

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**CIRUGÍA CONSERVADORA EN LOS TUMORES
RENALES**

**Trabajo de Tesis para optar
al Título de Doctor en Medicina y Cirugía**

Rubén Guillermo Bengió

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2009

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director:

Profesor Doctor Roberto Kerkebe

Integrantes:

Profesor Doctor Aldo Eynard

Profesor Doctor Marcelo Yorio

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía “LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”

DEDICATORIAS

A mi esposa Verónica y a mis hijos María Candelaria, Florencia, Rocío y Santiago Agustín.

A la memoria de Rubén Roberto y Rubén Eduardo.

A mi padre y a mi madre.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, por su apoyo y estímulo permanentes e incondicionales para encarar este proyecto y, sobre todo, para su concreción.

A mi madre, por su ejemplo de perseverancia.

A mi esposa e hijos por su paciencia, apoyo y compromiso.

A Marcelo El Hay, mi amigo e inestimable compañero en la mayor parte de mi vida urológica y partícipe necesario de este proyecto.

A mi hermana Verónica, por la ayuda en la interpretación de todo el material que me permitió elaborar este trabajo.

A mis colegas y médicos residentes del Servicio de Urología del Hospital Córdoba, que colaboraron activamente en el comienzo y desarrollo de esta experiencia.

A mis amigos y compañeros del Servicio de Urología de la Clínica Sucre, Sergio Orellana, Leandro Arribillaga, Juan de Benito, Marta Ledesma y Julio Baistrocchi por su cooperación y amistad.

A todos los anestesiistas, instrumentistas y enfermeras de la Clínica Sucre y del Hospital Córdoba por su cooperación para la concreción de esta experiencia.

A mis secretarias del Servicio de Urología de Clínica Sucre por su apoyo y comprensión

INDICE

RESUMEN.....	8
SUMMARY.....	10

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Consideraciones generales.....	12
1.2 Epidemiología del cáncer renal.....	14
1.3 Factores de riesgo en el cáncer riñón.....	15
1.4 Patología del cáncer de células renales.....	19
1.5 Estadificación y gradación histológica de los tumores de riñón.....	23
1.6 Presentación Clínica.....	26
1.7 Tratamiento del cáncer renal clínicamente localizado.....	28
1.8 Cirugía conservadora.....	32
Hipótesis de Trabajo.....	35
Objetivos.....	36

CAPÍTULO 2: MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Pacientes y metodología diagnóstica.....	37
2.2 Técnica quirúrgica.....	40
2.3 Evaluación anatomopatológica.....	46
2.4 Análisis estadístico.....	48

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

3.1 Resultados histopatológicos ex vivo.....	50
3.2 Resultados histopatológicos in vivo.....	52
3.3 Evaluación de función renal en la cirugía conservadora.....	55
3.4 Complicaciones de la cirugía conservadora.....	56
3.5 Sobrevida de la cirugía conservadora.....	58

CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

4.1 Experiencia ex vivo.....	60
4.1.1 Cirugía radical y tumores incidentales benignos.....	60
4.1.2 Multiplicidad tumoral en el cáncer renal.....	61

4.1.3 Técnica de la cirugía conservadora.....	62
4.2 Experiencia in vivo.....	63
4.2.1 Tamaño tumoral.....	64
4.2.2 Impacto de los márgenes positivos en la cirugía conservadora.....	65
4.2.3 Impacto de la cirugía conservadora en la función renal.....	67
4.2.4 Adrenalectomía y cirugía conservadora del parénquima renal.....	69
4.2.5 Resultados clínicos de la cirugía conservadora.....	71
4.2.6 Complicaciones de la cirugía conservadora.....	74
Conclusiones.....	76
BIBLIOGRAFÍA.....	78
ANEXO.....	95
Certificaciones	
Presentación a Congresos y Publicaciones	

RESUMEN

El incremento de la incidencia del cáncer renal en los últimos 15 años puede ser explicado, al menos parcialmente, por el empleo intensivo de los métodos de diagnóstico por imágenes de la patología abdominal. Como resultante de ello se ha registrado un importante aumento de diagnósticos incidentales de tumores pequeños, localizados y asintomáticos. Estas características colocaron progresivamente en un primer plano a las técnicas quirúrgicas orientadas a la preservación de parénquima o conservadoras. Las mismas habían estado reservadas para situaciones imperativas, en caso de tumores bilaterales o en riñones únicos, pero este abordaje comenzó a ampliar su indicación a pacientes con tumor renal unilateral y riñón contralateral sano.

Muy tempranamente nos interesó esta concepción del tratamiento de tumores renales incidentales y nos propusimos introducirnos en la misma siguiendo dos líneas de trabajo. Por un lado comprobar si la enucleación tumoral, una de las técnicas de exéresis, permitía la extirpación completa del tumor sin dejar tejido neoplásico residual en el parénquima remanente. Esto se llevó a cabo por medio de la práctica de la enucleación de tumores de distinto tamaño en piezas de nefrectomía radical (*ENUCLEACIÓN EX VIVO*). Por otro parte, comprobar los resultados clínicos de la enucleación *IN-VIVO* de tumores de pequeño tamaño.

La experiencia “ex – vivo” fue realizada sobre 43 especímenes, y nos permitió corroborar que los tumores de un diámetro menor a 4 cm podrían ser resecados tomando como plano de clivaje la pseudocápsula que los separa del parénquima renal, conjuntamente con una delgada lámina de tejido renal aparentemente sano que incrementaba las posibilidades de ausencia de cáncer residual. Cuando los tumores tuvieron un diámetro mayor a los 4 cm se pudo constatar histológicamente un 13% de compromiso del margen de resección quirúrgico. Asimismo, los tumores pequeños exhibieron un bajo grado de manera uniforme (grados I y II de Furhman), y el 20% de estos tumores tratados con nefrectomía radical correspondieron a tumores benignos.

La experiencia “in - vivo” se efectuó en cinco casos con indicación imperativa y en 62 casos electivos. En estos últimos el diámetro tumoral no excedió los 5 cm. de diámetro. Los resultados del seguimiento clínico mostraron dos recurrencias sistémicas en los casos de indicación imperativa y dos recurrencias locales en las electivas. Estos últimos fueron intervenidos practicándose una nefrectomía radical, no registrándose recurrencias locales durante el período de seguimiento. Siete casos mostraron

histopatológicamente que eran lesiones benignas (10.4%), por lo que los mismos hubieran sido sometidos a un tratamiento excesivo si se les hubiera realizado una nefrectomía radical.

Nuestros resultados, coincidentes en general con la literatura internacional actual, permiten establecer que la cirugía conservadora electiva es una práctica segura, oncológicamente efectiva, que evita sobretratamientos y preserva la función renal en contraposición con los distintos grados de insuficiencia renal observados con la nefrectomía radical.

SUMMARY

The increase in the incidence of renal cancer along the last fifteen years may be explained, at least partially, by the intensive use of image diagnosis methods in abdominal pathology. As a result, it has been registered an important increment of incidental diagnosis of small tumours, which were localized and asymptomatic. These characteristics placed gradually in the foreground surgical techniques devoted to the preservation of parenchyma also called conservatives, which had been reserved for imperative situations in case of bilateral tumours or in unique kidneys, but they expanded now to renal tumours with a healthy contralateral kidney.

We became interested in this conception due to earlier encouraging experiences in the treatment of incidental kidney tumours and thus we decided to go further in it following two lines of working. On the one hand, to prove if the tumor enucleation, one of the chosen exeresis techniques, allows the complete extirpation of the tumour without leaving residual tumor tissues in the surrounding parenchyma. This procedure was carried out by means of the practice of the enucleation of different sizes tumours localized in radical nephrectomy pieces (enucleation ex-live). Alternatively, in a number of patients, in order to to prove the clinical results, live enucleation of small size tumours were carried out.

The ex-live experience was performed in 43 specimens and the consistent results lets us to corroborate that those tumours having a diameter lower than 4 cm could be easily enucleated taking as a cleavage plane the pseudocapsule that usually separate them from the apparently normal renal parenchyma. Tumours were excised together with a thin sheet of apparently healthy tissue, here adding more chances regarding the absence of residual cancer. When the tumoral diameters were bigger than 4 cm ulterior hystopathological study showed that a 13 % of compromise was observed in the surgical resection margin. Likewise, the small tumours showed a low grade in a uniform way, (Furhman grade I and II) and 20 % of tumours smaller than 4 cm that were excised by radical nephrectomy corresponded to benign ones.

The live experience was carried out in 5 cases with imperative indication and in 62 elective cases, whose tumoral diameter did not exceed the 5 cm diameter. The follow up and the clinical results showed two systematic recurrences in cases of imperative indication and two local recurrences in elective cases, in whom a radical nephrectomy was performed and in the period of follow-up no local recurrences was registered. In

seven patients the hystopathological study pointed out that they were benign entities (10.4%), which would have been overtreated if a radical nephrectomy had been made.

Our results, in a general agreement with current international literature about this issues, let us to propose that the conservative elective surgery in small renal tumours may be a secure practice, oncologically effective and that avoids overtreatments thus protecting the renal function in contrast to the different grades of kidney failures developed following radical nephrectomy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONSIDERACIONES GENERALES

En los últimos 130 años, la nefrectomía total fue el abordaje quirúrgico tradicional y el eje del tratamiento con intención curativa, ya que remueve el tumor primario con un margen de seguridad amplio y el abordaje del pedículo es relativamente simple, con lo que la morbilidad de esta modalidad terapéutica, ampliamente probada, es aceptable. Esta indicación es muy atractiva, ya que la mayoría de los pacientes cuentan con un riñón contralateral sano, situación que le permite al paciente una vida sin restricciones luego de la cirugía.

Vermooten en 1950 describió su experiencia preliminar en la preservación del riñón en patología tumoral, reseca la lesión y manteniendo el resto del parénquima sano (1). Esta modalidad terapéutica reconocía como indicaciones precisas aquellas situaciones en las que la nefrectomía radical produciría insuficiencia renal y la necesidad de diálisis inmediata, tales como casos de tumor renal bilateral, tumor en riñón único anatómico o funcional y en pacientes con riñón contralateral funcionando pero con compromiso actual o potencial que permitan suponer su incompetencia a futuro (litiasis, pielonefritis crónica, uronefrosis).

En las situaciones descritas, la nefrectomía radical seguida de diálisis con o sin trasplante renal posterior asegura la remoción completa del tumor, asumiendo que han sido excluidos focos extra renales. Sin embargo, las expectativas de calidad de vida y de supervivencia deben ser atemperadas, habida cuenta los riesgos y complicaciones de la diálisis y el trasplante, añadiéndose en este último la posibilidad de recurrencias y nuevos tumores por influencia de la inmunosupresión.

Sin embargo, al describir Vermooten esta técnica hace más de medio siglo, la gran mayoría de los tumores renales diagnosticados eran de gran tamaño, con pacientes sintomáticos, ya que la detección se realizaba en base al examen clínico y métodos imagenológicos muy limitados (urograma de excreción y arteriografía). Esto determinaba que la mayor parte de los tumores renales encontrados estuvieran en etapas evolutivas avanzadas, con compromiso del pedículo, la cápsula o la grasa perirrenales y poco parénquima renal viable. Ello hizo que esta técnica no fuera ampliamente aceptada y se popularizara la cirugía radical, quedando la cirugía con preservación de parénquima o conservadora limitada sólo a aquellos casos con indicación mandatoria (monorrenos anatómicos o funcionales, tumores bilaterales). Los abordajes incluían el autotrasplante

para la exéresis ex vivo de los tumores, con preservación del parénquima con distintas soluciones.

Con el perfeccionamiento y la extensión del empleo de otras modalidades de diagnóstico por imágenes, fundamentalmente la ultrasonografía (USG) y la tomografía axial computada (TAC), la tasa de detección de los tumores descubiertos incidentalmente se ha incrementado del 5 al 13% a comienzos de la década del 70, al 48-66% en los años más recientes (2).

Este nuevo escenario planteado por el diagnóstico clínico o incidental de tumores pequeños en porcentajes superiores al 50%, la observación que el 15-20% de los mismos no eran tumores malignos (y por lo tanto pasibles de tratamientos menos agresivos) y las distintas comunicaciones que el tamaño tumoral es un factor crítico en el pronóstico de evolución y sobrevida, dieron pie al incremento de las indicaciones de las conductas quirúrgicas conservadoras en casos de tumor pequeño unilateral con riñón contralateral sano. Este nuevo enfoque asociado a un refinamiento de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados perioperatorios, el mayor conocimiento de la genética molecular y la comprensión más acabada de la inmunobiología de los tumores sólidos, ha contribuido a mejorar los resultados del tratamiento del cáncer renal.

El concepto alternativo de cirugía conservadora o con preservación de órgano implica la exéresis completa del tumor con conservación de la mayor proporción posible del parénquima sano, objetivos que deben ser sopesados cuidadosamente para evitar que la consecución de uno de ellos no se obtenga en desmedro del otro. Esta técnica se lleva a cabo por medio de la exéresis de la masa renal seccionando a través del parénquima sano, tratando de dejar un margen de seguridad adecuado.

Aceptada unánimemente las indicaciones imperativas de la cirugía conservadora (3-6), las controversias están focalizadas actualmente en su indicación en casos de tumor unilateral con riñón contra lateral sano.

Estas conductas conservadoras, a aplicar con criterio electivo, reconocen como objetivos no tratar en exceso a tumores benignos con cirugía radical, preservando la mayor parte del parénquima renal a través de la eliminación del tumor por medio de exéresis segmentaria o parcial del órgano o de la enucleación tumoral. De no menor importancia es la posibilidad de prever la eventualidad de lesión o enfermedad tardía del contralateral sano, que llevarían a diálisis y trasplante en caso de practicarse inicialmente una nefrectomía radical. Por otra parte, aún controvertida en cuanto a su incidencia, la conducta conservadora evitará los casos de insuficiencia renal por

hiperfiltración en riñones solitarios por nefrectomía (7).

Las objeciones a la cirugía con preservación de órgano residen en la posibilidad de multicentricidad tumoral, con la presencia en el parénquima remanente de lesiones que pudieran pasar inadvertidas por su pequeño tamaño, la eventualidad de tumor residual en el lecho tumoral cuando se usa la técnica quirúrgica de la enucleación y el valor relativamente escaso de preservar parénquima dado lo infrecuente del fallo renal o enfermedad del riñón contralateral luego de la nefrectomía. Sin embargo, son los porcentajes de sobrevida libre de enfermedad y los promedios de complicaciones los factores decisivos para juzgar la cirugía electiva conservadora, siendo esta indicación objeto de continuo debate desde los primeros trabajos publicados (8).

Se desarrollarán sucesivamente aspectos referidos a la epidemiología de los tumores renales, su expresión clínica y metodología diagnóstica, sistemas de estadificación y gradación histológica y pautas generales de su tratamiento.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER RENAL

Los tumores malignos de riñón representan más del 2% de los cánceres diagnosticados en los Estados Unidos (9), con lo que se constituye en el tercer tumor génitourinario, presentando un importante crecimiento en la incidencia de nuevos casos diagnosticados en los últimos 20 años. No se contaban en nuestro país con estadísticas confiables referidas a la incidencia de los tipos de neoplasias, pero los datos obtenibles del Atlas de Mortalidad por Cáncer 1997-2001, permiten estimar que representa casi el 2% de las causas de mortalidad por patología oncológica (10). Es de destacar un primer estudio realizado en Córdoba, referido a la incidencia de los cánceres más frecuentes, indican que su distribución varía según los diversos departamentos. Es de prever que el cáncer de riñón pudiese tener una geolocalización diferenciada (11), como lo sugieren los índices de mortalidad por cáncer renal en nuestro país, que varían en las distintas provincias argentinas entre un 3.6 y 6.9% (10). Una revisión de la incidencia de los cánceres de riñón en distintos países del mundo muestra variaciones muy marcadas, desde 10 a 15 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes registrados en Alemania y Estados Unidos hasta 1 a 3 casos por 100.000 habitantes denunciados en Cuba, Vietnam y Angola (12). La mayor incidencia se registra en individuos de la séptima década de vida, con una media en el diagnóstico de 66 años, y una media de muerte por causa específica de 70 años.

Las estadísticas del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos (US Surveillance, Epidemiology and End Results) demuestran un sostenido crecimiento en la incidencia del cáncer renal del orden del 2.3 al 4.3 % anualmente (13). Este incremento en la incidencia se produjo en todos los grupos etarios, con un aumento en el diagnóstico de tumores localizados. Este fenómeno puede explicarse parcialmente por el aumento del número de tumores asintomáticos diagnosticados incidentalmente como resultado del uso extendido de modalidades no invasivas de diagnóstico de patologías abdominales, pasándose del 10% de tumores incidentales registrados en la década de los 70 al 60% en 1998 (14). No obstante, estos diagnósticos incidentales no pueden, por sí solos, explicar totalmente el referido incremento (15).

A pesar de la marcada migración a estadios más tempranos observados en la última década, la evidencia epidemiológica sugiere un incremento en todos los estadios del cáncer renal, incluyendo los casos localmente avanzados y los metastáticos. De esta forma, entre el 30 y el 40% de los pacientes con tumores renales presentan enfermedad diseminada al momento del diagnóstico o la desarrollarán ulteriormente. Lo anterior se traduce en las cifras de incidencia y mortalidad por cáncer renal ocurridas en Estados Unidos en el año 2008, y cuya comparación con las registradas en 1971 demuestra que la incidencia creció 5 veces a la vez que la tasa de mortalidad se duplicó (16). De lo anterior se desprende que el aumento de tratamientos exitosos de los pequeños tumores descubiertos incidentalmente no compensan el incremento de mortalidad causado por los tumores más avanzados y metastáticos.

Aún cuando la enfermedad es rara en pacientes jóvenes, Lieber ha comunicado una serie de 89 pacientes entre los 20 y 40 años observados en un período de 28 años. Los mismos tuvieron un pronóstico y evolución similar al de los adultos de más edad (17).

1.3 FACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER DE RIÑÓN

Varios factores de riesgo han sido implicados en el cáncer de riñón, incluyendo tabaco, ciertas medicaciones y condiciones preexistentes como obesidad, hipertensión y predisposición genética.

TABACO

Aún cuando los hallazgos no son enteramente consistentes, distintos estudios han reportado un riesgo significativo entre los fumadores (18-20)

Estudios de cohortes con muestras de suficiente tamaño han sido positivas, mereciendo señalarse el realizado por Mc Loughling, con un seguimiento de más de 25 años que muestra una clara relación entre cantidad de cigarrillos y respuesta neoplásica (21). La interrupción del hábito decrece significativamente el riesgo de cáncer renal después de un período de 10 años de abstinencia (22)

Adicionalmente, estudios poblacionales indican que el 27 al 37% de los cánceres renales en el varón, y entre el 10 al 24% en mujeres pueden ser causados por el cigarrillo (23)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se han publicado estudios que han relacionado la hipertensión arterial por sí misma con riesgo de padecer un cáncer renal (24). Meta-análisis han confirmado los estudios iniciales, sugiriendo, además, que el incremento en la incidencia de hipertensión arterial puede ayudar a explicar el aumento de casos de cáncer renal (25).

Los tratamientos aplicados a la hipertensión arterial, como los diuréticos, han sido asociados a cáncer renal en varios estudios epidemiológicos (26, 27).

Por otra parte, los analgésicos han sido relacionados con cáncer renal en algunos estudios, pero la evidencia epidemiológica no es concluyente. Así, los estudios de cohortes que recibieron fenacetina no produjeron resultados de fuerte evidencia, a diferencia de los observados con este analgésico con relación a los tumores uroteliales de las vías excretoras superiores (28).

OBESIDAD

Son numerosos y coincidentes los estudios que encontraron una asociación positiva entre peso corporal y cáncer renal. Las personas obesas tienen 3 veces más posibilidades de padecer cáncer renal que las que no lo son, siendo esta relación más marcada en las mujeres (29). El mecanismo por el cual la obesidad predispone al cáncer renal no aparece claro, pero aquélla puede condicionar la aparición de la neoplasia por incremento de la producción de estrógenos endógenos, habiéndose demostrado la capacidad tumorigénica de los mismos en hámsters (30). De igual modo, se incrementa la biodisponibilidad de la fracción libre del factor de crecimiento celular insulín dependiente, el que pareciera estar involucrado en la cancerogénesis renal (31)

ENFERMEDADES RENALES PREEXISTENTES

Existen observaciones de mayor incidencia de cáncer renal en pacientes urémicos sometidos a hemodiálisis, particularmente en aquéllos con enfermedad quística adquirida (32). La prevalencia de esta afección ha sido demostrada en pacientes bajo diálisis prolongada, sugiriéndose que dicha condición representa una situación precursora del cáncer renal (33)

Algunos estudios han asociado el aumento de riesgo de padecer cáncer renal con ciertas afecciones tales como litiasis, infecciones urinarias, malformaciones congénitas y glomerulopatías (34, 35), pero sin haberse establecido una relación consistente entre estas patologías y el cáncer renal.

FACTORES GENÉTICOS

La comprensión de las bases biológicas del cáncer renal está más avanzada actualmente que las de cualquier otro tumor sólido. Sobre la base de estos conocimientos, puede afirmarse que el cáncer renal es una enfermedad heterogénea que debe considerarse mejor como una familia de neoplasias antes que una entidad única. La diferencia entre los varios tipos de cáncer renal está relacionada no sólo con los diferentes eventos moleculares involucrados con la oncogénesis, sino también con los sitios epiteliales donde ocurren estos eventos, dando lugar a distintos perfiles morfológicos, antigénicos e inmunofenotípicos (36).

Estas diferencias biológicas son reflejadas en el dispar curso clínico de los cánceres de riñón y en las variables pronósticas de cada caso individual.

El estudio de las formas hereditarias de los tumores renales ha sido esencial para el conocimiento de los hechos moleculares de la enfermedad, permitiendo la identificación de las familias afectadas y el descubrimiento de las mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo individual del tumor.

