Evans A, et al. Management of Small Renal Masses: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Feb;35(6):668–80.
262. Ball MW, An JY, Gomella PT, Gautam R, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Growth rates of genetically defined renal tumors: Implications for active surveillance and intervention. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1146–53.

9

CONSIDERACIONES ÉTICAS, LIMITACIONES DEL ESTUDIO, FINANCIACIÓN.

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

9 CONSIDERACIONES ÉTICAS, LIMITACIONES DEL ESTUDIO, FINANCIACIÓN.

9.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- El estudio se realizó con fines de investigación para la aplicación en la práctica clínica diaria, no se realizó previamente en animales.
- Fue aprobado en un primer proyecto en el año 2008 tras el cual surgieron diversas líneas de investigación objeto de diferentes subproyectos y tesis doctorales. Éste en concreto se planificó en el año 2015 con aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con fecha 9/11/2016 en el nº acta 19/2016 (ANEXO V).
- El proyecto fue desarrollado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, Servicio de Urología, con consentimiento escrito previo de su Jefe de Servicio, de su realización, de la memoria económica y de la utilización de recursos; sin interferir en las tareas asistenciales del centro, no suponiendo una demora en el proceso asistencial de los pacientes ni sobrecarga de costes en pruebas complementarias, respetando así la igualdad en la distribución de recursos sin afectar el principio de justicia.
- Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de los procedimientos y estudios a los que iban a ser sometidos. La autorización se realizó a través de la firma de dicho consentimiento informado, tanto de la intervención quirúrgica a realizar (nefrectomía radical ANEXO III), como de la participación en el estudio (ANEXO IV) con la posibilidad de revocación del mismo en cualquier momento.

- Únicamente el investigador principal dispuso de los datos de identificación del paciente por si fuera necesario, pero en ningún caso se desvelaron ni divulgaron, siendo considerada dicha información estrictamente confidencial. Así, se utilizaron datos anonimizados sin la utilización de número de historia clínica, datos identificativos ni iniciales de nombres propios y apellidos de los pacientes para poder salvaguardar su identidad. Por todo ello no fue necesario dar de alta el estudio en la Agencia Estatal de Protección de Datos.
- Las muestras de los pacientes se identificaron con el prefijo R y el número de muestra (ANEXO I). La relación entre la muestra R y el número de historia clínica fue recogido en una tabla (ANEXO II), con el único conocimiento del investigador principal y fue eliminada en el momento de la finalización del estudio.
- La realización del estudio se realizó de acuerdo a la metodología descrita, se investigaron previamente las posibles alternativas al proyecto, sin existir otros métodos menos invasivos para su realización.
- Los participantes en el estudio disponen de total garantía de seguridad, al no requerir procedimientos extra a la intervención quirúrgica que se iba a realizar, tan sólo la extracción sanguínea la cual se necesita igualmente para control prequirúrgico y postquirúrgico del estado del paciente.
- Con el fin de minimización de riesgos, la extracción de sangre para el seguimiento de los pacientes se realizó en la entidad en la que se realizaba el estudio (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa), bajo personal de enfermería cualificado, y supervisado por un médico Urólogo participante en el estudio.
- Dado que finalmente los datos no se emplearon para la realización de análisis genéticos, no se realizó la valoración previa de los pacientes en consultas de consejo genético.
- No hubo compensación económica, ni reembolso económico de los gastos derivados a los pacientes que participaron en el estudio, este aspecto fue comunicado verbalmente a los pacientes antes de su inclusión en el estudio.
- No hubo participación de alumnos a lo largo de la investigación.

- Los investigadores del estudio cuentan con amplia experiencia en el campo de la investigación, así como un papel de responsabilidad fundamental en la entidad en la que se realiza el estudio (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa).
- El investigador principal cuenta con póliza de seguros obligatoria y renovada anualmente con pagos en orden.
- Los autores de este estudio declaran que no existe conflicto de intereses.