Existen descriptas, a la fecha, distintas formas hereditarias del cáncer renal que incluyen, entre otras, a la enfermedad de Von Hippel Lindau, el carcinoma renal papilar hereditario y la enfermedad de Birth-Hogg-Dubè (36)

El síndrome de Von Hippel Lindau (VHL) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, y quienes la padecen pueden presentar tumores de retina, cerebelo, médula espinal, páncreas, suprarrenales, riñones y epididimitis. El riesgo aumentado de padecer cáncer renal fue encontrado no sólo en los individuos con

parentesco de primer grado, sino también en los relacionados de segundo y tercer grado, sugiriendo la existencia de modalidades hereditarias de genes de menor penetrancia que pueden jugar un papel en la susceptibilidad a cánceres esporádicos (37).

Los tumores relacionados al síndrome VHL son mayoritariamente de células claras, y están asociados a la mutación del gen supresor VHL localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (38) En los casos esporádicos, la mutación somática VHL ha sido observada en aproximadamente el 50% de los tumores (39) El 60% de los pacientes con VHL desarrollarán lesiones renales sólidas y quísticas, resultando en una significativa morbilidad y potencial mortalidad.

Los pacientes con VHL con lesiones sólidas son seguidos hasta que estas últimas alcancen los 3 cm, recomendándose en esa situación cirugía conservadora de parénquima. En una serie de 181 pacientes manejados con esta estrategia, ningún paciente con tumores menores de 3 cm desarrolló enfermedad metastásica (40). El advenimiento de los métodos modernos por imágenes ha permitido el seguimiento más eficiente de esta enfermedad, toda vez que antes del desarrollo de la TAC, la enfermedad metastásica era la principal causa de muerte en los pacientes con VHL (41)

El carcinoma papilar renal hereditario fue descrito inicialmente por Zbar en 3 familias con varios miembros afectados por cáncer papilar renal (42). El desorden no fue asociado a alteraciones del cromosoma 3 ni a la pérdida de heterocigosidad en el locus del gen VHL, concluyendo los autores que un gen diferente estaría involucrado. Estudios posteriores permitieron identificar el locus responsable en el cromosoma 7q 31, correspondiendo al protooncogen met (43) Subsecuentes investigaciones identificaron la mutación de tirosín kinasa en el campo de met, sugiriendo que la misma lleva a la activación de la proteína met y desarrollo de los tumores papilares (44)

Los individuos de familias con cáncer papilar hereditario tienen alto riesgo de desarrollar tumores papilares multifocales y bilaterales. Debido al carácter autosómico dominante y al fenotipo de alta penetrancia de esta alteración, los pacientes tienen riesgo de desarrollar hasta 3000 focos lesionales en cada riñón.

Los tumores tienden a aparecer tardíamente, con una media de edad entre los 50 y 70 años, aún cuando miembros de esa familia desarrollaron tumores entre los 19 y 35 años, y algunos de estos individuos padecieron enfermedad metastásica. (45)

Los tumores papilares hereditarios se manejan con los mismos criterios que los de VHL, con conductas de exéresis conservadoras en tumores mayores de 3 cm.

El síndrome de Birt- Hogg- Dubè (BHD) es una genodermatosis hereditaria con carácter autosómico dominante caracterizada por el desarrollo de pápulas cutáneas en el rostro, cuello y parte superior del tronco. Luego del hallazgo de tumores renales cromóforos múltiples y bilaterales en un individuo que padecía el síndrome (46), estudios realizados en 150 individuos permitieron identificar 3 familias con manifestaciones de síndrome de BHD y tumores renales en los cuales el mapeo genético no mostró mutaciones en los genes VHL y met. Subsecuentes estudios genéticos establecieron la localización del gen de BHD en el cromosoma 17p 11.2, y expresa una nueva proteína, foliculina, que se comporta como un gen supresor y predispone a tumores renales cuando ambas copias del gen están alteradas (47, 48)

La gradual elucidación de los mecanismos por los cuales las alteraciones genéticas descritas participan en los procesos de tumorigénesis no sólo tiene importancia para ejecutar políticas de vigilancia en los miembros de las familias involucradas, sino que también proveen las bases para el desarrollo de terapéuticas dirigidas específicamente a anular los procesos de referencia.

1.4 PATOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

La mayoría de las neoplasias renales son de origen epitelial y son malignas. El carcinoma de células renales (CCR) siempre había sido considerado como una sola entidad, pero estudios recientes han probado concluyentemente que las neoplasias epiteliales renales son un grupo de entidades distinguibles entre sí (49). La comprensión de estas clasificaciones está basada no sólo en aspectos histológicos (50), sino también en estudios moleculares y citogenéticas (51) (Cuadro I)

Cuadro I: CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS RENALES

BENIGNAS	MALIGNAS
Oncocitoma	Carcinoma renal de células claras
Adenoma papilar	Carcinoma de células renales
Adenoma metanéfrico	papilares (cromófilo)
Adenofibroma nefrogénico	Carcinoma de células renales cromóforo
Tumores de potencial maligno	Carcinoma de los túbulos colectores
Indeterminado	Carcinoma medular
Nefroma Multiquístico	Carcinoma multilocular quístico
	Carcinoma mixto (tubular y fusiforme)
	Carcinoma no clasificado

Estos nuevos conocimientos dieron lugar a una reunión de expertos en la Universidad de Heidelberg en Alemania, que fue consensuada por la Clínica Mayo (Rochester, USA), la American Cancer Society, la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC). El resultado fue una nueva clasificación de los tumores renales (52, 53), clasificación que fue adoptada por la World Health Organization en el 2004 (54) (Cuadro II)

Cuadro II: CLASIFICACIÓN Y CORRELACIÓN GENÉTICA DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS RENALES

Nefrona proximal	Células del túbulo contorneado	Carcinoma de células claras
	Proximal	3p-
	Células del túbulo contorneado	Carcinoma papilar
	Distal	7+, 17+, 3+
Nefrona Distal	Asa de Henle y túbulos colectores	Carcinoma tubular y fusado Oncocitoma
		Y-, 1-
	Células intercalares de la corteza	Carcinoma cromóforo
		Y-, 1-
	Túbulos colectores de la médula	Ca. de túbulos colectores
		1-, 6-, 14-, 15-, 22-

Carcinoma renal de células claras (CRCC)

Representa aproximadamente el 60 al 65% de los tumores renales. Se presenta entre la sexta y séptima década de vida. Se caracteriza por la pérdida del brazo corto del cromosoma 3 (3p-). Es el tumor más característico, que se presenta como un nódulo de color amarillento (por los altos contenidos de lípidos y glucógeno) que contiene capas de células tumorales sólidas, compartimentalizadas en estructuras acinares sólidas por septos fibrosos ricamente vascularizados. Es muy característico el patrón de crecimiento expansivo de estas lesiones, generalmente solitarias y bien circunscriptas, que producen una pseudocápsula de tejido fibroso de atrofia por compresión, e infiltrado inflamatorio, predominantemente linfocítico. Este patrón de crecimiento tiene mucha importancia en la técnica quirúrgica para la cirugía de enucleación tumoral con preservación de parénquima renal que describirá más adelante (55).

Carcinoma multilocular quístico de células renales

Constituye una rara variedad del carcinoma de células claras (3-6%), que se presenta en adultos de 51 años de edad promedio. El aspecto macroscópico es el de una masa bien circunscripta, multiquística, separada del parénquima renal por una pseudocápsula fibrosa. Los quistes tienen finos septos, y no se distinguen masas sólidas. No se han reportado casos de progresión tumoral en este tipo de lesiones, por lo que es cuestionado su potencial maligno (56)

Carcinoma de células renales papilar (Cromófilo)

Comprende el 7 al 14 % neoplasias epiteliales renales malignas y se presenta mayormente entre los 60 y 70 años de edad. El 60% de estos tumores se presentan en forma incidentales (57). La mayoría se presenta como lesiones unilaterales, aunque es factible encontrarlo en forma bilateral o multicéntrico, y se asocian a trisomías de los cromosomas 7 y 17, o a pérdida del cromosoma Y (58) Generalmente tiene una localización cortical, con tamaño variable entre 1 y 18 cm. Microscópicamente se objetivan las papilas con un fino pedículo fibrovascular revestido por células epiteliales neoplásicas, con tres variantes: clásico, trabecular y sólido (59) El pronóstico de esta variedad histológica es mejor que el del CRCC, y se distinguen dos subtipos en base a características citológicas y arquitectónicas, que tendrían significados pronósticos diferentes (60). Asimismo, las lesiones papilares de pequeño tamaño (menores de 1 cm)

con idéntico patrón histológico a lesiones de mayor diámetro se consideran como “adenomas”, ya que el potencial metastásico es mínimo. Este aspecto es de interés, ya que este tipo de tumores “insignificantes” es el que puede encontrarse asociado a tumores de mayor tamaño (multicéntricos).

Carcinoma de células renales cromóforas

Esta variedad representa el 6 al 11 % de los tumores epiteliales del riñón y fue descrito como una entidad con características propias por Thoennes (61). El reconocimiento de esta variante histológica tiene relevancia, ya que su significado pronóstico es sustancialmente mejor que el del CRCC, aún en presencia de metástasis, y morfológicamente puede ser confundido con el oncocitoma. Genéticamente se caracteriza por la pérdida del cromosoma 1 o el Y, aunque pueden perderse otros también (6, 10, 13, 17, 21), lo que le da una característica única de “hipodiploide”. Son tumores solitarios, no encapsulados, de color beige o pálidos, con tamaño promedio de 9 cm, con una cicatriz central en el 15% de los casos. Histológicamente, está compuesto por células redondeadas de citoplasma basófilo, con muy raras mitosis. Hay variantes sarcomatoides y eosinofílicas que plantean problemas diagnósticos con el oncocitoma.

Oncocitoma

El oncocitoma es una neoplasia renal benigna descrita por primera vez en 1942 por Zippel que representa el 3 al 7 % de los tumores renales primarios (62). Tienen una amplia distribución etaria, con una mayor incidencia luego de la 7ª década, ya que en general son asintomáticos y se descubren durante la exploración abdominal por otras causas no relacionadas a la lesión. (63) No posee una anormalidad genética que lo caracterice, aunque es común observar la pérdida del cromosoma 1 e Y y traslocaciones que involucran cromosomas 9 y 11. Son lesiones redondeadas, no encapsuladas amarillentas o amarillo pálido con una cicatriz central estrellada, presente en el 33% de las lesiones, en especial en los tumores de más tamaño. Puede ser multifocal en el 17% y bilateral en el 4% de los casos. Las células son poligonales y eosinofílicas granulares en forma característica, y se pueden disponer en nidos, acinos o túbulos en una matriz hipocelular, a menudo hialinizada. Son muy raras las mitosis, aunque se han descrito invasión de la grasa perirrenal y vascular (64)

Carcinoma de los túbulos colectores (carcinoma de los conductos de Bellini)

Representa menos del 1% de los tumores epiteliales renales y puede ocurrir a cualquier edad (13 a 87 años), aunque tiende a aparecer en individuos más jóvenes (65). Se cree que se origina en los túbulos colectores de la médula renal y su naturaleza agresiva se pone en evidencia por el hecho que el 50% de los casos se presenta con metástasis al momento del diagnóstico. Genéticamente son heterogéneos, por lo que existen dudas con relación a si son una variante histológica única o si entran en este grupo por descarte debido a su indiferenciación. Lo que está claro es que no tienen delección del cromosoma 3 o trisomía 7 / 17. Se localizan en la médula, aunque pueden comprometer la corteza, son pobremente circunscriptas y a menudo se extienden al seno renal y a la grasa hilar. Pueden ser indistinguibles de un tumor urotelial de alto grado, ya que ambos tienen un patrón de crecimiento alveolar o túbulo-alveolar y un inmunofenotipo similar.

Carcinoma Medular

Se cree que se originan en los túbulos colectores distales, y se caracterizan por su carácter agresivo y por la edad de presentación de los pacientes, que varían entre los 11 y los 39 años, generalmente afroamericanos. Está compuesta por células de muy indiferenciadas, en patrones de nidos sólidos, rodeados de estroma fibrótico o desmoplásico que está infiltrado por abundantes células inflamatorias, predominantemente polimorfonucleares.

1.5 ESTADIFICACIÓN Y GRADACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE RIÑÓN

El estadio tumoral refleja la extensión anatómica local y el compromiso de los órganos vecinos y alejados que pudieran estar involucrados. De tal manera, la estadificación proporciona información sobre características críticas del tumor, y permite seleccionar la conducta terapéutica más apropiada para los pacientes, estratificando a los mismos según el riesgo de progresión o de muerte por cáncer, y posibilitando así la evaluación de resultados en experiencias propias controladas o con las de otros autores (66).

El primer sistema formal de estadificación fue propuesto por Flocks en 1958, (67) basado en las características del tumor y en la diseminación del mismo. La modificación introducida por Robson en 1969 que establecía la consideración del

compromiso vascular para la estadificación, fue el sistema aceptado y validado por la generalidad (68).

El sistema de Robson reconocía cuatro estadios, y está expuesto en el cuadro III

Cuadro III: SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ROBSON PARA EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Estadio I: Tumor confinado por la cápsula renal

Estadio II: Extensión a la grasa perirrenal o la glándula adrenal ipsilateral, pero confinado por la fascia de Gerota

Estadio III a: Compromiso tumoral de la vena renal o de la vena cava inferior

Estadio III b: Compromiso linfático

Estadio III c: Compromiso venoso y linfático.

Estadio IV a: Diseminación a órganos contiguos excepto la glándula adrenal.

Estadio IV b: Metástasis a distancia.

Aún cuando este sistema refleja adecuadamente la extensión tumoral, no correlaciona adecuadamente con el pronóstico de la enfermedad (69) El sistema de Robson tuvo amplia difusión hasta que el American Joint Committee on Cancer (AJCC) introdujo la estadificación TNM, donde T expresa la extensión del tumor primario, N el compromiso ganglionar regional y M si la enfermedad metastásica está presente.

Así, el AJCC ha producido regularmente una revisión del sistema buscando simplificar el mismo y dotarlo de mayor exactitud predictiva. La última modificación introducida en el año 2002 dio lugar a una división en el estadio T1, (tumor de hasta 7 cm) en T1a (tumor hasta 4 cm) y T1b (tumor entre 4.1 y 7 cm), subdivisión ésta que sirvió para racionalizar las conductas quirúrgicas conservadoras en esta patología.

Sobre la base de los resultados de la metodología expuesta, la estadificación clínica de las masas renales se realiza corrientemente por el sistema TNM propuesto por la Unión Internacional Contra el Cáncer. (UICC) en 2002 (70) y homologada por la Federación Argentina de Urología en 2004 (71). (Cuadro IV)

Cuadro IV: ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE RIÑÓN (TNM, 2002)

T

Tx: el tumor primario no puede ser detectado

T0: sin evidencia de tumor primario

T1: tumor de igual o menor a 7 cm de diámetro

T1a: tumor menor o igual a 4 cm de diámetro

T1b: tumor entre 4 y 7 cm. de diámetro

T2: tumor mayor de 7 cm de diámetro, limitado al riñón

T3: tumor extendido a la vena o que invade la adrenal ipsilateral o tejidos perirrenales, pero confinado a la cápsula de Gerota.

T3a: El tumor invade la adrenal ipsilateral o el tejido perirrenal pero confinado a la cápsula de Gerota.

T3b: Tumor extendido a la vena renal o la vena cava por debajo del diafragma.

T3c: tumor extendido a la vena cava por encima del diafragma.

T4: tumor invade la cápsula de Gerota

N

N1: compromiso de un ganglio ipsilateral

N2: compromiso de múltiples ganglios, contralaterales o bilaterales.

N3: ganglios regionales fijos

N4: compromiso de ganglios yuxtaregionales

M

M0: no hay evidencias de lesiones a distancia

M1: metástasis a distancia

El sistema TNM ha sido objeto de numerosas validaciones independientes (72, 73).

Usando el método de Kaplan Meier en una cohorte de 2746 pacientes de la clínica Mayo (Rochester MN), Franck demostró que la sobrevida cáncer específica fue del 97% en T1a, 87% en T1b, 77% en T2, 53% para T3a; 44% en T3b; 37% en T3c y 20% para T4 (74). Resulta interesante destacar que la publicación precedente permite diferenciar con claridad la división entre los estadios T1a y T1b, coincidentemente con la conducta creciente de tratar con técnicas conservadoras el primero de estos estadios.

Grado histológico tumoral

Existen varios sistemas de gradación propuestos para los tumores renales, pero el más ampliamente usado es el diseñado por Furhman, que los clasifica en 4 grados de acuerdo a las características del núcleo celular: tamaño, irregularidad de la membrana nuclear y prominencia de los nucléolos (59). Los principales inconvenientes de esta gradación residen en la subjetividad de su evaluación y a la falta de una división taxativa entre los 4 grados que contempla el sistema. Recientemente ha sido propuesta la fusión de los grados I y II, dejando por lo tanto sólo 3 grados, pero esta innovación no ha sido aún adoptada (76, 77)

Las características histológicas de cualquier tumor han sido consideradas, desde hace mucho tiempo, como un factor predictivo de importancia, habiendo mostrado tal carácter independientemente del estadio (78). Adicionalmente, recientes revisiones retrospectivas sugieren que el grado tumoral es más importante que cualquier otro factor pronóstico incluyendo estadio (79, 80).

En una revisión de 643 pacientes, Tsiu comunicó que la sobrevida cáncer específica a 5 años se correlaciona fuertemente con el grado histológico, con 89% de sobrevida para el grado 1, 65% en los grados 2, y 46% para los grados 3 y 4 respectivamente (81).

En ese mismo orden, Leibovich y colaboradores encontraron que los grados nucleares altos se correlacionan adversamente con la sobrevida, incorporando exitosamente el grado a algoritmos cuantitativos para predecir la sobrevida de pacientes con cáncer renal (82).

1.6 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los tumores de riñón y especialmente el CRCC conforman afecciones cuyas manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. El síntoma más común es la hematuria, presente en algo más del 50% de los pacientes. La presentación de la tríada clínica clásica de los tumores de riñón caracterizada por tumor palpable, dolor en flanco y hematuria se presenta sólo en menos del 10% de los pacientes, y, en general, cuando estos tres síntomas están presentes, se trata de enfermedad localmente muy avanzada o ya metastásica.

Otros síntomas que pueden observarse son una consecuencia de la frecuente asociación, en el 10-15% de los casos, con síndromes paraneoplásicos no indicativos

inicialmente del origen renal de los mismos (81). Estos síndromes serían el resultado de la producción por parte de las células tumorales de diversas sustancias hormono-símiles, tales como ACTH, insulina, hormona paratiroidea, glucagón, eritropoyetina y gonadotrofinas, e incluso de algunas citokinas como la interleukina 6 (84, 85) y el factor de necrosis tumoral alfa (86).

Entre las manifestaciones más comunes se encuentran anemia, astenia, caquexia, pérdida de peso, fiebre, hipertensión arterial, hipercalcemia, amiloidosis, eritrocitosis, enteropatías, neuromiopatías y disfunción hepática (87). Esta última situación, conocida como Síndrome de Stauffer, se presenta en el 3 al 6% de los casos. La misma se caracteriza por elevación de la fosfatasa alcalina, alfa-2 globulinas y transaminasas, con prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, y sería producido por un factor estimulante de colonias de granulocitos -macrófagos (88)

Un número importante de los pacientes que desarrollan un tumor renal son asintomáticos a pesar del volumen del mismo, lo que a veces retrasa considerablemente el diagnóstico, razón por lo que un 20 al 25 % de los pacientes se presentan a la consulta con enfermedad diseminada (89).

En la mayoría de los cánceres, sino en todos, los factores clínicos juegan un papel de relevancia en el pronóstico de los pacientes con cáncer renal de estadio temprano. Por tal razón, las características individuales de los mismos deben ser incorporadas a los sistemas convencionales como la estadificación o el grado histológico. De esta forma, se han desarrollado sofisticados instrumentos para aumentar la seguridad de los pronósticos de evolución de la enfermedad. La existencia o no de síntomas al momento del diagnóstico, el estado general del paciente o performance status, el resultado del recuento plaquetario, la pérdida de peso y la hipoalbuminemia, entre otros parámetros, son elementos a tener en cuenta y con los que se han confeccionado sistemas de estadificación integrados que han sido posteriormente validados (90-92).

La posibilidad de predecir los resultados en cada paciente es un objetivo de capital importancia en el cáncer de riñón. La concreción del mismo permitiría adoptar decisiones ajustadas sobre la terapéutica a implementar, informar adecuadamente a los pacientes respecto a sus posibilidades y estratificar a éstos en los diversos grupos de riesgo. La posibilidad de agregar elementos de juicio aportados por los avances de la tecnología molecular abre importantes horizontes para la consecución de este objetivo.

Una vez detectada la neoplasia localizada en el parénquima renal, es necesario

determinar con la mayor exactitud posible las características morfológicas de la masa tumoral, su relación con las estructuras vecinas y su extensión regional y a distancia; es decir, determinar el momento de la historia natural de la enfermedad en que la misma fue diagnosticada. A este respecto, la tomografía computada helicoidal (TACH) revela detalles muy útiles, con una notable exactitud y fidelidad anatómicas en modalidad tridimensional en cuanto a la posición, localización y extensión tumoral dentro del parénquima renal y la relación de la lesión con el sistema colector y los vasos renales (93, 94). La resonancia magnética nuclear no tiene ventajas significativas sobre la TACH para la evaluación de rutina de masas renales, pero puede reemplazarla en situaciones como alergia a los medios de contraste o función renal alterada. A su vez, la angiografía renal fue usada frecuentemente en el estudio de los tumores renales, pero la invasividad del método ha provocado su reemplazo por la TAC en la mayoría de las instancias. La angiografía renal selectiva conserva indicaciones precisas para planificar terapéuticas en casos de tumores bilaterales o tumor en riñón único.

La evaluación de posible compromiso pulmonar se realiza habitualmente por medio de radiología convencional, empleándose TAC de tórax si los estudios previos denuncian alguna anormalidad (93).

El estudio del esqueleto óseo con cámara gamma no tiene indicaciones valederas para emplearlo en forma rutinaria, pero debe indicarse si existen síntomas que sugieran compromiso del mismo o si se registra elevación de marcadores de compromiso óseo, tales como valores elevados de fosfatasa alcalina o calcemia.

1.7 TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL CLÍNICAMENTE LOCALIZADO

El tratamiento del cáncer renal localizado es, ante todo, quirúrgico. En los últimos 130 años la nefrectomía fue el eje del tratamiento con intención curativa.

La comunicación de la primera nefrectomía planificada fue efectuada por Gustav Simon en 1869, en una paciente con fístula urinaria baja, en tanto que la primera nefrectomía por tumor fue realizada por Walcott en 1876 (95). No obstante los progresos en la asepsia y la antisepsia, la mayor seguridad en las transfusiones sanguíneas y en los cuidados perioperatorios, los índices de mortalidad por recurrencia tumoral no resultaban alentadores. Si bien existieron comunicaciones tempranas sobre la importancia de la remoción del riñón tumoral conjuntamente con la grasa perirrenal, la suprarrenal homolateral y los ganglios linfáticos, es recién en 1963, cuando Robson

comunica una sobrevida específica a 10 años del 66% y 64 % para los tumores de estadio I y II respectivamente, promedios sustancialmente mejores que los registrados en otras series, cuando el concepto de nefrectomía radical postulada por este autor obtenía una amplia aceptación (96)

Robson atribuyó estos alentadores resultados a la ligadura temprana de la arteria renal para evitar la diseminación hematogena del tumor, a la remoción de la grasa perirrenal por medio de la exéresis extrafascial (por fuera de la fascia de Gerota), así como la suprarrenalectomía ipsilateral y la linfadenectomía regional.

Paradójicamente, no existen comunicaciones de estudios comparativos y *randomizados* que objetiven las ventajas de la nefrectomía radical versus la nefrectomía simple (97, 98), pero la fuerte racionalidad de los conceptos esgrimidos por Robson impusieron estas pautas a la generalidad.

Existen, sin embargo, controversias respecto a la necesidad de aplicar esta modalidad en todos los pacientes. La realización de nefrectomía extrafascial es de indudable importancia para prevenir recurrencias locales, toda vez que aproximadamente el 25% de los tumores localizados presentan compromiso de la grasa perirrenal. De igual modo, la ligadura primaria de la arteria renal es una práctica consagrada, pero en grandes tumores con importante circulación colateral no siempre es posible obtener un control completo de la misma (98).

La existencia de metástasis linfáticas ha sido comprobada en un número significativo de pacientes con cáncer renal, afectando seriamente el pronóstico de los mismos y produciendo una significativa reducción de la sobrevida a 5 años, desde un promedio de 47 al 93% en aquellos casos con ganglios negativos al 16-28% en casos positivos (99, 100)

Lamentablemente los métodos de diagnóstico por imágenes no poseen la especificidad que sería requerida, habiéndose comunicado 40% de falsos positivos y 4% de falsos negativos con el empleo de Tomografía Computada (TAC) (101). Adicionalmente el único estudio aleatorizado y controlado (EORTC 30881) no pudo demostrar diferencias significativas entre los pacientes tratados con o sin resección ganglionar en un seguimiento a 5 años (102). Los argumentos en favor del procedimiento se apoyan en que el mismo aumenta la sobrevida del paciente, que la exéresis ganglionar permite una mejor evaluación y más exacta estadificación y disminuye la posibilidad de recurrencia (103).

Las objeciones residen en la impredecibilidad de la distribución de las metástasis linfáticas, en la existencia del compromiso linfático que se acompaña de metástasis a distancia en 35-100% de los casos, agregado al hecho que estas últimas pueden estar presentes aún en ausencia de ganglios comprometidos, por diseminación hematógena. Por último, la linfoadenectomía ampliada puede cursar potencialmente con un aumento de la morbilidad (104). En una cuestión tan controvertida como la que se ha expuesto, con frecuencia es el criterio y la experiencia del cirujano quien define la indicación y extensión de la linfoadenectomía, la que es realizada habitualmente, de acuerdo a nuestra experiencia, de modo limitado y con objetivos eminentemente estadificadores.

La indicación de suprarrenalectomía ipsilateral sistemática también presenta posiciones controvertidas. Así, la incidencia de compromiso suprarrenal ocurre en ausencia de enfermedad diseminada en el 2-10% de los casos (105). Por tal razón, hay consenso para que la realización de suprarrenalectomía se lleve a cabo en los casos de tumor de volumen importante o asentado en polo superior de riñón, y, además, cuando los estudios por imágenes preoperatorios sugieren la posibilidad de compromiso (106). La conservación de la glándula suprarrenal en circunstancias no contempladas en lo apuntado parece adecuada, teniendo en cuenta la importancia de minimizar desórdenes hormonales (107).

La nefrectomía radical es aún el tratamiento más adecuado para tumores de cierta extensión, que a menudo invaden la grasa perirrenal y la glándula suprarrenal, y es la estrategia quirúrgica de referencia frente a toda otra propuesta de tratamiento de cáncer renal. La misma es curativa para la mayoría de los pacientes con tumor localizado y aún algunos tumores avanzados se beneficiarán con la nefrectomía previa al tratamiento sistémico. Debe tenerse en cuenta que, a pesar que la mayoría de los tumores renales son refractarios a la quimioterapia estándar, y que la inmunoterapia tiene índices muy bajos de respuesta, del orden del 10-15% (108), las nuevas moléculas con acción inhibitoria sobre la tirosin-quinasa han abierto expectativas favorables (109).

Las vías de abordaje para la nefrectomía radical más empleadas presentan, cada una, ventajas y desventajas, por lo que en la elección de una de ellas deberá sopesarse el tamaño y la localización del tumor, las características del paciente (talla, obesidad, patologías asociadas) y la experiencia del cirujano, debiendo en todos los casos asegurarse un abordaje con exposición suficiente que permita el control temprano del

pedículo y la exéresis extrafascial del órgano. Uno de los abordajes más utilizados es por el flanco, subcostal o preferentemente intercostal entre la X y la XI costilla, con o sin resección del extremo anterior de una de ellas. La incisión transperitoneal en la línea media o siguiendo el borde del reborde costal bilateral (Chevron) permite un temprano acceso al pedículo, pero puede presentar inconvenientes en pacientes obesos. En casos de tumores voluminosos, sobre todo cuando asienten en el polo superior renal, el abordaje tóracoabdominal extra o transpleural es una opción adecuada.

La morbilidad de la nefrectomía radical a cielo abierto varía según las características del tumor y la vía de abordaje utilizada. La hemorragia intraoperatoria es quizás la complicación más frecuente, asociada a tumores de gran tamaño con importante circulación venosa colateral friable. De igual manera, la injuria del bazo con sangramiento durante la cirugía o en forma diferida en el postoperatorio, situación esta última de alto riesgo, es también una causa, aunque menos frecuente, de hemorragia. En una reciente revisión sobre 688 nefrectomías radicales del Memorial Sloan Kettering (NY) hubieron 112 pacientes, que correspondían al 16% de la muestra, que experimentaron complicaciones perioperatorias, incluyendo fallo renal agudo, hemorragia intraperitoneal, injuria a otros órganos, obstrucción intestinal y neumotórax, con 3 pacientes fallecidos postoperatoriamente por infarto de miocardio y embolismo pulmonar (110).

La noción de que el riñón remanente luego de la nefrectomía radical es suficiente para mantener la función normal es una presunción muy extendida. Apoya la misma la observación a largo plazo de los donantes de órganos para trasplante vivo a vivo que mantienen la función normal con un solo riñón, habiéndose documentado que los niveles de creatinina post exéresis renal promediaban niveles de 1.1 mg/dl, y presentaban sólo 20% de reducción en la filtración glomerular en relación con los valores preoperatorios. De esta forma, en este grupo de pacientes existen pocas evidencias que la función mantenida por un riñón único incremente el riesgo de insuficiencia renal crónica (111). No obstante, debe tenerse en cuenta que el donante típico de órgano difiere significativamente de la población de pacientes con cáncer renal. El promedio de edad de los donantes de la serie citada anteriormente fue de 43 años, comparados con 61 años del promedio de los 173 pacientes con tumores renales de la serie de Kiernan (112), quienes presentaban, adicionalmente, factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión y diabetes en un número importante de ellos. La

insuficiencia renal crónica fue observada en el 9% de los 173 pacientes de esta serie, observación coincidente con la registrada en otras experiencias (113).

Otra cuestión que mueve a controversias respecto a la indicación de nefrectomía radical es el referido a la naturaleza de las masas tumorales renales a tratar, sobre todo las de tamaño reducido, de las cuales un porcentaje del 6.1 al 16.9% de las mismas son tumores benignos (114). De lo anterior se desprende que el cirujano deberá tener máxima cautela en el tratamiento de las masas renales de pequeño tamaño, particularmente frente a las asintomáticas descubiertas incidentalmente, ya que resultaría lamentable si un riñón fuera extirpado en bloque y el resultado anatomopatológico ulterior demostrara que se trataba de una lesión benigna.

1.8 CIRUGÍA CONSERVADORA

La cirugía conservadora o nefrectomía con conservación de parénquima para el tratamiento de los tumores de riñón implica la exéresis total del tumor con preservación de la mayor cantidad posible de parénquima renal funcionante. La primera descripción de la técnica de la nefrectomía parcial fue efectuada por Wells en 1884, siendo Czerny el primero en aplicar la técnica para tratar un tumor renal (115).

La excesiva morbilidad postoperatoria con fístulas urinarias, sangrado y mortalidad hizo que su aplicación fuere muy limitada hasta que en 1950 Vermooten sugirió que los tumores periféricos y encapsulados podían ser removidos junto con un pequeño margen de tejido normal alrededor (1), pero luego de los resultados de sobrevivencia comunicados por Robson con la nefrectomía radical, la nefrectomía preservadora de parénquima fue abandonada.

El entusiasmo relativamente reciente por la cirugía conservadora ha sido estimulado por el avance registrado por los estudios por imágenes de las patologías renales, la experiencia adquirida con todas las formas de cirugía vascular renal, la mejora en la prevención del daño renal isquémico, el fuerte incremento en el diagnóstico incidental de tumores de pequeño tamaño, la buena preservación de la función del riñón objeto de la intervención y la buena evolución a largo tiempo observada en pacientes adecuadamente seleccionados.

Las indicaciones de la cirugía conservadora pueden categorizarse como absolutas o imperativas y electivas.

La *indicación absoluta* se produce cuando la nefrectomía radical dejará al paciente anéfrico, implicando subsecuentemente la necesidad de diálisis posterior. Las situaciones clínico – quirúrgicas aceptadas para esta estrategia incluyen el cáncer renal bilateral sincrónico, el cáncer renal en un riñón único, anatómico o funcionalmente. La Enfermedad de Von Hippel Lindau constituye una situación especial de indicación imperativa de cirugía conservadora. En la misma, el cáncer renal ocurre en aproximadamente el 45% de los pacientes, con propensión a ser múltiples y bilaterales (116, 117). Así, la conducta quirúrgica conservadora sería una conducta adecuada, teniendo en cuenta las publicaciones señalando prolongados intervalos libres de enfermedad luego de intervenciones conservadoras uni o bilaterales (118, 119).

El carcinoma renal unilateral en pacientes con riñón contralateral funcionante pero comprometido por patologías locales o sistémicas (nefroesclerosis, pielonefritis crónicas, estenosis de la arteria renal, hidronefrosis, reflujo, diabetes, hipertensión) constituye un grupo especial, donde la decisión de cirugía conservadora debe ser analizada individualmente, evaluando el volumen tumoral, las dificultades que pueden ofrecer la exéresis tumoral, la expectativa de vida del paciente y las posibilidades de tratar la patología de riñón remanente si fuere realizada la nefrectomía total.

Aceptadas unánimemente las indicaciones imperativas de la cirugía conservadora, las controversias están focalizadas en su aplicación en los casos de tumor unilateral con riñón contralateral sano.

El nuevo escenario planteado por las observaciones en el sentido que un porcentaje significativo de los tumores de pequeño tamaño no son malignos, y, por lo tanto pasibles de tratamientos menos agresivos, junto a la elevada incidencia de diagnósticos incidentales de pequeños tumores, así como las distintas publicaciones que señalan que el tamaño tumoral es un factor crítico en el pronóstico de evolución y sobrevida y la necesidad de prever la eventualidad de lesión o enfermedad tardía en el riñón remanente, dieron fundamento sólido al incremento de las indicaciones de conducta quirúrgica conservadora en el tratamiento de la patología tumoral del riñón (55).

Existen básicamente dos modalidades técnicas para el tratamiento conservador de los tumores renales: la enucleación tumoral y la nefrectomía parcial o con la resección del segmento de riñón donde asienta el tumor. Esta última es aplicable en las lesiones de ubicación polar, pero las lesiones múltiples o las ubicadas medialmente,

resultan indicación más precisa para la técnica de enucleación. Esto se consigue cauterizando la cápsula a dos- tres milímetros del tumor y luego produciendo la enucleación del mismo por enucleación roma. El fundamento de esta técnica obedece a la existencia de una pseudocápsula bien definida que rodea a estas masas tumorales menores de 7 cm, habiéndose demostrado que en esta situación, aquélla se presenta intacta (120).

Todo lo expuesto permite concluir que las evidencias de la bibliografía más reciente indican que es conveniente profundizar en una investigación sobre las ventajas de esta estrategia quirúrgica conservadora en el tratamiento de lesiones tumorales pequeñas del riñón, cuyos objetivos se delinean a continuación.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

- ¿Es la cirugía con preservación de parénquima una alternativa válida a la cirugía de exéresis radical para el tratamiento de los tumores renales de características específicas?
- Adicionalmente, ¿Proporciona ventajas en la calidad de sobrevida en los pacientes sometidos a la misma?

OBJETIVOS

En el contexto definido previamente, se decidió dividir las hipótesis de trabajo en dos partes:

- 1- Establecer la eficacia de la técnica de enucleación tumoral ex vivo para la exéresis completa de los tumores renales en piezas de nefrectomía radical. Para ello, el tumor enucleado y el resto del riñón fueron objeto de meticoloso examen histopatológico, correlacionando tamaño tumoral, tipo histológico, estadio y grado tumoral.
- 2- Evaluar los resultados de la cirugía conservadora de los tumores renales in vivo a través del seguimiento clínico de los pacientes sometidos a la intervención y correlacionarlos con los resultados obtenidos del estudio histopatológico de la pieza de exéresis. Concomitantemente, evaluar los inconvenientes y complejidad que presupone este tipo de abordaje, analizar la morbilidad resultante, evidenciar el potencial sobretratamiento de tumores sólidos que no son de naturaleza maligna (tumores benignos), y objetivar los beneficios de este abordaje terapéutico en relación a la preservación de la función renal.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 PACIENTES Y METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

A los efectos de comprobar la eficacia de la técnica quirúrgica de la enucleación tumoral, se estudiaron dos cohortes de pacientes.

El primer grupo está constituido por 43 pacientes diagnosticados y tratados por tumor renal entre los años 1991 y 2004 en el Hospital Córdoba y en Clínica Sucre de la ciudad de Córdoba, Argentina, a los que se les practicó una nefrectomía radical. A la pieza operatoria se le efectuó la enucleación en fresco de las tumoraciones observadas macroscópicamente. El diagnóstico de la patología tumoral renal fue orientado a partir de la expresión clínica de los mismos en 27 casos (62.8%), y confirmados por ecografía y estudios tomográficos. Los 16 pacientes restantes (37.2%) no presentaron síntomas relacionados con patología tumoral renal y su diagnóstico fue incidental, por estudios por imágenes indicados por otras patologías.

El segundo grupo estuvo representado por 67 pacientes con diagnóstico de tumor renal y a quienes se les realizó la exéresis tumoral con conservación del órgano. Previamente se informó fehaciente y adecuadamente a los pacientes y familiares las ventajas y desventajas de esta estrategia quirúrgica. Los mismos representaron el 12.8% sobre 552 pacientes con tumores renales asistidos en el Servicio de Urología del Hospital Córdoba entre 1990 y 2004 y en la Clínica Sucre de esta ciudad entre 1990 y 2008. En el Gráfico I puede apreciarse el aumento progresivo del empleo de la modalidad conservadora, que pasó del 6.9 del total de tratamientos quirúrgicos en el período 1990- 1996 al 17.9% en el lapso 2003- 2008.

De los mismos, 43 fueron varones y 24 mujeres, con una relación varón /mujer de 1.79:1. Las edades tuvieron un rango de 36 a 77 años, con una media de 58 años. El diagnóstico fue realizado por expresión clínica de la enfermedad en 18 pacientes (28,6%), en tanto que 49 (73.1%) fueron incidentales por estudios por imágenes indicados por otras patologías. Entre los sintomáticos, fue dominante el signo de hematuria macro y/o microscópica. Un pequeño número de pacientes refirió dolor lumbar de leve a moderada intensidad.



Gráfico I: Distribución de cirugías radicales y conservadoras en el tratamiento de los tumores de riñón.

Los tumores de los pacientes a los que se les practicó la exéresis tumoral “in vivo” fueron detectados mayoritariamente por estudios ecográficos, (figura 1)

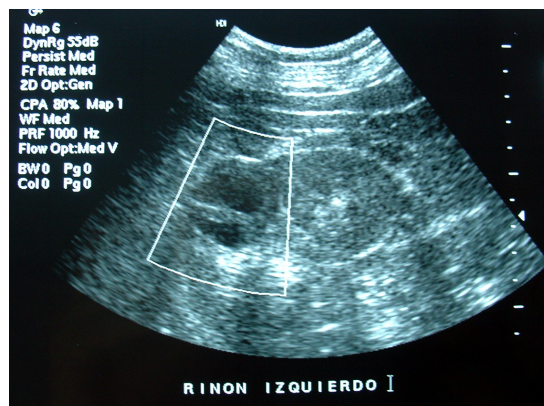
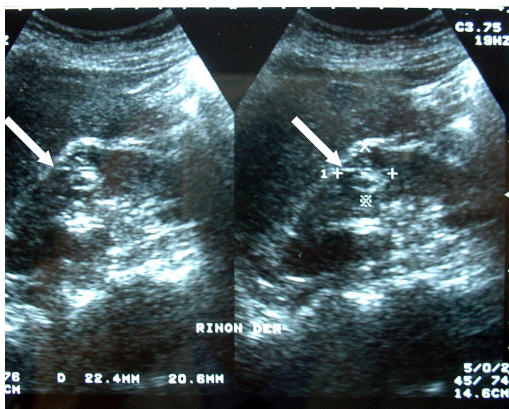


Figura 1: Imágenes ecográficas de tumores incidentales. A: Lesión tumoral de tercio medio de riñón derecho de 2 cm. de riñón derecho de 22 mm; B: Lesión tumoral de polo inferior de riñón izquierdo de 35 mm (Ultrasonografía)

y la confirmación diagnóstica y estadificación fue realizada por medio de Tomografía Axial Computada (TAC) de abdomen y por TAC de tórax, y ocasionalmente por Resonancia Nuclear Magnética (Figuras 2 y 3)

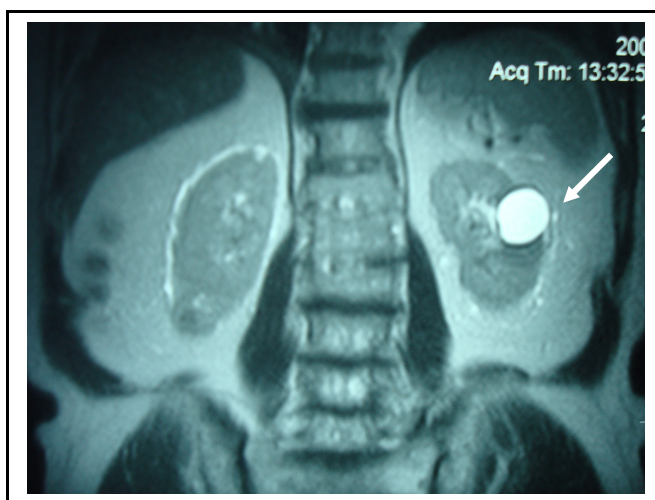


Figura 2: Lesión tumoral de tercio medio de riñón izquierdo de 3.5 cm. (Resonancia Nuclear Magnética)

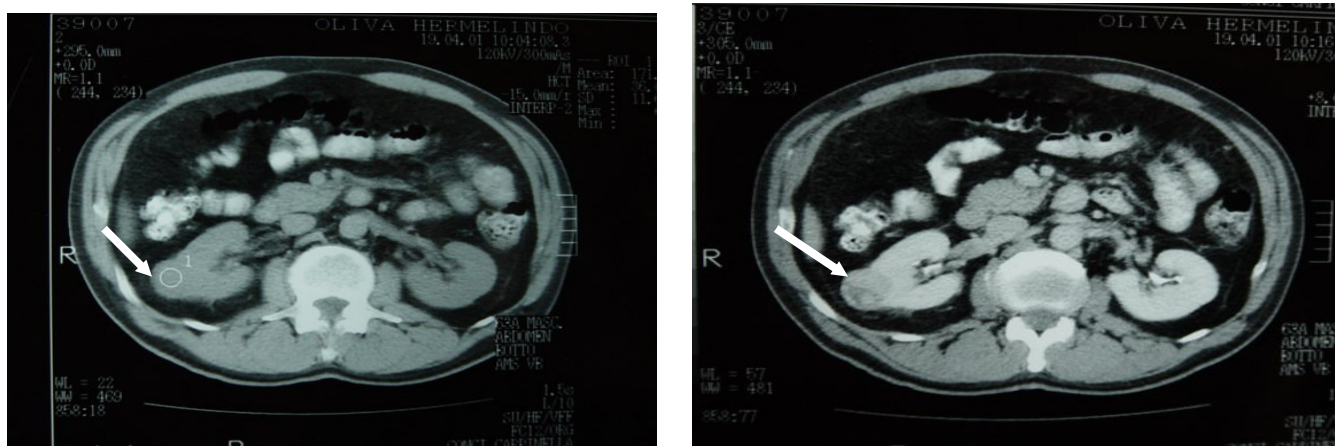


Figura 3: Paciente con tumor renal bilateral, donde se objetiva realce del contraste de tumor renal en tercio medio de riñón derecho de 2 cm. A: Imagen sin contraste; B: Imagen con contraste. (Tomografía Axial Computada)

El estudio arteriográfico renal se empleó en sólo 4 pacientes, 2 con tumor bilateral, uno monorreno y uno con riñón contralateral sano (Figura 4).