9.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La realización del presente estudio con los medios disponibles en nuestro centro hospitalario, con el fin de que las condiciones se asemejen lo más posible a la práctica clínica diaria y sean posteriormente reproducibles ha supuesto una serie de limitaciones:

En primer lugar, debido a la organización del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, no disponíamos de patólogo especializado en urología, por lo que fueron analizadas por varios patólogos generales, lo cual podría conllevar un sesgo en los resultados al inicio de dicho proyecto. Posteriormente, transcurridos 6 años de iniciada la línea de investigación donde se enmarca el estudio se consiguió disponer de dos patólogos especializados en Urología, que analizaron las muestras, lo cual supuso una disminución de la variabilidad interobservador y facilitó el procesamiento de las mismas. Asimismo, con el fin de evitar posibles pérdidas durante dicho procedimiento, se logró que todo el proceso (recogida, procesamiento y análisis de la pieza) fuera llevado a cabo por estos dos patólogos. El análisis de las muestras de la serie a partir del año 2014 fueron realizadas por estos dos patólogos especializados en urología.

Al no disponer del anticuerpo comercial de CAIX en el hospital donde se ha realizado el estudio, ha sido preciso llevar a cabo un análisis independiente de la expresión de la misma, por lo que un patólogo ha realizado el estudio inmunohistoquímico y otro patólogo distinto ha realizado la valoración de la expresión tisular de CAIX, si bien, para ello se dispone de protocolos estandarizados. Esta forma de procesar la muestra, en la que hay que obtener piezas diferentes para distintos patólogos, ha sido una de las principales causas de pérdida de pacientes, lo que ha afectado al tamaño final de la muestra.

El análisis cualitativo de CAIX en lugar del cuantitativo pretendía obtener resultados más objetivos, que en un futuro fueran fácilmente aplicables por los patólogos. Sin embargo, esto ha supuesto una pérdida de poder estadístico, así como una limitación a la hora de comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura.

Estas limitaciones previamente descritas han supuesto una pérdida de muestras en el estudio preliminar que se hizo únicamente con las muestras de tejido tumoral, en la segunda

parte del estudio y objeto de esta tesis fue el análisis de la CAIX en suero prequirúrgico, postquirúrgico y en el seguimiento.

En este caso una de las limitaciones fue la pérdida de tamaño muestral. Inicialmente en el estudio preliminar contábamos con muestras de suero recogidas antes y después de la nefrectomía de los 168 pacientes, y de seguimiento en aproximadamente el 50% de los pacientes en el momento de cierre de la recogida de datos. Debido a problemas en el departamento de Inmunología del HCULB con los ultracongeladores donde se conservaban las muestras, hemos desechado por mala conservación todas las muestras del seguimiento, así como una gran parte de las muestras de suero prequirúrgico y postquirúrgico consiguiendo mantener completos 70 casos del suero prequirúrgico y 62 del postquirúrgico. Aunque los resultados obtenidos a pesar de disminuir el tamaño muestral fueron satisfactorios, el poder haber dispuesto de todas las muestras así como las del seguimiento habría aumentado la potencia de los resultados.

En nuestro estudio no realizamos controles de CAIX en suero de pacientes sanos, presuponiendo la negatividad o niveles muy bajos de esta tal cual informaban las publicaciones revisadas. En próximos proyectos de investigación el tener una serie de pacientes sanos con CAIX en suero podría incrementar los resultados obtenidos, compararlo con series de pacientes con CCRcc e incluso compararlo con CAIX en suero de pacientes curados en el seguimiento.

Hemos tenido en cuenta sólo los pacientes a los que se les ha realizado nefrectomía ó nefrectomía con metastasectomía. No hemos tenido en cuenta a pacientes metastásicos no candidatos a cirugía. El poder contar con muestra de suero de estos pacientes nos ayudaría a ratificar los resultados obtenidos en pacientes metastásicos.

La principal limitación de este estudio es que se trata de un estudio unicéntrico, por lo cual, los resultados no tienen una validación externa, y aunque se realice el mismo estudio en otro centro, los criterios de inclusión/exclusión y la metodología al ser diferente no es equiparable. Tras los resultados obtenidos y al ser estos favorables, se debería realizar un proyecto de estudio de investigación multicéntrico con criterios comunes para unificar resultados y poder conseguir así una validación externa de los resultados de cara a poder aplicarlos a la práctica clínica diaria.