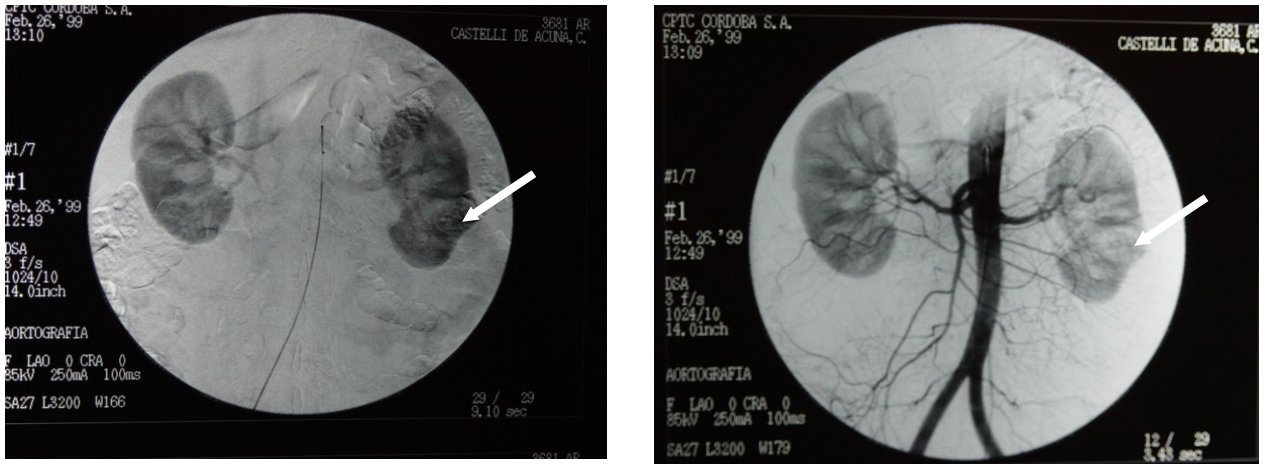


Figura 4: Paciente con lesión hipervascularizada de tercio inferior de riñón izquierdo de 2.5 cm. (Angiografía digital)

2.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA

En ambos grupos, la exéresis tumoral fue realizada con la misma técnica y está esquematizada en las Figuras 1 a 3. La misma consiste en la sección de la cápsula renal sobre tejido sano en todo el perímetro de la lesión tumoral, y la extracción del tumor por disección roma, cuidando de conservar la atmósfera grasa que cubre externamente el mismo.

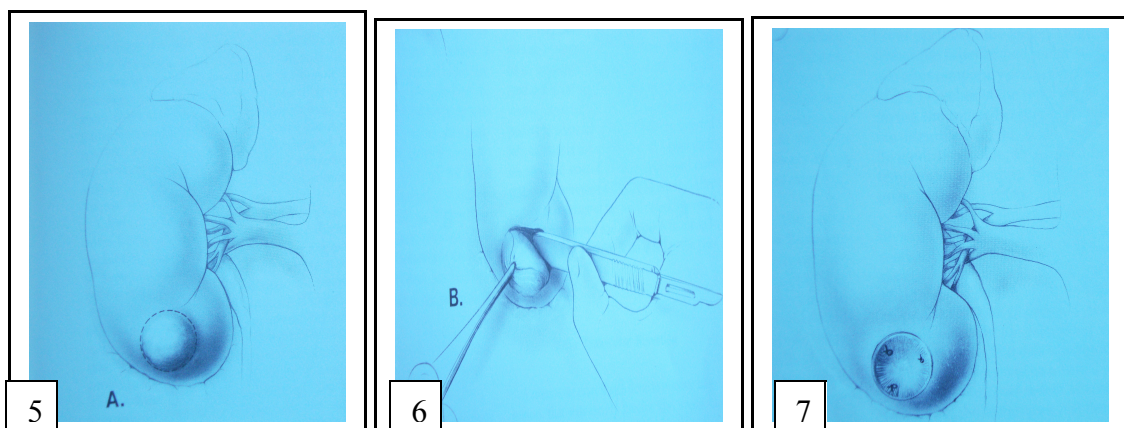


Figura 5: Demarcación del tumor sobre la cápsula renal

Figura 6: Separación del tumor del parénquima renal circundante

Figura 7: Lecho renal posterior a exéresis tumoral

La nefrectomía radical en el primer grupo fue realizada por abordaje lumbar, entre XI y XII costillas, siguiendo las pautas de Robson a este respecto (94). En la pieza operatoria “ex vivo” se efectuó la enucleación tumoral con la técnica ya referida. Las figuras 8 a 10, expuestas a continuación, ilustran sobre las características macroscópicas de las piezas de nefrectomía y los tumores enucleados.

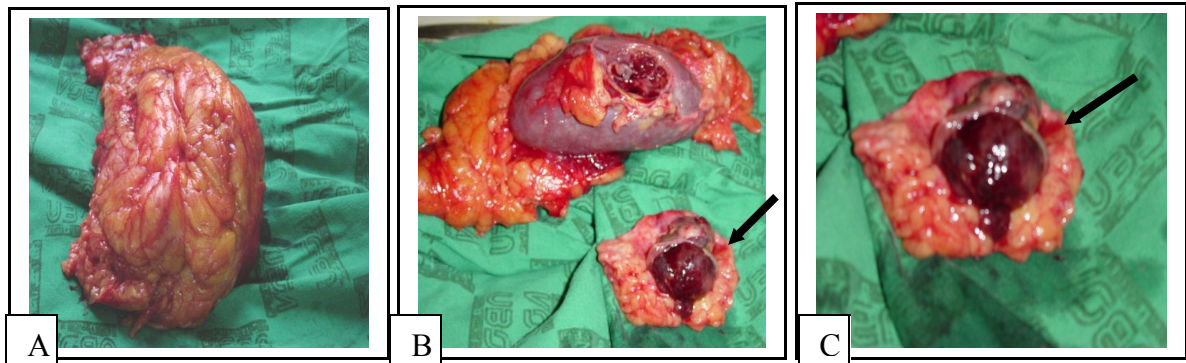


Figura 8: Tumor renal de tercio medio (macroscopía). A- Riñón con grasa perirrenal; B- Enucleación del tumor; C- Tumor con grasa adyacente

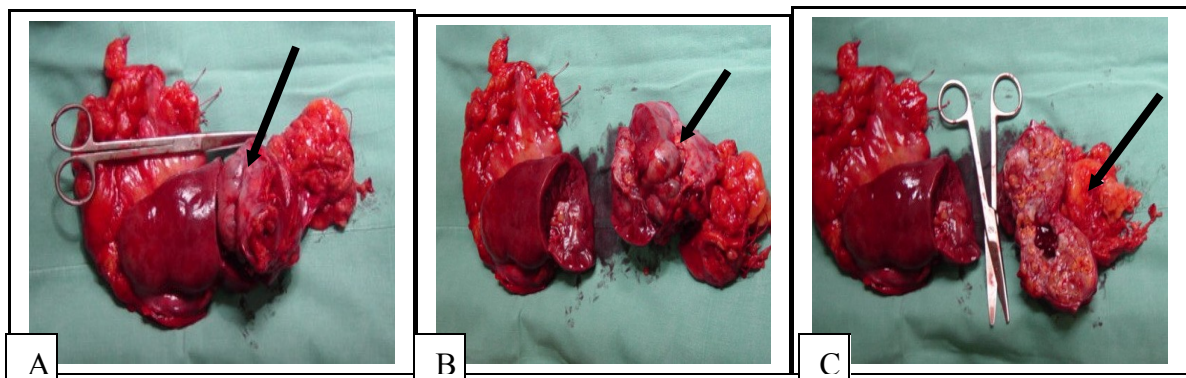


Figura 9: Tumor de polo superior (macroscopía). A- Demarcación de límite tumoral macroscópico; B- Separación de tumor del parénquima remanente; C- Apertura sagital de lesión tumoral

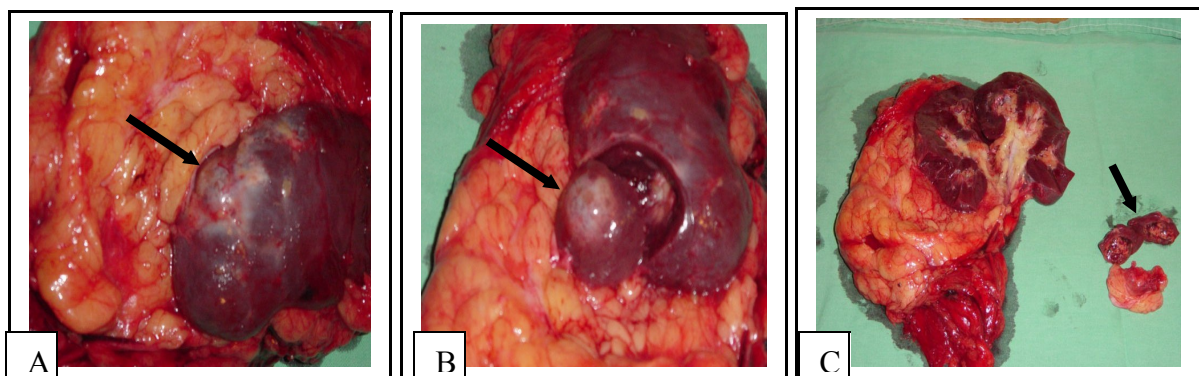


Figura 10: Tumor de polo inferior (macroscopía). A: liberación de riñón de la grasa perirrenal; B: Enucleación tumoral; C: Sección sagital de riñón y de lesión tumoral.

Como puede observarse en los tumores de pequeño tamaño, tanto la superficie tumoral así como el lecho del mismo aparecen de aspecto regular, característica ésta que no se observa en los tumores de mayor tamaño: En las Figuras 11 a 13 pueden observarse tumores de distinto volumen, detallándose la técnica empleada en cada caso.

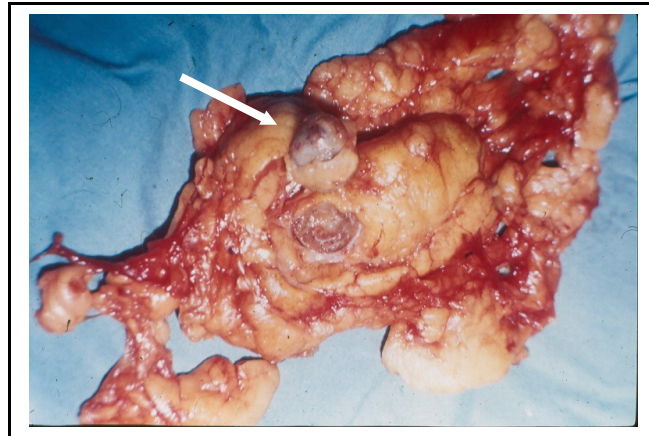


Figura 11: Tumor enucleado de 1.5 cm. de diámetro en tercio medio de riñón (macroscopía)

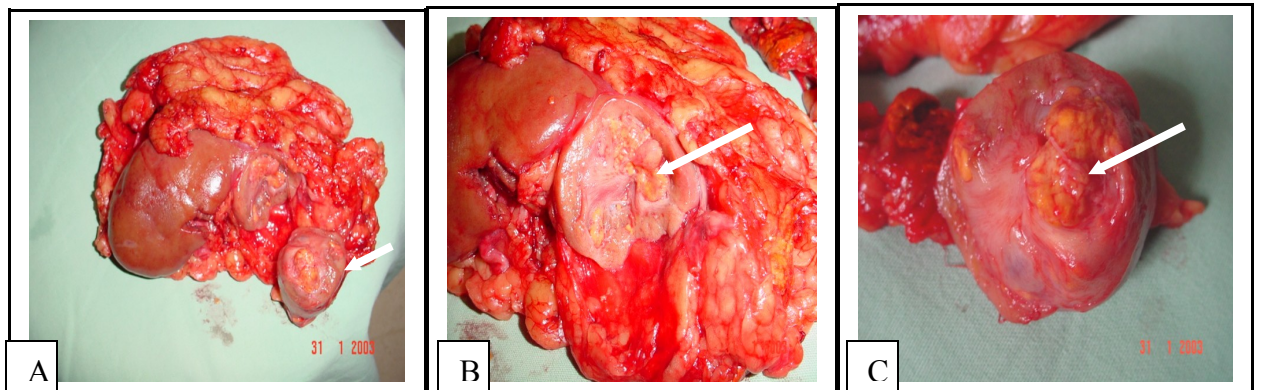


Figura 12: Tumor de polo superior de 3 cm. de diámetro (macroscopía). A: Tumor enucleado y parénquima renal; B: Lecho tumoral; C: Superficie parenquimatosa del tumor enucleado.

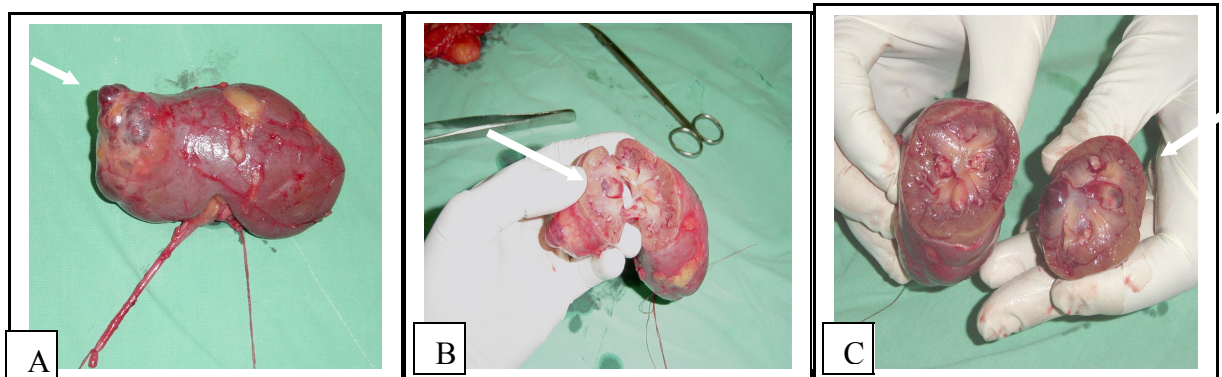


Figura 13: Tumor de polo inferior de riñón de 6 cm. de diámetro (macroscopía). A: Pieza operatoria despojada de grasa perirrenal; B: Enucleación tumoral; C: Lecho de parénquima renal remanente (izquierda) y superficie parenquimatosa de tumor enucleado (derecha)

La indicación de la cirugía fue considerada imperativa en caso de riñón único congénito o quirúrgico, alteración funcional del riñón contralateral, valores de creatinina sérica mayores de 2 mg/dl o tumor renal bilateral. La cirugía fue de carácter electivo cuando el riñón contralateral era anatómica y funcionalmente normal. De los 67 pacientes, 5 tuvieron indicación imperativa en tanto que en 62 la indicación fue electiva.

En 3 pacientes con indicación electiva, y en uno con indicación imperativa (tumor bilateral) y con tumores polares, se empleó una nefrectomía segmentaria, en tanto que los 59 restantes fueron subsidiarios de enucleación tumoral.

El riñón fue abordado extraperitonealmente por una incisión en el flanco, preferentemente entre la XI y XII costillas, practicándose eventualmente la resección del extremo anterior de la XI costilla en caso de necesidad de una exposición más amplia del riñón (Figura 14). El pedículo renal fue primariamente identificado y aislado, colocándose una lazada no ajustada alrededor de la arteria renal para un mejor control de la misma. (Figura 15) La superficie renal fue liberada de la grasa y fascia que la rodea, excepto en el área del tumor, donde se reseco conjuntamente con éste. En ningún caso existió la necesidad de llevar a cabo una suprarrenalectomía.

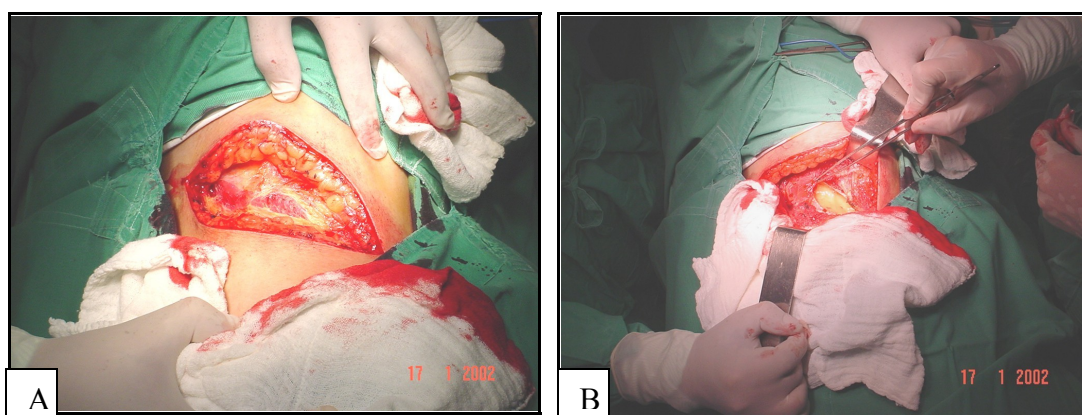


Figura 14: Abordaje por lumbotomía intercostal. A: sección de piel, tejido celular subcutáneo y oblicuo mayor; B: apertura adicional de oblicuo menor y transverso, con exposición de grasa pararenal.

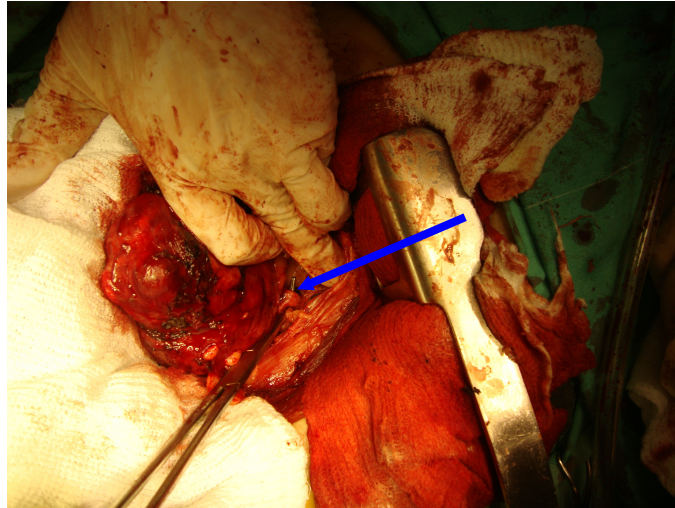


Figura 15: Exposición del pedículo renal con identificación de la arteria renal

En menos de la mitad de los casos se realizó el clampeo de la arteria renal produciendo oclusión temporaria para asegurar la hemostasia. En esta instancia, se perfundi6 manitol al 15 % (250 cc) previo al clampeo arterial para inducir r6pida diuresis una vez retirado el mismo y minimizar el da6o renal por isquemia. En los casos en que se realiz6 el clampeo, el tiempo de isquemia no excedi6 los 15 minutos. En ning6n caso se efectu6 clampeo total del ped6culo o clampeo arterial intermitente.

La ex6resis tumoral por polectom6a se efectu6 mediante una incisi6n en cu6a con un margen macrosc6pico de un cent6metro de tejido sano. En los casos de enucleaci6n, se realiz6 previamente una incisi6n con electrobistur6 sobre tejido sano alrededor del tumor, para posteriormente utilizar esta incisi6n como plano de clivaje para efectuar la disecci6n roma del mismo con tijeras roma o mango fino de bistur6. (Figura 16). Producida la ex6resis tumoral, se efectu6 una prolija hemostasia con ligaduras por transfixi6n con material reabsorbible de los vasos del lecho tumoral, y por electrocauterizaci6n de los peque6os vasos (Figura 17).

La eventualidad de apertura de c6lices fue cuidadosamente controlada, y si se verific6 la misma se realiz6 sutura con hilo reabsorbible para el cierre de la brecha. En dos casos fue colocado un stent doble J intraoperatoriamente para asegurar el drenaje de la v6a urinaria.

En los casos de resecci6n en cu6a, los bordes de ri6n6n fueron aproximados con hilo reabsorbible seg6n la t6cnica de Mari6n, interponiendo una l6mina de esponja de fibrina en el lecho quir6rgico. La esponja de fibrina tambi6n fue aplicada sobre la

superficie del lecho tumoral cuando se efectuó enucleación, fijándola a la cápsula remanente con puntos reabsorbibles (Figura 18).

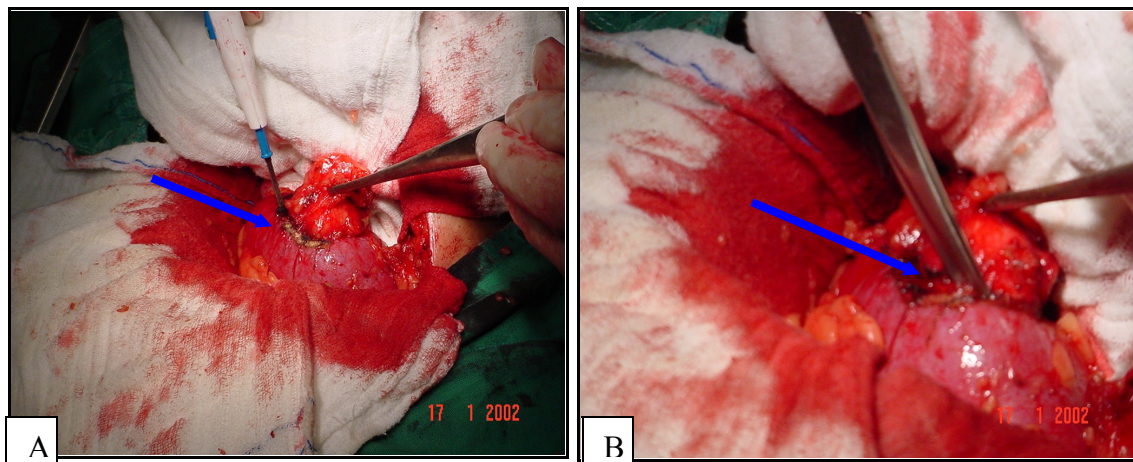


Figura 16: Liberación del riñón e identificación del tumor. A: marcación del límite tumoral sobre la cápsula renal con electrobisturí. B: Disección roma con tijeras por plano de clivaje en pseudocápsula tumoral

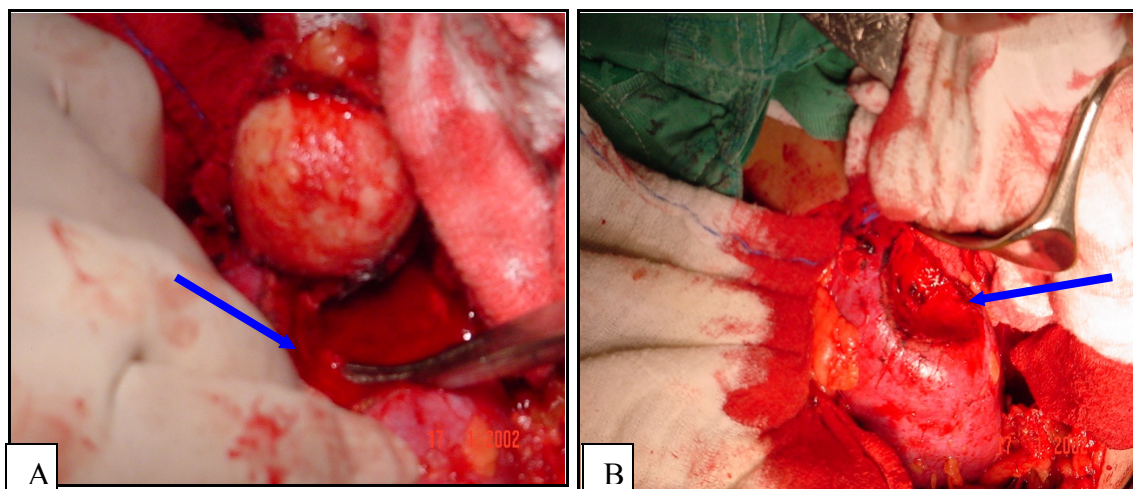


Figura 17: Exéresis tumoral. A: Disección de cara parenquimatosa del tumor y control de hemostasia con pinza de Bertola y puntos por transfixión con catgut crómico 3 – 0. B: Lecho tumoral luego de la exéresis completa del tumor

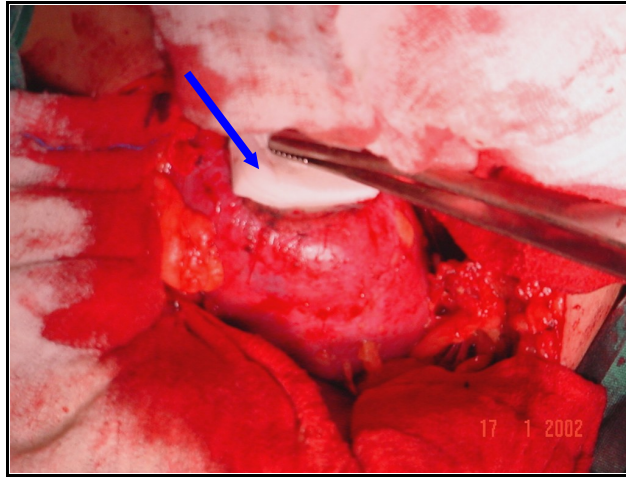


Figura 18: Colocación de lámina de esponja de fibrina sobre el lecho tumoral

La biopsia por congelación del lecho tumoral no fue realizada sistemáticamente. En los casos de enucleación tumoral, luego de realizada la exéresis, se efectuó una revisión macroscópica de la pieza quirúrgica, y se tomó muestra del lecho sólo cuando existieron dudas de la indemnidad de la pseudocápsula tumoral (Figura 19).

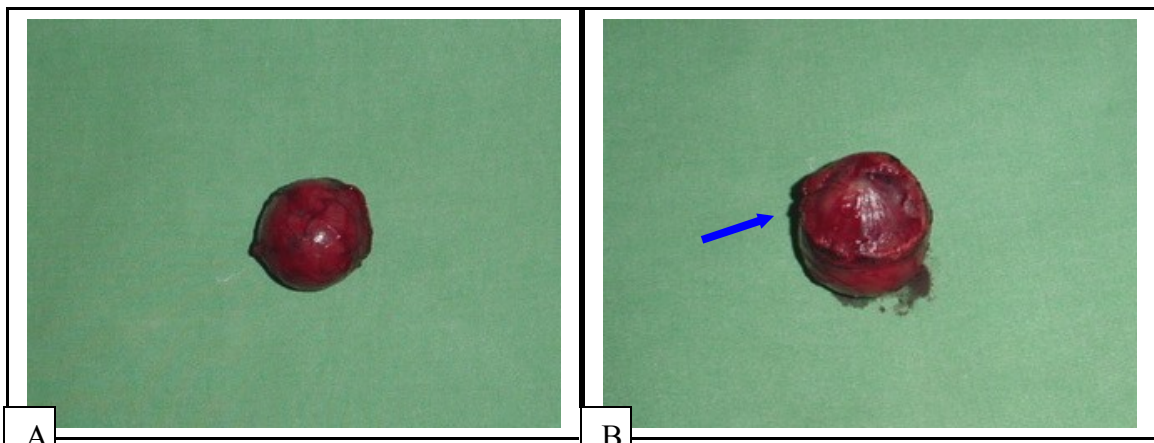


Figura 19: Lesión tumoral renal (macroscopía). A: Examen macroscópico de cara externa de la lesión; B: Examen macroscópico de cara parenquimatosa de la lesión tumoral, pudiendo identificarse claramente la indemnidad de la pseudocápsula

2.3 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

El tumor y la pieza de nefrectomía fueron remitidos a estudio histopatológico, realizándose un cuidadoso examen de los márgenes del tumor, del lecho tumoral y del resto del parénquima renal en búsqueda de multiplicidad tumoral. Las figuras 20 a 22 ilustran el procedimiento sobre las secciones realizadas para los estudios anatomopatológicos de referencia.

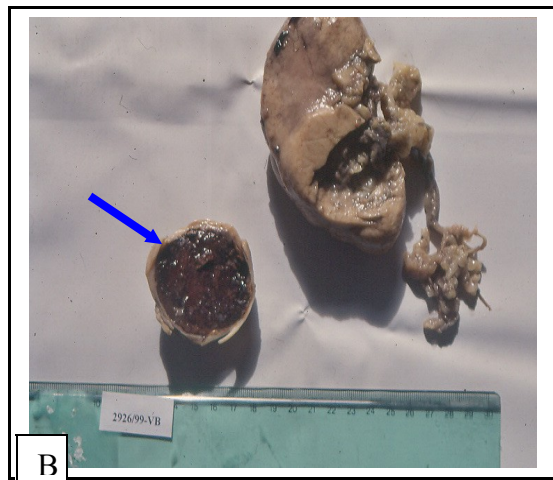
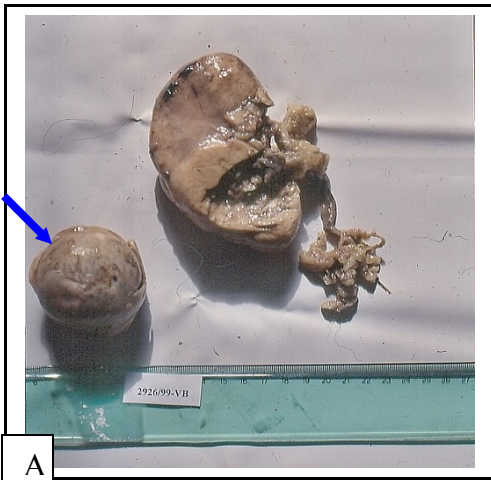


Figura 20: Fijación con formol al 10% del tumor y del parénquima renal (macroscopía). A: Riñón y tumor entero; B: Riñón y tumor abierto sagitalmente.

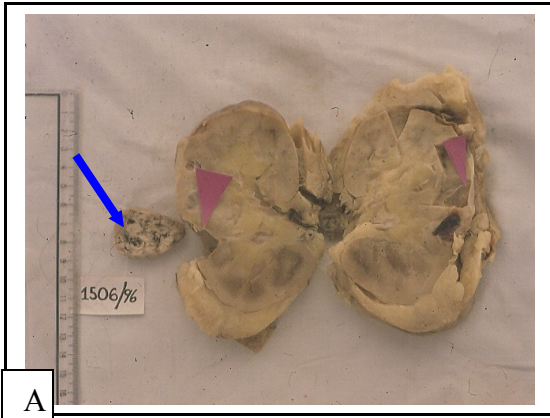


Figura 21: Procesamiento del parénquima renal (macroscopía). A: Apertura sagital del riñón; B: Sección secuencial de todo el lecho tumoral.



Figura 22: Procesamiento del tumor, tiñendo la periferia con tinta china para valorar los márgenes quirúrgicos (macroscopía).

El material extraído fue remitido a estudio histopatológico para determinar el estado de los márgenes quirúrgicos, el tipo histológico, el estadio y el grado nuclear de Furhman. La pieza operatoria fue fijada con formol al 10%, embebida con tinta china para evaluar márgenes quirúrgicos y luego de parafinada, seccionada con micrótopo cada 4 micras, teñida con técnicas habituales de hematoxilina- eosina y examinada por microscopía óptica. Se obtuvo un taco por cada centímetro de diámetro mayor de la pieza quirúrgica. El estudio histopatológico fue realizado por un único patólogo.

Los tumores fueron estadificados según el sistema TNM de la UICC del año 2002 y a la escala de gradación histológica, siguiendo los lineamientos de Furhman (59).

2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Fueron consideradas tempranas las complicaciones de la cirugía conservadora intra o postoperatorias hasta los 30 días posteriores a la intervención, y tardías a las producidas luego de los 30 días y hasta el año de la cirugía. Dentro de las complicaciones tempranas se incluyen fallecimiento intra o postoperatorios de cualquier etiología, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto miocárdico, infección de herida operatoria, absceso renal o perirrenal, sepsis, fístula urinaria, íleo, pneumotórax, necesidad de reintervención quirúrgica, fallo renal agudo y diálisis, unidades de sangre transfundidas durante la intervención y en el postoperatorio. Las complicaciones tardías comprenden, básicamente, la instalación de insuficiencia renal crónica (creatinina mayor de 2 mg/dl) y hernia incisional.

Los pacientes fueron controlados cuatrimestralmente durante el primer año y cada 6 meses en los años subsiguientes.

La función renal fue evaluada pre y post-operatoriamente, en este último caso durante todo el período de seguimiento por medio de la determinación de las cifras de urea y creatinina, tomando como valores de corte 0.45 mg/dl y 1.5 mg/dl, respectivamente.

La evaluación incluyó el examen físico, análisis clínicos (hemograma completo, uremia, creatininemia, fosfatasa alcalina, eritrosedimentación globular y orina completa) y estudios por imágenes (ecografía de abdomen y radiografía de tórax, alternadas con TAC de tórax y abdomen).

Siete pacientes se perdieron de seguimiento luego de períodos de control entre dos y siete años. El análisis estadístico fue realizado por el método de Kaplan Meier tomando como puntos finales la existencia de recurrencia (local o sistémica) y la sobrevida de causa específica.

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS EX - VIVO

Los tipos histológicos de los 43 pacientes a los que se les realizó la enucleación “ex –vivo” están expuestos en la Tabla I, destacándose la detección de 5 pacientes con diagnóstico preoperatorio de cáncer renal y que resultaron tumores benignos con características radiológicas de malignidad.

TABLA I: TIPOS TUMORALES RESULTANTES DE LA ENUCLEACIÓN EX VIVO

n: 43

	n	%
Tumor de células claras	32	74.4
Tumor papilar	5	11.6
Tumor cromóforo	1	2.3
Adenoma	1	2.3
Oncocitoma	3	6.9
Angiomiolipoma	1	2.3

Según su diámetro, estos tumores fueron clasificados en tres grupos: los menores o iguales a 4 cm), los entre 4.1 y 6 cm y los mayores a 6.1 cm. Los resultados del examen histopatológico de la enucleación ex – vivo se resumen en la Tabla II

TABLA II: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS TUMORES PROVENIENTES DE LA ENUCLEACIÓN EX VIVO

n: 43				
Diámetro Tumores	n	Grado	Lecho	Multicentricidad
tumoral (cm)			tumoral	Benignos
1.5 – 4	20	I – II	(-)	(-)
4				
4.1 - 6	13	I-II-III	1 (+)	(-)
1				

6.1 – 8 (-)	10	II-III	2 (+)	1
----------------	----	--------	-------	---

El 80% de los tumores benignos se encuadraron en el grupo de lesiones menores a 4 cm de diámetro, en tanto la gran mayoría de los tumores mayores a ese tamaño fue maligna (95.6%)

La pseudo cápsula fibrosa que rodea al tumor se origina, probablemente, como respuesta reaccional del riñón a la presencia del tumor. El estudio microscópico demostró la indemnidad de la misma en todas aquellas lesiones de hasta 4 cm de diámetro. En la mayoría de las piezas de tumorectomía puede observarse una delgada capa de parénquima renal, rodeando la pseudo cápsula (Figuras 23 y 24).

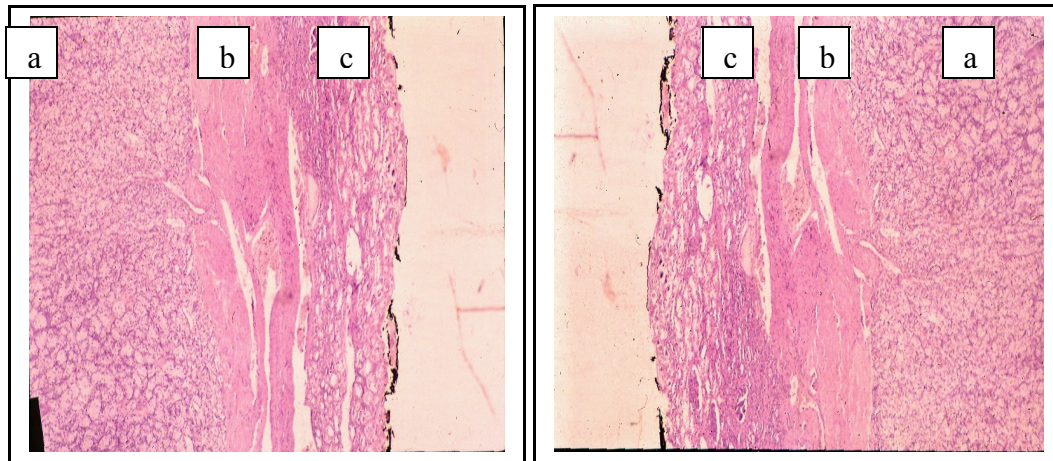


Figura 23: Márgenes quirúrgicos del tumor enucleado, donde se observa el mismo teñido con tinta china. Por dentro de ésta, se observa una lámina de tejido renal normal (c), con infiltrado linfocitario próximo a la pseudocápsula tumoral (b) que la separa claramente el tumor renal adyacente (a) (MO, H y E x 10)

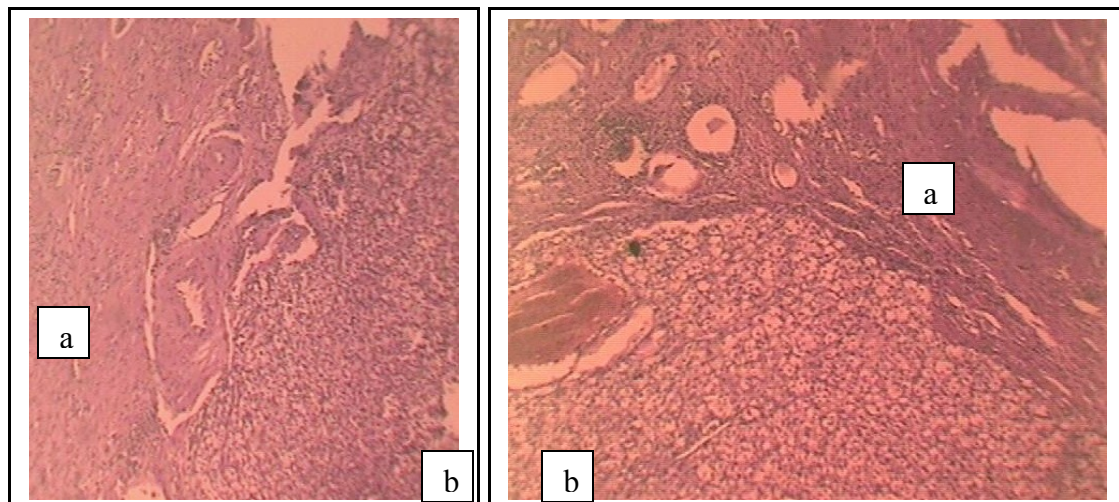


Figura 24: Márgenes quirúrgicos de tumor enucleado, donde se puede objetivar la presencia de una pseudocápsula tumoral (a) que separa las células neoplásicas (b) del parénquima renal sano (MO, H y E x 10).

En un caso de tumores entre 4 y 6 cm y en dos entre 6.1 y 8 cm, el lecho tumoral mostró infiltración neoplásica, representando, en este último grupo, el 20% del total.

Con referencia al grado tumoral, la muestra exhibió una estrecha correlación entre el mismo y el diámetro tumoral, con grados más altos en los tumores de mayor volumen. Así, los 16 casos de cánceres de hasta 4 cm mostraron solamente grados I y II, en tanto que 2 de 12 cánceres entre 4,1 y 6 cm, y 4 de los 10 tumores mayores de 6 cm. resultaron de grado III.

En sólo un caso de tumores mayores a 6 cm, se observó multiplicidad lesional, con dos pequeños tumores de 8 y 10 mm. respectivamente en la parte medial del riñón y que habían pasado inadvertidos en los estudios por imágenes previos.

3.2 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS IN - VIVO

La cohorte de pacientes a los que se les efectuó una cirugía conservadora “in vivo” estuvo integrada, como se mencionó, por 67 individuos a los que les fueron resecados 71 tumores. Sesenta y dos casos tuvieron indicaciones electivas y presentaron un tumor único, en tanto que los cinco que tuvieron indicación imperativa (monorrenos quirúrgicos o funcionales o con tumor bilateral, exhibieron tumores únicos en 3 casos y dos y cuatro tumores en los dos restantes (Figura 25). El tipo histológico, grado y estadio tumoral de estas lesiones múltiples fueron idénticos en cada caso, por lo que se los consideró como una única entidad a los fines estadísticos.



Figura 25: Lesiones tumorales múltiples resecadas a una paciente monorrena (macroscopía).

El diámetro tumoral en el grupo con indicación electiva varió entre 1 y 5 centímetros, con un promedio de 3.2 cm. En los casos con indicaciones imperativas los diámetros tumorales fueron de 1.2 a 13 centímetros, con un promedio de 5.5 cm.

El tipo histológico tumoral está expresado en la Tabla III

Tabla III: TIPO HISTOLÓGICO DE LOS TUMORES RESECADOS

n: 67

	n	%
Tumor de células claras	54	80.6
Tumor papilar	6	8.9
Oncocitoma	4	5.9
Angiomiolipoma	2	2.9
Nefroma multiquístico	1	1.5

De los 67 casos considerados, el 89.5% fueron cánceres, con marcado predominio de los tumores de células claras (80.6%). Los siete restantes (10.4%) fueron tumores no cancerosos, de los cuales más del 50% fueron oncocitomas. Uno de estos tumores benignos fue un nefroma multiquístico, lesión extremadamente infrecuente, con una localización no habitual que planteó un dilema táctico y terapéutico (Figuras 26 a 28). La totalidad de estos pacientes recibieron la indicación quirúrgica con el diagnóstico preoperatorio de tumor maligno, por lo que su naturaleza benigna resultó en todos ellos un hallazgo del examen histopatológico no sospechado previamente.