9.3 FINANCIACIÓN.

Este proyecto se llevó a cabo con el respaldo económico de los proyectos activos de los cuales son investigadores los directores de la presente propuesta de tesis.

- Grupo de investigación DGA: Oncología Médica GIIIS-025 B-30: Ayudas anuales a grupos consolidados de investigación. Comunidad Autónoma de Aragón 2003-2018
- Grupo de investigación DGA: INDIVO B30_20D: Ayudas anuales a grupos consolidados de investigación. Comunidad Autónoma de Aragón 2018-Actualidad.
- Proyecto FIS PI13/02140.

[10 APÉNDICES Y/O ANEXOS.]

*Expresión de Anhidrasa Carbónica IX en Carcinoma de Células Renales.
Implicaciones diagnósticas y pronósticas.*

10 APÉNDICES Y/O ANEXOS.

ANEXO I. Hoja de recogida de datos clínicos.

ANEXO II. Hoja de referencia entre el Número de Historia Clínica y el Número de muestra identificativa.

ANEXO III. Consentimiento informado de nefrectomía radical.

ANEXO IV. Consentimiento informado de participación en estudio de investigación.

ANEXO V. Dictamen favorable CEICA.

Núm. Registro	
Núm. muestra identificativa	Se identificarán las muestras con la referencia R-nº
Sexo	
Fecha de nacimiento	
Éxito.	0=NO 1=SÍ
Éxito relacionado con la neoplasia.	0=NO 1=SÍ
Fecha del éxito.	
Fecha nefrectomía.	
Edad.	En la fecha de la nefrectomía
Histología.	Cada variante histológica referenciada con un número del 1-9
Edad 2.	Edad redondeada a la baja.
Fuhrman.	Grado nuclear de Fuhrman
Necrosis.	0=NO 1=SÍ
T.	Según la clasificación TNM de 2017
T mayor de 10cm.	0=NO 1=SÍ
N.	Según la clasificación TNM de 2017
M.	Según la clasificación TNM de 2017
Estadio.	TNM agrupado por estadios.
Cm.	Centímetros
ECOG al inicio.	Estado general o <i>Performance Status</i> medido mediante la escala ECOG.
Localización de la M.	
Hb baja.	Hombres: <14,0g/100 ml 0=NO 1=SÍ Mujeres: <12,0 g/100 ml 0=NO 1=SÍ
Plaquetas altas.	> 450.000/mm ³ 0=NO 1=SÍ
Neutrófilos altos.	> 62% (5800/mm ³) 0=NO 1=SÍ
Calcio corregido alto.	> 2,7mmol/l 0=NO 1=SÍ
Karnofsky menor 80%	Escala Karnofsky o KPS (0-100%)

Tratamientos <1 año	0=NO 1=SÍ
ECOG M1	
SSIGN SCORE	
UISS SCORE	
UISS SCORE M1	
MSKCC SCORE	
E. VEGF	Expresión VEGF
E. HIF	Expresión HIF
E. VEGFR1	Expresión VEGFR1
E. PTEN	Expresión PTEN
E. VEGFR2	Expresión VEGFR2
E. CAIX	Expresión CAIX
E. VEGFR3	Expresión VEGFR3
Fecha última revisión	
Fecha último contacto SALUD	
Progresión	0=NO 1=SÍ
Tiempo de seguimiento	
SLE	Supervivencia libre de progresión
Fecha 1ª progresión	
Tratamiento 1ª línea	Tratamiento administrado
Fecha 2ª progresión	
Tratamiento 2ª línea	Tratamiento administrado
Fecha 3ª progresión	
Tratamiento 3ª línea	Tratamiento administrado
SG	Supervivencia global
NOTAS	

Número de referencia	NHC
R1	
R2	
R3	
R4	
R5	
R6	
R7	
R8	
R9	
R10	
R...	



HOSPITAL CLINICO
UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESA"

Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

1 ^{er} Apellido: _____	
2 ^o Apellido: _____	
Nombre _____ nº Historia _____	<input type="text"/>
Fecha _____ Cama: _____ Servicio _____	

AUTORIZACIÓN DE
TÉCNICAS DE RIESGO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA NEFRECTOMÍA RADICAL

DECLARO

Que el Doctor/a, me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a una **NEFRECTOMÍA RADICAL**.