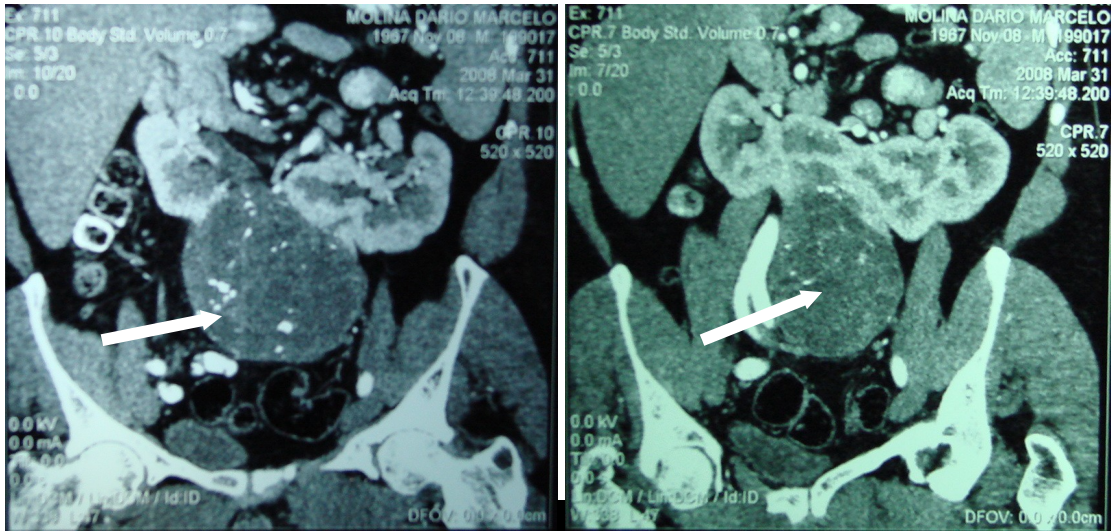


Figura 26 : Extensa lesión tumoral de 13 cm. que compromete el itsmo del riñón en herradura (Tomografía Axial Computada Helicoidal con reconstrucción sagital)

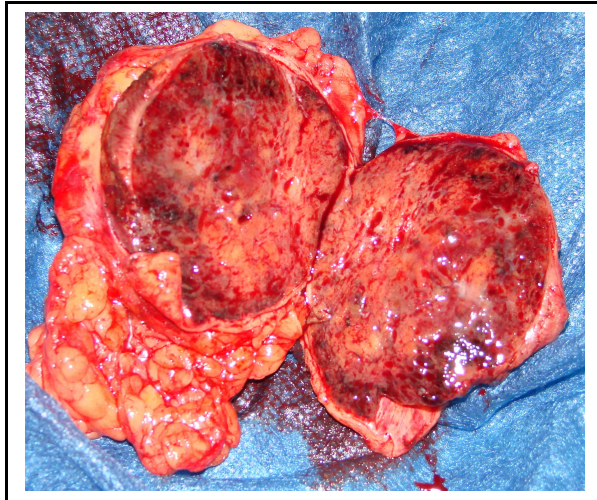


Figura 27 : Lesión tumoral de 13 cm. resecada de riñón en herradura (macroscopía)

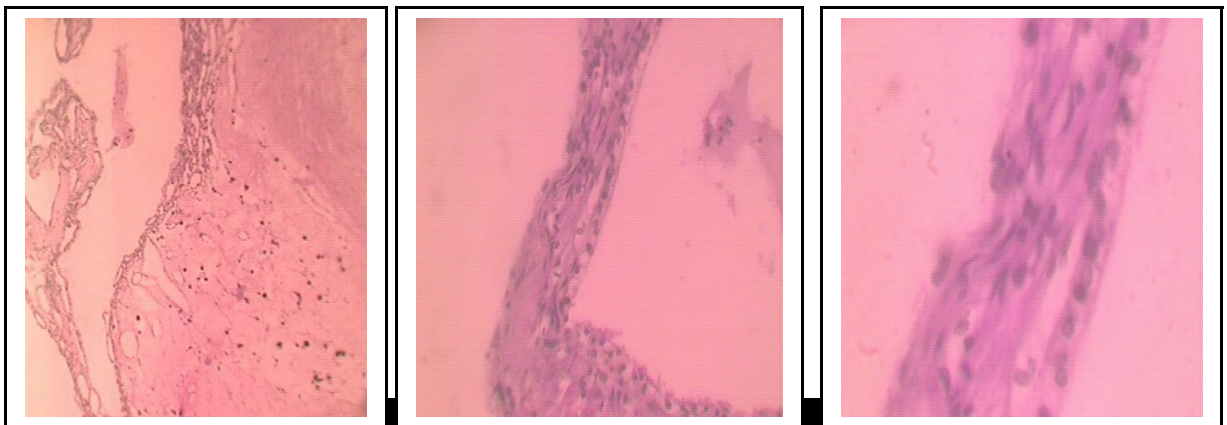


Figura 28: Nefroma multiquístico. A Hematoxilina – Eosina 4 x; B: Hematoxilina – Eosina 10 x; C: Hematoxilina – Eosina 40 x.

El estadio patológico de los 60 tumores malignos presentó correlación consistente con el estadio clínico y está expresado, conjuntamente con el grado histológico en la Tabla IV

Tabla IV: *ESTADÍO PATOLÓGICO Y GRADACIÓN TUMORAL DE LOS TUMORES RESECADOS*

Estadio patológico (TNM)		Grado Histológico (Furhman)	
	n: 60		n: 60
pT1a	48 (80%)	Grado I	34 (56.6%)
pT1b	11 (18.3%)	Grado II	21 (35%)
pT3a	1 (1.6%)	Grado III	5 (8.3%)

El estudio de los tumores resecados en los pacientes con indicación electiva y diámetro tumoral de hasta 5 cm, demostró integridad macro y microscópica de la pseudocápsula.

3.3 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA

Cincuenta y nueve de los sesenta y dos pacientes con indicación electiva presentaron función renal normal en el preoperatorio (Creatininemia < 1.5 mg/dl), dos tuvieron valores de creatininemia de 1.6 y 1.8 mg /dl respectivamente y un paciente no tuvo registro de creatininemia preoperatorio.

En el postoperatorio, cinco pacientes tuvieron valores de creatininemia mayores a 1.5 mg/dl. Uno de ellos recuperó función normal, en tanto que los restantes se mantuvieron con valores por encima de los de corte.

De los 5 pacientes con indicación imperativa, 4 registraron creatinina preoperatoria > a 1.5 mg/dl. En el postoperatorio mantuvieron sus mismas características, y uno de ellos entró en diálisis

3. 4 COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

Dos pacientes tuvieron recurrencia local a los 16 y 44 meses de la cirugía respectivamente. El primero, asintomático, fue detectado por la TAC de control (Figuras 29 y 30), en tanto el segundo había denunciado dolores en la incisión operatoria, observándose durante la nefrectomía de rescate que el tumor había comprometido la XI costilla. (Figura 31). Los dos pacientes evolucionaron favorablemente luego de la nefrectomía de rescate y se encuentran libres de progresión al momento de redacción de esta tesis.

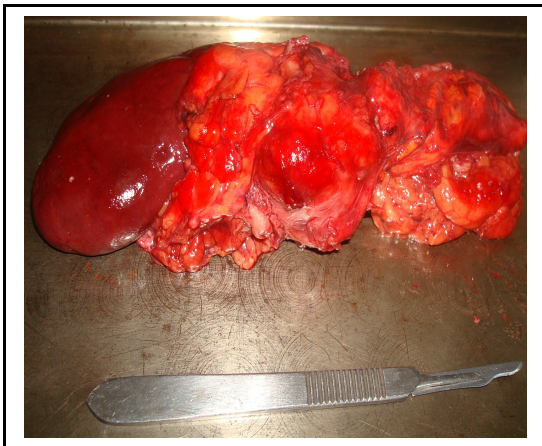
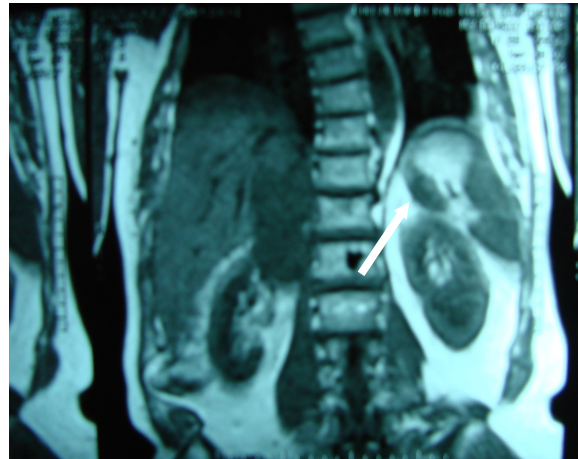


Figura 29: Recidiva tumoral en polo superior de riñón derecho. A: Lesión de polo superior de riñón derecho que compromete hígado y desplaza la vena cava inferior (flecha) (Tomografía Axial Computada con reconstrucción planar); B: Pieza operatoria de recidiva tumoral (macroscopía)

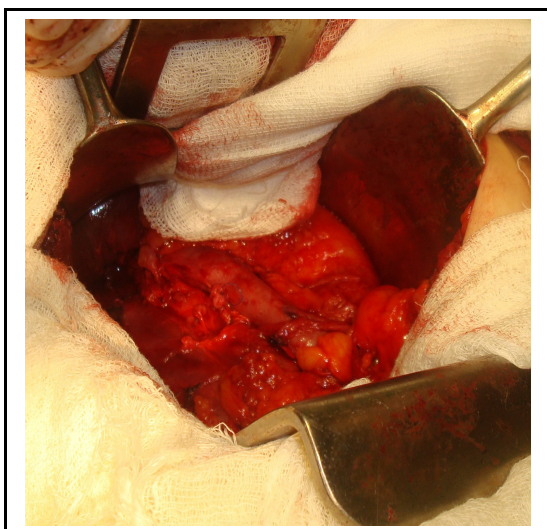
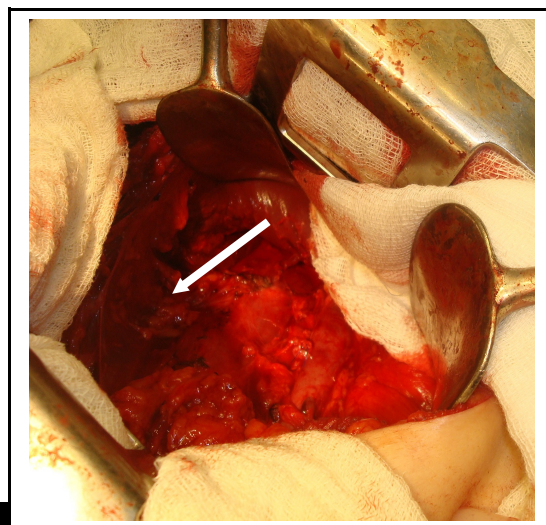


Figura 30: Recidiva local en polo superior de riñón derecho. A: Lecho quirúrgico, donde se observa resección parcial de parénquima hepático adherido a proceso tumoral; B: Lecho quirúrgico, objetivándose remoción completa de tejido ganglionar y vena cava inferior expuesta

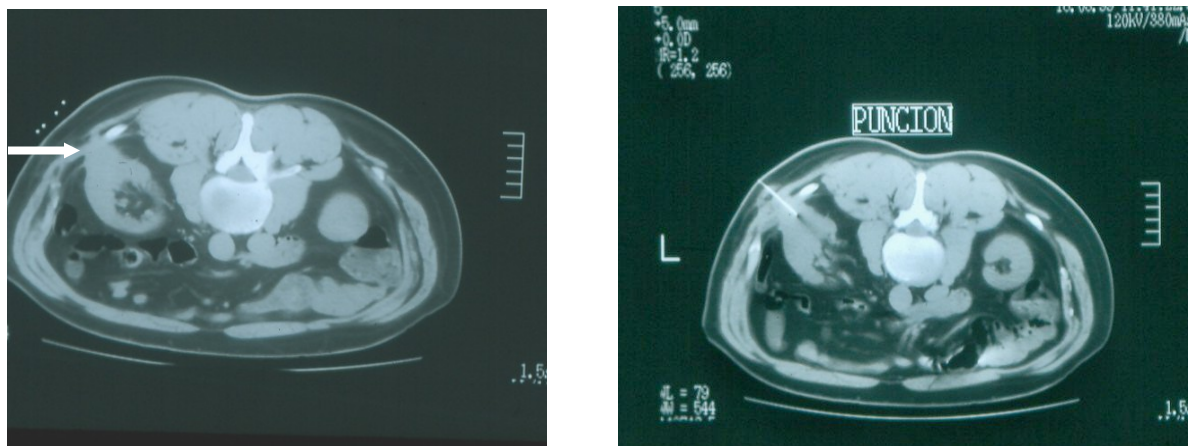


Figura 31: Recidiva local con compromiso de parrilla costal (Tomografía Axial Computada). A: Lesión tumoral que compromete parrilla costal; B: Punción de lesión tumoral sospechosa

De los 5 pacientes con indicación imperativa, dos tuvieron recurrencia con metástasis a distancia, falleciendo a los 8 y 13 meses luego de la intervención. Una paciente monorrena por nefrectomía previa por tumor renal y a quien se le extirparon 4 nódulos tumorales falleció a los 11 meses por cardiopatía isquémica. Los dos pacientes restantes permanecen libres de recurrencia.

Las complicaciones perioperatorias registradas están referidas en la Tabla V

Tabla V: COMPLICACIONES INTRA Y POSTOPERATORIAS DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

n: 67

Fístula urinaria postop	2	(3 %)
Urinoma	2	(3 %)
Infección herida op	1	(1.5%)
Diastasis incisional	1	(1.5%)
Transfusión postop	1	(1.5%)
Empleo de pigtail preventivo	2	(3 %)

Hemodiálisis	1	(1.5%)
--------------	---	--------

No se registró ningún fallecimiento intraoperatorio ni posteriormente atribuible a la intervención. Dos fístulas postoperatorias, consideradas como tales cuando el drenaje mostró salida de orina por más de 3 días y atribuibles a lesión calicular, fueron controladas con la colocación de un stent ureteral por vía endoscópica (doble pig tail).

Dos colecciones urinarias perirrenales fueron detectadas 10 y 15 días luego de la intervención por ecografía. En estas instancias también se colocaron stents ureterales y las colecciones se reabsorbieron favorablemente. La infección de la herida operatoria, sin repercusión sobre el estado general, se resolvió con drenaje y curaciones en corto lapso. Un solo paciente presentó en el postoperatorio un hematocrito de 30% y se le indicó la transfusión de una unidad de sangre.

En dos casos se colocó un stent ureteral intraoperatorio ante la presunción de que el cáliz abierto durante la intervención no hubiera sido adecuadamente cerrado. Los stents ureterales fueron retirados por vía endoscópica en forma ambulatoria dos semanas después.

Un paciente con indicación imperativa por tumor renal bilateral y antecedentes preoperatorios de función renal alterada debió ser dializado dos meses después de la intervención.

3.5 SOBREVIDA DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

Dos pacientes con cirugía electiva presentaron recidiva local. Los dos fueron rescatados quirúrgicamente con éxito, Sin embargo, uno de ellos falleció posteriormente por progresión sistémica de la enfermedad.

La sobrevida de le serie sin recidiva local se esquematiza en el gráfico 2.

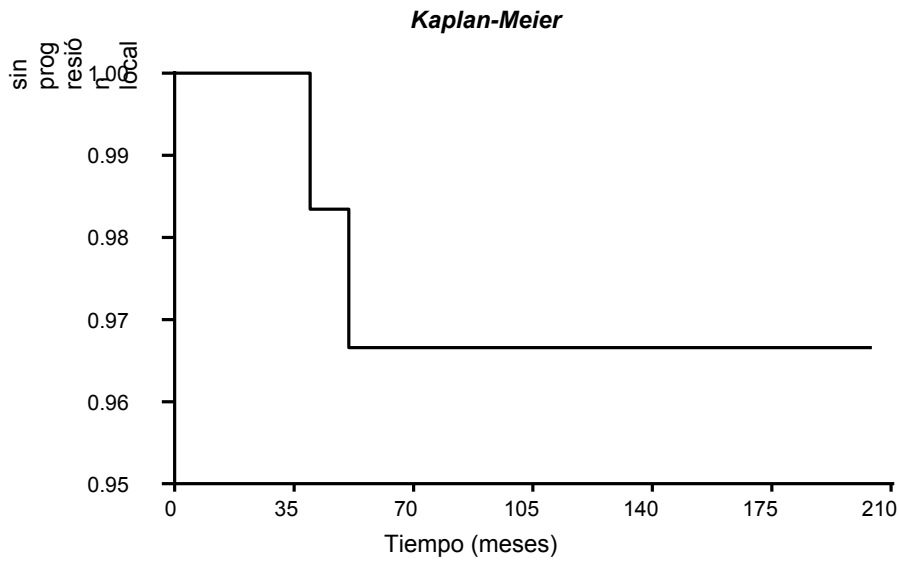


Gráfico 2: Sobrevida de la serie de pacientes con cirugía conservadora sin recidiva local

Dos pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, uno de ellos luego de rescate quirúrgico por progresión local y, durante el período de control, dos pacientes fallecieron por causas no neoplásicas (infarto agudo de miocardio y ruptura de aneurisma aórtico).

La sobrevida libre de enfermedad se esquematiza en el Gráfico 3.

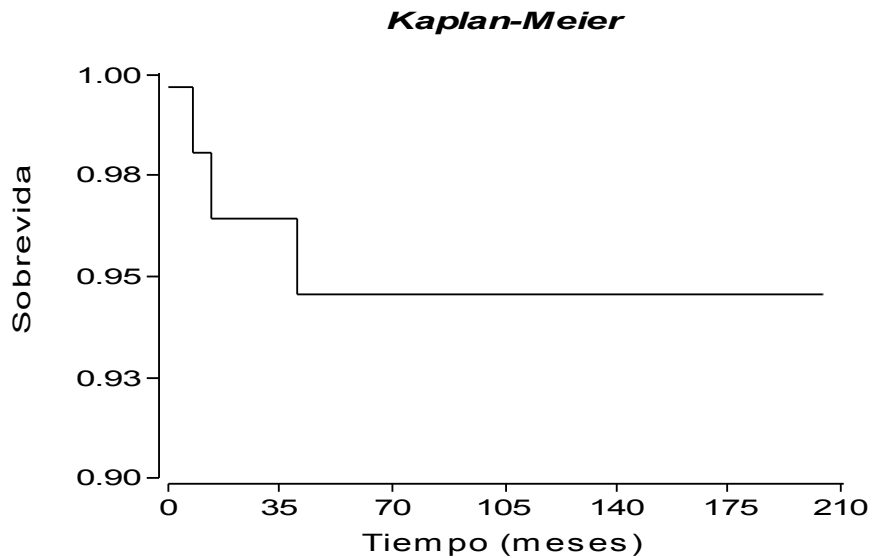


Gráfico 3: Sobrevida libre de enfermedad de la serie de pacientes sometidos a cirugía conservadora

4. DISCUSIÓN

4.1 EXPERIENCIA EX VIVO

4.1.1 CIRUGÍA RADICAL Y TUMORES INCIDENTALS BENIGNOS

El aumento de la detección del cáncer renal en todos sus estadios ha sido correlacionado con el uso rutinario de estudios por imágenes en la investigación de distintas patologías, pero esta detección incidental ha sido más pronunciada para los casos de tumores pequeños y mayoritariamente asintomáticos (14).

No obstante, los estudios por imágenes tienen limitaciones para los tumores renales pequeños. Los tumores malignos habitualmente se detectan por el reforzamiento de la lesión luego de la administración del medio de contraste en la TAC, y se ha referido como característico cuando esa impregnación del área sospechosa supera las 20 unidades Hounsfield. Sin embargo, existe un número no despreciable de cánceres, que alcanza hasta el 39 %, donde no se produce ese reforzamiento, por lo que no es confiable este método para discernir entre benignidad y malignidad (93, 94).

Para intentar elucidar este problema, se intentó efectuar una biopsia por punción de la masa renal sospechosa, pero los resultados fueron francamente desalentadores, ya que el porcentaje de falsos positivos y, sobre todo, de falsos negativos tornaron inaceptable este método, a lo que se sumó la presencia de siembra tumoral en el sitio de punción (120). En uno de los pacientes de nuestra serie que experimentó recurrencia local, pudimos corroborar este proceso de siembra que comprometió hasta la parrilla costal, y fue el que falleció ulteriormente por diseminación a distancia.

En una reciente revisión de 2770 pacientes tratados con nefrectomía radical o con cirugía preservadora de nefronas, llevado a cabo en la Mayo Clinic (Minnesota), 366 (12.8%) resultaron ser tumores benignos y el 70% de estas lesiones eran en tumores de 4 cm de diámetro o menores (121).

En nuestra serie “ex- vivo”, todos los pacientes fueron diagnosticados clínicamente como portadores de cánceres renales y tratados como tales, con una exéresis radical del riñón, pero el estudio patológico de los mismos informó que 5 de ellos, el 11.6%, resultaron tumores benignos, por lo que puede considerarse que estos pacientes fueron sobretratados con la indicación de nefrectomía radical. De los cinco tumores no cancerosos, cuatro correspondieron al grupo de hasta 4 cm, lo que representa el 20 % de los tumores de ese tamaño. Este porcentaje concuerda con los hallazgos de otras series que lo estiman entre el 7 y el 20% (111) (121).

La observación que grados altos de la escala de Furhman se encontraron sólo en tumores mayores de 4 cm en esta experiencia se corresponde con otras comunicaciones que consideran el grado tumoral como un predictor relevante de evolución y encuentran los grados altos significativamente asociados a los tumores de mayor volumen (122, 123)

De lo anterior se desprende, que el cirujano deberá tener máxima cautela en el tratamiento de las masas renales de pequeño tamaño, particularmente frente a las asintomáticas descubiertas incidentalmente, ya que resultaría lamentable si un riñón fuera extirpado en bloque y el resultado anatomopatológico ulterior demostrara que se trataba de una lesión benigna

4.1.2 MULTIPLICIDAD TUMORAL

La entusiasta recepción de la factibilidad de efectuar cirugía conservadora en pequeños tumores corticales ha sido atemperada por la posibilidad de existencia de multiplicidad tumoral; habiéndose señalado como factores que incrementan la misma al volumen tumoral, el estadio T2 o mayor y el tipo histológico papilar del tumor. (124, 125). La multiplicidad de focos tumorales en el riñón está fuertemente apoyada por evidencias experimentales. Así, cuando se somete a ratas a un estímulo neoplásico injurioso para el parénquima renal, se desarrollan focos neoplásicos múltiples de la variedad de células claras, con diferentes grados de evolución, desde focos microscópicos hasta cánceres bien desarrollados, aunque esta experiencia no se ha podido observar en humanos (126)

La incidencia de la multiplicidad en tumores renales es motivo de controversia. Mukamel, en un estudio sobre 66 piezas de nefrectomías por cáncer, encuentra 13 casos con pequeños carcinomas no detectados previamente en zonas aparentemente normales de riñón, sugiriendo que la indicación de cirugía conservadora con riñón contralateral sano debiera ser reevaluada (127).