1. Mediante este procedimiento se pretende la eliminación del riñón enfermo y la desaparición de los síntomas que provoca.
2. El procedimiento requiere la administración de anestesia y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos le informarán los servicios de anestesia y hematología.
3. Mediante esta técnica se procede a la extirpación radical del riñón. Esto es así porque la intervención suele realizarse para tratar un tumor maligno y, habitualmente, con intención curativa o paliativa. En ocasiones puede asociarse a una linfadenectomía regional o radical. De forma excepcional la nefrectomía puede realizarse tras inmunoterapia.

Esta intervención se realiza bajo anestesia general y habitualmente las incisiones más comunes son la abdominal y la toracoabdominal en función del tamaño, localización y lesiones. El médico me ha explicado que en ocasiones la cava está afectada, en cuyo caso será necesario actuar sobre ella y sobre la vena renal para extirpar el trombo.

Esta intervención es una cirugía importante y que su dificultad y gravedad dependen de la enfermedad del riñón y de las características del enfermo: aumenta en los pacientes muy obesos, en los de mayor edad, en los que tienen problemas respiratorios, cardíacos, diabéticos, etc.

El postoperatorio normal es prolongado y durante ese tiempo se irán retirando las sondas o drenajes cuando el médico lo considere oportuno.

4. A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento,

como no conseguir la extirpación del riñón y la persistencia de la sintomatología previa, total o parcialmente;

- El desarrollo de una infección urinaria como consecuencia de la sonda vesical postintervención, si ésta fuera precisa;
- Hemorragia incoercible, tanto durante el acto quirúrgico como en el postoperatorio cuyas consecuencias son muy diversas dependiendo del tipo de tratamiento que haya de necesitarse, oscilando desde una gravedad mínima hasta la posibilidad cierta de muerte, como consecuencia directa del sangrado o por efectos secundarios de los tratamientos empleados;
- Complicaciones pulmonares como consecuencia de la apertura del tórax (neumonía, hemotórax o sangrado en la cavidad torácica, neumotórax o aire en la cavidad torácica, hernia diafragmática como consecuencia de la apertura del diafragma); parálisis diafragmática como consecuencia de la lesión del nervio frénico y con repercusiones respiratorias más o menos graves dependiendo de la intensidad de la lesión; piotorax o infección masiva de la cavidad torácica con posible resultado de muerte; insuficiencia respiratoria como consecuencia de complicaciones anteriores o patología previa, que oscilará desde leve a muy grave con resultado de muerte.
- Problemas y complicaciones derivadas de la herida quirúrgica (infección con diferente gravedad, dehiscencia de sutura –apertura-, fístulas permanentes o temporales, defectos estéticos derivados de algunas de las complicaciones anteriores o procesos cicatriciales anormales, intolerancia a los materiales de sutura que puede llegar incluso a la necesidad de reintervención para su extracción;
- Lesiones de otras vísceras (intestino, bazo, hígado...) a veces de consecuencias imprevisibles; lesión vascular importante (vena cava, aorta, arteria y vena suprarrenales, etc.)
- Tromboembolismos venosos profundos o pulmonares cuya gravedad depende de la intensidad del proceso; hemorragias digestivas que son infrecuentes pero presentes aunque se tomen medidas profilácticas y cuya gravedad depende de su intensidad.
- Complicaciones abdominales como consecuencia de la apertura del abdomen (parálisis intestinal pasajera o persistente, obstrucción intestinal que precise la práctica de intervenciones con resultados imprevisibles (peritonitis o infección de la cavidad intestinal), con resultados imprevisibles.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, suero...), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo de mortalidad.

5. Para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa.

- 6. Usted debe informar de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.
- 7. Por su situación actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como:

.....

- 8. En su caso, no existe otra opción como tratamiento curativo, ya que la radioterapia, la quimioterapia o la inmunoterapia son tratamientos paliativos.
- 9. De manera libre y voluntaria doy mi consentimiento para, una vez extirpado el riñón, donar altruistamente parte del mismo para su uso en proyectos de investigación sobre fisiología renal y marcadores renales de actividad tumoral.