Por su parte, en un estudio sobre 44 cánceres renales, Whang demostró multifocalidad en 11 casos (25%), de los cuales 8 (73%) se observaron en pacientes con tumor primario de estadio patológico T3 o mayor.; adicionalmente, no existió relación entre el grado tumoral y la incidencia de enfermedad multifocal (128).

Como contrapartida, una experiencia de la Mayo Clinic (Minnesota) sobre 100 piezas de nefrectomías por cáncer renal de hasta 8 cm, mostró incidencia de pequeños carcinomas satélites en sólo 7% de los casos (121).

En nuestra serie, la incidencia de multifocalidad fue de sólo dos casos, encontrados en tumores mayores de 6 cm. representando el 20% para este grupo. En los dos pacientes en cuestión, se trataban de tumores de células claras, y los satélites no habían sido sospechados por los estudios tomográficos previos ni a la inspección macroscópica del riñón, situación asociada al pequeño tamaño de estas lesiones. La relativamente baja incidencia de multiplicidad tumoral registrada en nuestras observaciones respecto a otras comunicaciones, quizás pudiere relacionarse con las diferentes poblaciones estudiadas, pero existió coincidencia en cuanto a su relación con el tamaño del tumor primario.

4.1.3 TÉCNICA DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

La técnica quirúrgica empleada es otro aspecto de debate. La eficacia de la enucleación quirúrgica para el tratamiento de tumores renales periféricos fue descrita por primera vez por Vermooten en 1950, concluyendo en base al examen histológico que la completa remoción del tejido neoplásico es factible si una delgada porción del parénquima subyacente es extirpado junto con el tumor (129).

Años después, y con el impulso producido por el incremento de tumores incidentales y pequeños, numerosas comunicaciones en la literatura describen los buenos resultados obtenidos con la técnica de enucleación (130). Un estudio conjunto de la Mayo Clinic (Minnesota) and Cleveland Clinic (Ohio) constituye una de las primeras comunicaciones de un importante número de pacientes tratados con la técnica de enucleación, sin encontrar ningún caso de resección incompleta de tumor. En todos los pacientes los tumores fueron de bajo grado y con una pseudocápsula bien conformada rodeando el tumor. Luego de un seguimiento medio de 45 meses, los autores observaron un promedio de recurrencia local inferior al 5% (8).

No existen muchos estudios sobre resultados histopatológicos de la enucleación ex vivo, pero las comunicaciones disponibles muestran discrepancias respecto de los resultados. Roca Rosetti describe una pseudocápsula continua en el 80% de los tumores menores de 7 cm, señalando que la gran mayoría de los casos de disrupción de la misma corresponden a los tumores de mayor tamaño (131)

Rosenthal y cols demostraron que la pseudocápsula tumoral se encuentra invadida microscópicamente por el tumor en un alto porcentaje de casos, estando estos hallazgos asociados con el perfil de vascularización del tumor y con el volumen mayor a 6 cm del mismo (132)

En un estudio ex situ sobre 16 especímenes de nefrectomía radical, Marshall encontró que en 9 casos la enucleación se obtuvo sin tumor residual, pero en los 7 restantes se objetivaron evidencia de invasión venosa en uno, compromiso de la grasa perirrenal en uno y tumor residual en el lecho en los 5 restantes (133).

La factibilidad técnica de la enucleación de neoplasias renales depende de la presencia de la pseudocápsula fibrosa conformada por el parénquima comprimido por la expansión tumoral, la que separa a ésta del tejido renal. Si se toma a la pseudocápsula como plano de disección, la integridad de la misma adquiere particular relevancia, como queda demostrado en los cortes histológicos expuestos precedentemente. En todos los casos la cápsula se presenta recubierta por una capa más o menos delgada de parénquima renal normal. En nuestra experiencia, no se encontró extensión extracapsular en ninguna de las enucleaciones de tumores menores a 4 cm de diámetro. En este grupo se encontraron 4 de los 5 tumores benignos, en tanto que los cancerosos, exhibieron bajo grado de malignidad (Grados I-II de Furhman).

La existencia de tumor residual en el lecho y de extensión a la grasa que recubre la lesión fue observada en los tumores mayores de 4 cm, con mayor incidencia en aquéllos de diámetro superior a los 6 cm. Esta observación reafirma el concepto que son los tumores de menor tamaño, estadio clínico T1a, los principales beneficiarios de la técnica de enucleación.

Las observaciones de algunos estudios de enucleación ex vivo, indicando una elevada frecuencia de compromiso de la cápsula tumoral no se compadecen con los resultados clínicos de las series en las que se aplicó esta técnica in vivo, demostrando la efectividad de la misma en estudios abiertos y comparativos, los que serán analizados posteriormente (134-138).

4.2 EXPERIENCIA IN VIVO

Con referencia a nuestra experiencia “in vivo”, se analizarán en forma sucesiva los aspectos más relevantes de los mismos, contrastándolos con las comunicaciones de la literatura.

4.2.1 TAMAÑO TUMORAL

La relación de tamaño tumoral, multiplicidad tumoral, tipo histológico del tumor y su agresividad expresada por su grado nuclear han sido objeto de numerosas publicaciones.

La primera comunicación que asocia tamaño tumoral con el pronóstico de pacientes con tumores renales data de 1938, cuando Bell (139) en un estudio sobre tumores renales encontrados en autopsias, observó un aumento del desarrollo de metástasis en tumores mayores a 3 centímetros de diámetro. En orden a esta observación, en la Cleveland Clinic (140) se reportó una sobrevida cáncer específica a 10 años superior al 90% en 310 pacientes con tumores menores de 4 centímetros tratados con cirugía conservadora. Por contrapartida, la sobrevida enfermedad específica a 10 años fue del 71% en los pacientes cuyos tumores midieron de 4.1 a 7 centímetros, y del 62 % en pacientes con tumores de diámetro superior a 7.1 centímetros. Con estos resultados, los autores recomendaron subdividir el estadio T1 (hasta 7 centímetros de diámetro) en dos categorías: hasta 4 centímetros la primera y de 4.1 a 7 centímetros la segunda. Esta postura fue adoptada luego por la UICC en su nueva modificación de estadios en el año 2002, que es la actualmente utilizada. Estas observaciones fueron ratificadas posteriormente en distintas series (141- 143).

Una extensa revisión de los casos ocurridos entre 1988 y 2004 obtenida de los registros del Instituto Nacional de Cáncer de los estados Unidos (Surveillance Epidemiology and End Results) ha permitido obtener importantes definiciones sobre el tema (144). Sobre 13.676 pacientes con tumor renal tratados quirúrgicamente el 81% recibió cirugía radical. El 16 % nefrectomía parcial y el resto otras modalidades quirúrgicas como distintos tipos de ablación. En los tumores de hasta 4 cm de diámetro, el 85 % exhibió bajo grado nuclear. En contraste, estudios previos habían demostrado que sólo del 33 al 48 % de los tumores localizados de diámetro superior a 7 centímetros presentaban bajo grado (121) (145).

En un estudio sobre 2417 pacientes sometidos a nefrectomía radical y 508 a cirugía conservadora, 376 (12.8%) resultaron tumores benignos (121). Sólo el 1% de los tumores de 1 cm y 9.2% de los 2 cm tuvieron alto grado histológico, en tanto que sí lo exhibieron el 57 % de los tumores de 7 cm. De igual manera el 14 % de los tumores sometidos a nefrectomía radical fueron papilares, en tanto que alcanzaron al 31% en los pacientes que recibieron cirugía conservadora, expresando así que los tumores histológicamente menos agresivos se observaron en las lesiones de menor volumen. Por

último, el porcentaje de tumores benignos fue del 19% en aquellos menores a 4 cm de diámetro, cayendo esta incidencia al 7% en tumores entre 5 y 7 cm. Los autores concluyen en que el tamaño tumoral es un factor independiente, y prueba de ello es que está incorporado al sistema de estadificación TNM (121).

Estas observaciones reafirmadas en distintas publicaciones demuestran que un número significativo de pacientes con tumores renales pequeños (menores a 4 cm) son benignos, y que sólo una minoría de ellos presenta un alto grado de malignidad (146, 147).

En nuestra serie se pueden observar 7 pacientes (10.4%) que fueron diagnosticados preoperatoriamente como cánceres y resultaron tumores completamente benignos al examen histopatológico, y que, de otro modo, hubieran sido sometidos a una nefrectomía radical. En ese sentido, cabe destacar también la experiencia ex vivo, donde luego de la exéresis completa del riñón, en los tumores menores a 4 cm se encontró que un 20% de ellos eran tumores benignos.

Con relación a la diferenciación histológica, sobre 60 tumores enucleados, sólo el 8.3% tuvieron un grado de Furhman elevado, mientras que la gran mayoría correspondió a tumores con un bajo grado de diferenciación, y, por lo tanto, con mejor pronóstico, lo que concuerda con lo demostrado por la mayoría de las casuísticas de otros centros de referencia a nivel mundial.

4.2.2 IMPACTO DE LOS MÁRGENES POSITIVOS EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE LOS TUMORES RENALES

Los márgenes positivos en la prostatectomía o en la cistectomía radicales predicen recurrencia, siendo éste un concepto universalmente aceptado. ¿Ello ocurre también en la cirugía conservadora de los tumores renales?

Desde la instalación de la enucleación como técnica para el tratamiento conservador de neoplasias renales periféricas de pequeño tamaño y encapsuladas, el estudio de los márgenes de la escisión ha sido considerado un factor clave para el control de la enfermedad, toda vez que la mayor desventaja potencial de la cirugía conservadora es el incremento del riesgo de recurrencia local comparado con la nefrectomía radical.

Varios autores han referido la correlación entre los márgenes negativos y la ausencia de recurrencia tumoral, pero no son numerosas las comunicaciones sobre márgenes positivos y recurrencias locales o a distancia del tumor (148, 149). Se

determinó previamente que el tejido peritumoral sano extraído junto al tumor fuese de un espesor de un centímetro, (148). Posteriormente varios investigadores reportaron que márgenes inferiores a 5 mm eran suficientes para evitar recurrencias locales (149, 122)

Sutherland comunicó que ningún paciente con margen quirúrgico negativo tuvo recurrencia local en el sitio de enucleación luego de un seguimiento medio de 4 años, habiéndose obtenido un margen de 2.5 mm de promedio. De los 3 pacientes con margen histopatológicamente comprometido, dos de ellos no tuvieron evidencias de recurrencias con un seguimiento de 39 y 69 meses respectivamente (150). Pippert en un seguimiento de 7 pacientes con margen positivo durante 30 meses de promedio, reportó que 5 de ellos no tuvieron evidencias de recurrencia local y a distancia, concluyendo que la existencia de margen quirúrgico positivo no presupone pobre pronóstico, contrariamente a lo que era de esperar (148).

Kwon evaluó la evolución de 57 pacientes (7%) con márgenes positivos sobre un total de 770 casos sometidos a cirugía conservadora (151). Durante un seguimiento medio de 24 meses, sólo se observaron 6 recurrencias locales, confirmando lo infrecuente de este evento. Todos los casos con recurrencia fueron tumores con alto potencial de malignidad, incluyendo tumores a células claras, de túbulos colectores y sarcomatoides. Las recurrencias locales se observaron en dos de los 57 pacientes con márgenes positivos y en cuatro casos (0.5%) de 713 pacientes con márgenes negativos, demostrando que no existe una correlación directa entre márgenes positivos y recurrencia. Adicionalmente, el referido 7% de márgenes positivos en el estudio histopatológico final fue establecido a pesar de la negatividad de la biopsia por congelación realizada intraoperatoriamente. Esta situación es consistente con comunicaciones referentes al resultado de la biopsia intraoperatoria y el estudio histopatológico final, confirmando las dificultades en la interpretación de aquélla. (152, 153). En una serie de 301 pacientes, Duvdevani afirma que los resultados negativos y positivos erróneos y la falta de relación entre márgenes y recurrencias, hace que la incorporación del estudio por congelación en la práctica urológica no deba realizarse rutinariamente (154).

Un importante estudio interinstitucional entre Mayo Clinic (Rochester, Mn) y Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY) sobre 1344 pacientes, con información clínica y patológica, sometidos a cirugía conservadora entre 1972 y 2005, brinda valiosa información con referencia al controvertido tema de los márgenes tumorales en la cirugía conservadora (155). En estos estudios, los márgenes positivos

fueron documentados en 77 pacientes (5.5%), y la evolución de este grupo, contrastada con la del grupo que presentó márgenes negativos fue seguida por períodos que oscilaron entre los 3.3 años y más de 10 años. El porcentaje de sobrevida libre de recurrencia local para los grupos con márgenes negativos y positivos a 5 y 10 años fue del 97 y 93%, respectivamente. La sobrevida libre de metástasis a distancia fue del 96 y 93%, respectivamente, durante el referido período de control. Los márgenes positivos no parecen incrementar a largo plazo los riesgos de recurrencia local o progresión metastásica, por lo que el estatus del margen quirúrgico no aparece como útil para medir la eficacia oncológica de la operación.

Como puede observarse, los trabajos de referencia sugieren que en los pacientes con margen microscópico positivo puede optarse por un monitoreo adecuado de su evolución, sin compromiso para la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo.

En nuestra serie tuvimos un solo caso con margen quirúrgico comprometido en un paciente de 40 años con riñón contralateral sano, y de acuerdo con la voluntad del mismo, se decidió llevar cabo la exéresis del riñón remanente a los 40 días de la enucleación, constatándose la ausencia de tejido tumoral en la pieza quirúrgica. En contrapartida, los dos pacientes que experimentaron recurrencia local, presentaron márgenes negativos en el examen histopatológico de la enucleación tumoral.

Un factor que no puede desecharse en la génesis de la recurrencia tumoral es la posibilidad de enfermedad multifocal, una característica de los tumores de riñón que puede pasar desapercibida en los estudios postoperatorios e intraoperatoriamente (156)

Las comunicaciones sobre multiplicidad tumoral arrojan una prevalencia entre el 3 al 25 %, con los promedios más altos asociados al incremento del tamaño tumoral, al mayor estadio y al alto grado histológico (157). Corroborando lo anterior, Nissenkorn observó en piezas de nefrectomía una incidencia general de multicentricidad del 11%, pero el análisis de las piezas menores a 4 cm demostró una disminución de la multifocalidad al 3 % (158).

4.2.3 IMPACTO DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

La nefrectomía radical ha sido la modalidad estándar en la práctica del tratamiento del cáncer renal por más de 40 años.

La noción que la función remanente del riñón contralateral es suficiente para mantener una función renal normal es muy extendida en la comunidad médica, y estaba basada en los estudios que se habían llevado a cabo en donantes para trasplante renal. Estos pacientes deben estar en buen estado general, sin patologías que pudieran condicionar el funcionamiento de su riñón remanente, y relativamente jóvenes. Debe tenerse en cuenta que el donante típico de órgano difiere significativamente de la población de pacientes con cáncer renal. El promedio de edad de los 173 pacientes con tumores renales de la serie de Mac Kiernan era de 63 años, y presentaban, adicionalmente, factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión y diabetes en un número importante de ellos (111). Este autor comunicó un elevado promedio de enfermedad renal después de la nefrectomía radical en comparación con la cirugía conservadora (15 y 0% respectivamente), lo que ha sido corroborado por otros estudios (112).

Otros trabajos recientes han demostrado el impacto negativo de la nefrectomía radical sobre el filtrado glomerular y su asociación con enfermedad crónica resultante, así como con la morbilidad y mortalidad cardíaca a largo plazo (159, 160). Concomitantemente, la cirugía conservadora de pequeñas masas tumorales renales ha demostrado su superioridad con respecto a la cirugía radical en términos de preservar la función renal, prevenir la enfermedad crónica renal y sus consecuencias, y mejorar la sobrevida general (161, 162).

No obstante, en algunos pacientes la técnica de preservación puede resultar en algún decrecimiento de la función renal, siendo la isquemia caliente uno de los factores de riesgo para arribar a esta situación. A pesar de ello, el tiempo máximo de isquemia para asegurar la ausencia de efectos significativos para la función renal todavía permanece en debate.

El clampeo de la arteria renal resulta necesario para algunas técnicas de cirugía conservadora como el abordaje de videolaparoscopia a fin de asegurarse la obtención de márgenes negativos y asegurar una precisa reconstrucción renal, pero ello no es imprescindible en la cirugía a cielo abierto (163).

Los estudios en modelos caninos demostraron que la recuperación de la función renal luego de la isquemia caliente fue completa entre los 3 y 9 días después de 30 minutos de isquemia, y luego de varias semanas cuando esta duró 60 minutos (164, 165).

Basados en los estudios que se han analizado previamente, se aceptó que el tiempo máximo tolerable de isquemia sin daño renal de significación era de 30 minutos (166). Estudios más recientes, sin embargo, han propuesto que el límite de seguridad de la isquemia caliente oscila entre los 20 y los 55 minutos (167).

El riesgo de insuficiencia renal fue señalado claramente en un estudio comparativo entre nefrectomía radical y cirugía conservadora en pacientes con tumor unilateral y riñón contralateral sano (168). La supervivencia general y cáncer específica no fue significativamente diferente en los dos grupos, pero la incidencia acumulativa de insuficiencia renal crónica, definida por valores de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl fue de 22.4% en el grupo con nefrectomía radical y de 11.5% en el de cirugía conservadora.

Como fue expresado en la sección correspondiente, en nuestros pacientes se efectuó sistemáticamente la identificación de la arteria y vena renales para prevenir cualquier problema hemorrágico, pero el clampeo de la arteria renal sólo se llevó a cabo cuando ello resultó imprescindible, no excediendo el tiempo de isquemia de 15 minutos. Adicionalmente, el empleo rutinario de manitol al 15% tiene un efecto protector sobre las células tubulares renales, asociado a la inducción de diuresis osmótica, contribuye a minimizar los efectos de la isquemia caliente. En ningún caso fue necesario el empleo de frío. La situación característica de la necesidad de clampeo estuvo representada en los casos de riñón único, de tumores mayores a 4 cm y a aquellos de situación central, próximos al hilio. Un sólo paciente con indicación de cirugía imperativa presentó insuficiencia renal que requirió diálisis complementaria luego de dos meses de realizada la cirugía.

Deberá tenerse en cuenta la existencia de factores condicionantes tales como hipertensión arterial, enfermedad vascular y diabetes, que puedan afectar adversamente al riñón y aumentar el riesgo de daño renal a continuación de isquemia caliente, factores estos que deberán ser cuidadosamente evaluados al momento de la toma de decisiones respecto a la conducta ante un tumor renal

4.2.4 ADRENALECTOMÍA Y CIRUGÍA CONSERVADORA DE PARÉNQUIMA RENAL

La nefrectomía radical descrita por Robson incluye la resección en bloque de la glándula adrenal ipsilateral, y ha sido la conducta estándar para el tratamiento del cáncer renal durante más de 40 años.

Con la detección temprana de muchos tumores renales y la consecutiva realización de cirugía conservadora, la necesidad de remover la glándula suprarrenal en estos casos se ha tornado controvertida. La adrenalectomía es aceptada cuando coexisten con tumores renales de importante tamaño, o bien cuando el mismo asienta en el polo superior, debido a la posibilidad de invasión local. Igualmente, debe ser realizada cuando la glándula presenta un nódulo que evoca la posible extensión del tumor primario.

En nuestra práctica, la adrenalectomía no fue realizada en ninguna instancia, sin registrarse caso alguno de recurrencia tumoral que involucrara la suprarrenal.

Actualmente son numerosas las posturas que concluyen que la adrenalectomía debe ser omitida cuando se tratan tumores de 4 cm o menores (169, 105). En cambio, otros recomiendan que sólo debe practicarse la misma en tumores mayores a 7 cm o cuando existe evidencia radiológica de compromiso ganglionar o metástasis a distancia (170, 171).

En la experiencia de la Cleveland Clinic de Ohio (172) sobre 2065 nefrectomías parciales, la suprarrenalectomía fue realizada en 48 casos (2.3%). La indicación resultó del hallazgo de 35 lesiones de la suprarrenal y 13 por la ubicación del tumor primario en el polo superior del riñón. Del primer grupo con lesiones radiológicas sospechosas de la suprarrenal, el 80 % no fueron cánceres. En los casos de tumores de polo superior, en 13 casos el tamaño promedio de los mismos fue de 7.5 cm, y la invasión directa de la suprarrenal ocurrió sólo en un caso. Del total de pacientes, 6 (12.5%) experimentaron recurrencias incluyendo en las mismas compromiso adrenal, metástasis a distancia y recurrencia local en el riñón.

Puede concluirse que en la cirugía conservadora de tumores pequeños, las conductas a seguir con respecto a la glándula suprarrenal ha experimentado cambios con referencia a la estrategia quirúrgica, concluyendo que es adecuado preservarla, a menos que exista evidencia pre o intraoperatoria de compromiso de la misma.

En nuestra serie no hubo necesidad de llevar cabo la exéresis de la suprarrenal en ningún caso, no registrándose recidivas a nivel de la misma. En uno de los casos en que hubo recurrencia local en el polo superior del riñón, la suprarrenal estuvo comprometida secundariamente, ya que el estudio histopatológico demostró el origen en el parénquima renal remanente, y, como dato llamativo, la recurrencia tuvo un grado de indiferenciación mayor que el tumor primitivo resecado 44 meses antes.

4.2.5 RESULTADOS CLÍNICOS DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

El interés despertado por Vermooten con sus observaciones respecto a la cirugía conservadora de tumores renales de ciertas características (1) fue prontamente abandonado luego de la publicación de Robson y sus resultados luego de la práctica de la cirugía radical. (173). No obstante la cirugía de los tumores renales con preservación de parénquima fue practicada extensivamente como indicación imperativa en cánceres hereditarios y multifocales, teniendo como principal objetivo mejorar la expectativa y la calidad de vida respecto a las perspectivas que ofrece la diálisis luego de la nefrectomía radical (111, 174, 175).