He sido informado de que se me extraerá una o varias muestras de sangre durante el ingreso, para los mismos fines de investigación. He podido hacer preguntas sobre los estudios, su metodología, finalidad y sus posibles beneficios futuros.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del procedimiento.

Y en tales condiciones doy

CONSENTIMIENTO

D. / Dña.manifiesta que ha recibido información suficiente y en términos comprensibles para tomar la decisión de acuerdo con su propia y libre voluntad y **presta su consentimiento y autorización** a la práctica de la intervención reseñada.

En Zaragoza adede

Firma del Médico
(nº colegiado)

Firma del paciente o representante legal

RENUNCIA AL DERECHO DE INFORMACIÓN

Manifiesto que por razones personales, **renuncio** al derecho de información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de **no recibir información**, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado anterior.

En Zaragoza adede

Fdo.: El/La Paciente.

DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO:

D. / Dña. . , decido no dar mi consentimiento para que se efectúe la intervención reseñada. Me han sido explicadas, entiendo y asumo las repercusiones que esta decisión pudiera ocasionar sobre la evolución del proceso

En Zaragoza a de de

Firma del paciente o representante legal

REVOCACIÓN

D. / Dña., retiro mi consentimiento prestado anteriormente, sin que sea necesario aducir justificación alguna.

En Zaragoza adede

Firma del paciente o representante legal

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Estudio del fenotipo molecular de células de carcinoma de células renales (RCC), obtenidas tras nefrectomía radical. Implicaciones diagnósticas y pronósticas.

Yo, D. _____

He sido informado por el Dr. _____,
de las características y metodología empleadas en la realización del presente estudio.

He sido informado de que se me extraerá una muestra de sangre , con la que se realizarán las determinaciones planteadas en el estudio.

Autorizo el tratamiento informatizado de mis antecedentes médicos, habiendo sido informado de que los mismos se utilizarán únicamente para la realización del presente estudio y con criterios de confidencialidad.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y se me han contestado

Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria y sé que en cualquier momento puedo revocarla, sin dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

PRESTO LIBREMENTE MI CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Zaragoza a _____ de _____ de 201

Firma del investigador responsable

Firma del Paciente

CODIGO DEL PACIENTE _____

Versión Enero de 2016

INFORMACION ADICIONAL PARA EL PACIENTE SOMETIDO AL ESTUDIO

Con el presente documento, pretendemos informar a quien proceda de que: el proyecto que lleva por título,

Estudio del fenotipo molecular de células de carcinoma de células renales (RCC), obtenidas tras nefrectomía radical. Implicaciones diagnósticas y pronósticas.

- Supone única y exclusivamente un proyecto de investigación en el que se pretende identificar nuevos marcadores pronósticos que nos ayuden en el cáncer de riñón.
- Se prevé una duración de al menos 4 años para la realización de dicho estudio.
- Los pacientes que den su consentimiento para participar en el estudio, lo harán de forma voluntaria, y podrán abandonar el estudio cuando crean oportuno, sin que esto tenga repercusión alguna en la atención sanitaria del paciente.
- Los participantes en el estudio no habrán de someterse a tratamiento alguno, únicamente se obtendrá una muestra de sangre o tejido (en aquellos casos en los que tenga lugar el procedimiento quirúrgico).
- Se asegura la confidencialidad y garantía del anonimato, para lo cual se utilizará para identificar a cada uno de los individuos un código disociado conocido únicamente por el investigador.
- Está prevista la realización de un estudio genético de los pacientes sometidos al estudio lo cual no implica repercusión alguna, además de que los datos obtenidos podrán estar dispuestos para el paciente en cualquier momento.

Versión Enero de 2016



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI16/0204

9 de noviembre de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/11/2016, Acta N° 19/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Estudio del fenotipo molecular de células de Carcinoma de Células Renales (RCC), obtenidas tras nefrectomía radical. Implicaciones pronósticas y diagnósticas.

Alumno: Cristina Plaza Alonso

Directores: José Manuel Sánchez Zalabardo y Berta Sáez Gutiérrez

Centro de realización: HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: julio/2016

Versión documento de información y consentimiento informado: enero/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención del consentimiento informado de los participantes, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 9 de noviembre de 2016

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