Los resultados favorables obtenidos en relación a complicaciones, recuperación postoperatoria, control de la neoplasia y calidad de vida estimularon la aplicación de esta propuesta conservadora a tumores incidentales de pequeño tamaño (T1a). La recomendación de utilizar este valor de corte se sostuvo en la observación que en tumores de mayor diámetro existía una disminución del índice de sobrevida libre de enfermedad comparado con los resultados obtenidos con nefrectomía radical (140).

Nuestra experiencia ex vivo demostró que los tumores de hasta 4 cm de diámetro exhiben integridad de la pseudocápsula, bajo grado nuclear que presagia una menor agresividad clínica, ausencia de enfermedad residual en el parénquima remanente y muy escasa incidencia de multiplicidad tumoral.

En pacientes de estadio T1a, las series contemporáneas han demostrado definitivamente que la sobrevida específica a 5 años alcanza o supera el 95 %, comparable con la sobrevida de aquéllos sometidos a nefrectomía radical para lesiones de tamaño similar (Tabla VI)

Tabla VI Resultados de la cirugía conservadora con indicación electiva en tumores renales < 4 cm.

	Sobrevida específica 5 años	Recurrencia local
Beldegrun (176)	100 %	3.2 %
Steinbach (177)	94 %	2.7 %
Morgan (178)	100 %	0
Lee (179)	96 %	0
D'Armiento (180)	95 %	0
Babalias (181)	97.5%	7.5 %
Moll (182)	100 %	1.4 %
Bengió (presente estudio)	100 %	3.5 %

Es de notar que en nuestra serie el 10.64 % de los casos se trataban de tumores benignos, con lo que se obtuvo conservación de la unidad renal que hubiera sido inútilmente sacrificada con la nefrectomía radical.

La preservación de la función renal a largo plazo, definida como el mantenimiento de la creatinina por debajo de 2 mg/ dl, fue obtenida en el 97 % de los pacientes. Mc Kiernan comunica en su serie que la insuficiencia renal a 10 años ocurrió el 12.4 % de los casos de nefrectomía radical y en sólo 2.3 % de los pacientes con nefrectomía conservadora (111).

Los alentadores resultados obtenidos con la conducta conservadora electiva en tumores renales estadio T1a y aún en los de los mayor tamaño con indicación imperativa, estimuló la extensión de esta indicación a tumores de hasta 7 cm de diámetro (T1b).

En una serie de 61 casos de pacientes con tumores con diámetro promedio de 5.6 +- 1.8 cm y un rango entre 4.1 y 10 cm, la intervención conservadora obtuvo promedios de sobrevida libres de recurrencia del 92% y sobrevida cáncer específica del 81 % (183)

La Tabla VII con la experiencia de otros autores corroboran nuestra experiencia

Tabla VII Promedio de recurrencias locales y sobrevida libre de enfermedad con cirugía conservadora en tumores de hasta 7 cm

	Sobrevida a 5 años	Recurrencia local
Hafez et al (140)	86 %	1.4 %
Leibovich et al (184)	96 %	5.5%
Becker et al (185)	94.9%	5.8%
Carini et al (136)	95.1%	4.2%

Nuestra experiencia en cirugía conservadora ante tumores de volumen importante no es significativa, ya que se trataron de pocos casos con indicación imperativa y el porcentaje de recurrencia fue de 40 % sobre los 5 casos considerados.

Los resultados de las series comentadas no demuestran una clara diferencia en términos de sobrevida y recurrencia entre los tumores de estadio T1 a y T1 b, situación que sugiere que las indicaciones experimentaron una expansión a medida que aumentó la experiencia y se obtuvo un mayor refinamiento en las técnicas quirúrgicas.

El riesgo de esta concepción reside en que en los tumores de mayor tamaño las limitaciones de la cirugía conservadora resulten de la factibilidad técnica más que de la seguridad oncológica.

Nuestros resultados reafirman el concepto que los tumores renales estadio T1 a pueden ser tratados con la misma seguridad oncológica que con nefrectomía radical y con mejores índices referidos a calidad de sobrevida, tanto en indicaciones electivas como en imperativas. El bajo grado de los tumores en el estadio de referencia y la escasa o nula multicentricidad han sido factores contribuyentes para estos buenos resultados.

Entonces, la controversia inicial sobre la efectividad de la enucleación tumoral comparada con la resección parcial del parénquima renal ha perdido vigencia ante las numerosas evidencias que confirman que con ambas técnicas se obtienen idénticos resultados.

4.2.6 COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

Otro aspecto a considerar es que una de las objeciones planteadas ante la mayor complejidad técnica de la cirugía conservadora en relación a la cirugía radical era una probable mayor incidencia de complicaciones intra y postoperatorias.

Shekarriz no encontró diferencias significativas en cuanto a complicaciones globales, estadía hospitalaria o pérdida de sangre comparando dos grupos de pacientes con cirugía conservadora y radical (186). Asimismo, Corman evaluó retrospectivamente la morbilidad y mortalidad dentro de los 30 días posteriores a cirugía radical y conservadora en un estudio multicéntrico de Veteranos con iguales resultados (187).

La complicación más frecuentemente reportada ha sido la fístula urinaria, que se ha presentado con mayor frecuencia en resección de lesiones mayores de 4 cm. o en aquéllas de ubicación central o hiliar (182). Polascik ha sugerido la inyección de azul de metileno por un catéter ureteral para detectar las lesiones inadvertidas del sistema colector y permitir un cierre adecuado de las mismas. (157).

Estudios recientes llevados a cabo en dos grandes centros que compararon los resultados en cuanto a sobrevida de grupos de pacientes tratados con nefrectomía radical y otros con cirugía conservadora, han encontrado evidencias que sugieren la posibilidad de un significativo aumento en la morbimortalidad de causa cardiovascular en los pacientes sometidos a cirugía radical (188). Adicionalmente, en los pacientes sometidos a nefrectomía radical por tumores renales de menos de 4 cm habría una menor sobrevida global comparada con los que recibieron una cirugía conservadora por la misma patología, y esto fue más evidente en el grupo de pacientes menores de 65 años (189).

En la presente serie, la tasa de complicaciones alcanzó el 10.5 %, y, si consideramos estrictamente las que obedecen a la técnica preservadora de parénquima renal, sólo en el 4 pacientes (6 % de los casos) se observó filtración de orina a través de un cáliz renal que se abrió inadvertidamente durante la resección tumoral, situación que se corrigió con el empleo de un catéter doble pig tail que aseguró el drenaje de la vía urinaria, permitiendo el cierre del trayecto fistuloso. La hemorragia intraoperatoria no fue significativa en ningún caso, y el único paciente que se transfundió debido a un hematocrito de 30, presentaba un valor previo a la intervención de 35. En ningún caso debimos reintervenir a un paciente debido a complicaciones quirúrgicas. La estadía de internación fue similar a la observada cuando se realizó una nefrectomía radical, excepto en los 4 pacientes con fístula de orina.

No observamos ningún paciente con fallo renal agudo significativo posterior a la intervención quirúrgica, si bien la mayoría de los mismos contaban con un riñón contralateral sano, aunque sí elevación transitoria de los valores de creatinina en 4 pacientes.

Todo lo discutido en base a nuestros resultados y al análisis de la bibliografía relevante en la temática, motivo de esta tesis, nos permite arribar a las siguientes conclusiones.

CONCLUSIONES

- 1- Los resultados histopatológicos de la tumorectomía ex – vivo en piezas de nefrectomía radical sugieren que la técnica propuesta es un método eficiente para el tratamiento de tumores de hasta 4 cm. (T1a). Sin embargo, esta estrategia quirúrgica no puede extenderse sin vacilación a las lesiones de mayor tamaño
- 2- La mayor incidencia de tumores benignos se registró en el grupo de lesiones de hasta 4 centímetros, implicando que estos pacientes fueron sobretratados con la indicación de nefrectomía radical.
- 3- La incidencia de multicentricidad encontrada en nuestra serie estuvo asociada al tamaño y grado tumoral, y resultó menor que la registrada en la literatura consultada.
- 4- La cirugía con preservación de parénquima renal tiene una indicación imperativa en pacientes con cáncer renal en riñón único, anatómico o funcional, y en pacientes con tumor renal bilateral.
- 5- La cirugía conservadora en cáncer renal unilateral y riñón contralateral sano para tumores de hasta 4 centímetros de diámetro permite obtener resultados en la evolución de la patología oncológica similares a los registrados con a cirugía radical.
- 6- En nuestra experiencia, no hemos observado alteraciones significativas en la función renal de pacientes sometidos a cirugía conservadora, contrastando con lo señalado en la literatura respecto a aquellos pacientes sometidos a nefrectomía radical.
- 7- La multifocalidad tumoral, causa importante de recurrencia en la práctica de la cirugía conservadora, presenta muy baja incidencia en tumores de hasta 4 centímetros.
- 8- El índice de complicaciones quirúrgicas en los casos adecuadamente seleccionados es bajo, y cuando esto acontece no resultan difíciles de resolver.
- 9- La cirugía con preservación de parénquima renal evita sobretratar a los pacientes con tumores benignos, que alcanzaron el 10.6 % en nuestra serie.

- 10- Desde el punto de vista técnico, el perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico con claras definiciones respecto a la ubicación, tamaño y vascularización de las lesiones, así como el cuidadoso manejo del pedículo renal, hacen que el aprendizaje de este abordaje sea relativamente rápido y seguro.
- 11- La decisión de llevar a cabo esta estrategia terapéutica requiere hacer partícipe al paciente de los beneficios, de la necesidad de controles estrictos de evolución y de los riesgos potenciales que la misma puede ocasionar.

La práctica de la medicina es mejor cuando, dirigida a un grupo de pacientes, maximiza el resultado terapéutico y minimiza la morbilidad. En el caso de los tumores renales de pequeño tamaño nuestros resultados sugieren que el control local de la enfermedad puede ser alcanzado empleando la cirugía conservadora. Estos tumores pueden ser extirpados por la técnica aquí preconizada, con mínima morbilidad y con resultados cáncer específicos equivalentes a los observados con la cirugía radical.

Así, cuando la necesidad de preservación de parénquima renal en un individuo con riñón contralateral normal pueda aparecer como innecesaria hoy, su beneficio potencial será bien apreciado en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Vermooten, V.; Indications for conservative surgery in renal tumors: a study based on the growth pattern of the renal cell carcinoma. *J Urol*; 64: 200-206, 1950
- 2- Theis R.P., Dolwick Grieb S.M., Burr D., Siddiqui T., Asal N.R. Smoking, Environmental Tobacco Smoke and Risk of Renal Cell Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *BMC Cancer*; 8: 387-390, 2008.
- 3- Topley, M., Novick, A.C., Montie, J.E. Long term results following partial nephrectomy for localized renal adenocarcinoma. *J. Urol*, 131: 1050-1054, 1984.
- 4- Novick, A.C., Strem, S., Richie, J.E., Pontes, J. E., Siegel, S., Montague, D. K., Goormastic, M. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single center experience with 100 patients. *J. Urol*, 141: 835-839, 1989.
- 5- Klein, E.A., Novick, A.C., Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Adv Urol*, 5: 1-6, 1992.
- 6- Litch, M.R., Novick, A.C. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol*, 149: 1-7, 1993.
- 7- Lent, V. and Hart, J. Nephropathy in remnant kidneys: pathological proteinuria after unilateral nephrectomy. *J Urol*; 152: 312-316, 1994.
- 8- Novick, A. C., Zinke, H., Neves, R. J., Topley, H. M.: Surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J Urol*; 135: 235-238, 1986.
- 9- Kouba, E., Smith, A., Mc Rackan, D., Wallen, E. M., Pruthi, R. S. Watchfull waiting for renal solid masses: insight into the natural history and results of delayed intervention *J Urol*; 177: 466-470, 2007.
- 10- Atlas de Mortalidad por Cáncer. Argentina 1997-2001. Dirección de Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud. Mattos, E. L. y De Loria D. I. Editores. Buenos Aires, 2003.
- 11- Díaz, M. P., Osella , A. R., Aballay, L. R., Muñoz, s. e., Lantieri, M. J., Butinof, M., Meyer Paz, R., Pou, S., Eynard, A. R., La Vecchia, C. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *European Journal of Cancer Prevention*, 18: 259-266, 2009.
- 12- Pantuk, A. J., Fizman, A., Belldegrun, A. S.: The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol*; 166: 1611-1616, 2001.

- 13- Show, W. H., Devesa, S. S., Warren, J. L.: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*; 281: 1628-1631, 1999.
- 14- Jayson, M., Sanders, H.: Increased incidence of serendipitously discovered of renal cell carcinoma. *Urology*; 51: 203-206, 1998.
- 15- Yip, S. K., Cheng, W. S. Incidental renal cell carcinoma. *Urology*; 57: 206-207, 2001.
- 16- Russo, P.: Contemporary understanding and management of renal cortical tumors. *Urol Clin N Am*; 35: 1-3, 2008.
- 17- Lieber, M. N., Tomera, F. M., Taylor W. F. Renal adenocarcinomas in young adults: survival and variables affecting prognosis. *J Urol*; 125: 164-169, 1981.
- 18- Yu, M. C., Mack, T. M., Hanich, R. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factor for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*; 77: 351-354, 1986.
- 19- Maclure, M., Willett, W. A case control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology*; 1: 430-433, 1990.
- 20- Mellengaard, A., Engholm, G., Mc Loughlin, J. K. Risk Factors for renal carcinoma in Denmark. Rol of socioeconomic status: Tobacco use, Beverages and Family history. *Cancer Causes Control*; 66: 723-726, 1994.
- 21- Mc Loughling, J. K., Hrubee, Z., Blot, W. Smoking and cancer mortality among US veterans: a 26 years follow up *Int J Cancer*; 22: 130-134, 1995.
- 22- Hunt, J. D., van der Hel, O. L., Mc Millan, J. P.: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking. Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 114: 101-108, 2005.
- 23- Benichov, J., Chow, W. H., Mc Loughlin, J. K. Population attributable risk of renal cancer in Minnesota. *Am. J. Epidemiol*; 148: 424-427, 1998.
- 24- Chow, W. H. , Mc Loughling, J. K., Mandel, J. S. Risk of renal cell carcinoma in relation to diuretics antihypertensive drugs and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 4: 327-330, 1995.
- 25- Grossman, E., Messerly, F. H., Boyko, V.: Is there an association between hipertensi3n and cancer mortality? *Am J Med*; 112: 479-486, 2002.

- 26- Shapiro, J. A., Williams, M. A., Weiss, N. S. Hypertension antihypertensive medication use and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*; 149: 521-525, 1999.
- 27- Hath, C. W., Lally, C. A., Calle, E. E. Hypertension, diuretics and antihypertensive medications as possible risk factor for renal cell cancer. *Am J Epidemiol*; 145: 607-612, 1997.
- 28- Mellengaard, A., Niwa, S., Mehl, E. S., Engholm, G., Mc Laughlin, J. K., Olsen, J. H. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: role of medication and medical history. *Int J. Epidemiol*; 23: 923-930, 1994.
- 29- Muscat, J. E., Hoffmann, D., Zinder, E. L.: The epidemiology of renal cell carcinoma: a second look. *Cancer*; 24: 51-55, 1995.
- 30- Weisz, J., Fritz-Wolsz, G., Clawson, G. A. Induction of nuclear catechol-o-methyltransferase by estrogens in hamster kidney: implication for estrogen-induced renal cancer. *Carcinogenesis*; 19: 1307-1311, 1998.
- 31- Narayan, S., Roy, D: Insuline-like growth factor I receptors are increased in estrogen- induced kidney tumours. *Cancer Res*; 53: 2256-2258, 1993.
- 32- Matson, M. A., Cohen, E. P., Acquired Cystic Kidney Disease: Occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine*; 69: 217-226, 1990.
- 33- Levine, E., Slujcher, S. L., Gramtham, J. J., Wetzel, L. H. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients. *Am J Roentgenol*; 156: 501-506, 1991.
- 34- Chow, W. H., Linblad, P., Gridley, G. Risk of urinary tract cancer following kidney or ureter stone. *J Natl Cancer Inst*; 89: 1453-1457, 1997.
- 35- Hohenfelner, M., Schultz-Lampel, D., Lampel, A. et al. Tumour in the horse-shoe kidney: clinical implications and review of embryogenesis. *J Urol*; 147: 1098-1102, 1992.
- 36- Enquist, E., Zambrano, N., Zbar, B. Molecular genetics of renal cell carcinoma. In: Bukowsky, R. M., Novick, A. C. Editors. *Renal cell carcinoma: molecular biology, immunology and clinical management*. Totowa (NJ) Human press, 2000.
- 37- Gudbjartsson, T., Jonas-Duttir, T. J., Thoroddsen, A. A population based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in most renal cell carcinomas. *Int J Cancer*; 100: 476-479, 2002.

- 38- Zbar, B., Klausner, R., Linchan, W. M. Studying cancer families to identify kidney cancer genes. *Annu Rev Med*; 54: 217-233, 2003.
- 39- Gallou, C., Longuemaux, S., Delomenie, C. Association of GSTT1 non-null and NAT1 slow-rapid genotypes with Von Hippel Lindau tumour suppressor gene mutations in sporadic renal cell carcinoma. *Pharmacogenetics*; 11: 521-535, 2001.
- 40- Duffey, B. J., Choyke, L. D., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M. McClellan M. W. Parenchymal sparing surgery in patients with Von Hippel Lindau Disease. *J Urol*; 172: 63-65, 2004.
- 41- Grubb, R. L., Choyke, P. L., Pinto, P. A. Management of Von Hippel Lindau associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*; 2: 248-255, 2005.
- 42- Zbar, B., Tory, K., Merino, M., Glenn, G., Choyke, P., Walther, M. M., Lerman, M. Linehan, W. M. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol*; 151: 561-565, 1994.
- 43- Schmidt, L., Duh, F. M., Chen, F. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*; 16: 68-73, 1997.
- 44- Schmidt, L., Junker, K., Nakaigawa, N. Novel mutation of the met proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene*; 18: 2343-2350, 1999.
- 45- Schmidt, L., Nickerson, M. L., Angeloni, D., Glenn, G. M., McClellan, M. W., Albert, P. S. et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine-kinase domain on the met proto-oncogene. *J Urol*; 172: 1256-1261, 2004.
- 46- Roth, J. S., Rabinowitz, A. D., Benson, M., Grossman, M. E. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dubè Syndrome. *J Am Acad Dermatol*; 29: 1055-1056, 1993.
- 47- Toro, J.R., Glenn, G. Dray, P.. Birt-Hogg-Dubè Syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol*; 135: 1195-1202, 1999.
- 48- Schmidt, L. S., Nickerson, M. L., Warren, M. B. Germline BHD- mutations spectrum and phenotype analysis in a large cohort of families with the Birt-Hogg-Dubè Syndrome *Am J Hum Genet*; 76: 1023-1033, 2005.

- 49- Weiss, L. M., Gelb, A. B., Medeiros L. J. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*; 103: 624-635, 2005.
- 50- Thoennes, W. Storkel, S., Rumpelt, H. J. Histopathology and classification of renal cells tumors. The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*; 181: 125-143, 1986.
- 51- Dal Cin P., Gaeta J., Huben R. Renal cortical tumors: cytogenetic characterization. *Am J Clin Pathol*; 92: 408-414, 1989.
- 52- Kovacs, G., Katar, M., Beckwith, B. J. The Heilderberg classification of renal cell tumours. *J. Pathol*:183: 131-133, 1997.
- 53- Storkel, S., Eble, J. N., Adlakha, K., Amin, M., Blute, M. L., Bostwick, D. G., Darson, M., Delahunt, B., Iczkowski, K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup N° 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*; 80: 987-989, 1997.
- 54- Eble, J., Sauter, G., Epstein, J. et al Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genitourinary organs. Lyon, IARC press, 2004.
- 55-- Zincke, H. Cirugía preservadora de nefronas en el carcinoma de células renales. En: Estrategia actual para el futuro de la Urooncología. Villavicencio, H. y Solzona, E. Editores. Barcelona, 1998.
- 56- Nassir, A. Jollimore, J., Gupta, R. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a series of 12 cases and review of the literature. *Urology*; 60: 421-427, 2002.
- 57- Nagar A. K., Ro, J. Y., Ensign, L. G. Papillary renal cell carcinoma: clinical implication of DNA analysis. *Hum Pathol*; 24: 316-321, 1993.
- 58- Henn, W., Zwergel T., Wullich, B.. Bilateral Multicentric papillary renal tumors with heteroclonal origin based on tissue-specific karyotype instability. *Cancer*; 72: 1315-1318, 1993.
- 59- Fuhmann, S.A., Lasky, L. C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*; 6: 655-663, 1982.
- 60- Delahunt, B., Eble, J.N., Papillary renal cell carcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*; 10: 537-544, 1997.

- 61- Thoennes, W. Storkel, S. Rumpelt, H. J.. Chromophobe renal cell carcinoma and its variants: A report on 32 cases. *J Pathol*; 155: 277-287, 1988.
- 62- Klein, M.J., Valensi, Q. J. Proximal tubular adenomas of the kidney with so-called oncocytic features: a clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. *Cancer*; 38: 906-914, 1976.
- 63- Perez Ordoñez, B., Hamed, G., Capmbell, S. Renal Oncocytoma: a clinicopathological study of 70 cases. *Am J Surg Pathol*; 21: 871-883, 1997.
- 64- Davis, C.J., Mostofi, F.K., Sesterhenn, I. Renal oncocytoma: clinicopathological study of 166 patients. *J Urogen Pathol*; 1: 41-52, 1991.
- 65- Kennedy, S.M., Merino, M.J., Lineham, W.M. Collecting duct carcinoma of the kidney, *Hum Pathol*; 21: 49-456, 1990.
- 66- Thrasher, J. B., Paulson, D. F. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am*; 20: 247-262, 1993.
- 67- Flocks, R. H., Kedesky, M. Malignant neoplasm of the kidney: Analysis of 353 patients followed 5 years or more. *J Urol*; 79: 196-201, 1958.
- 68- Robson, C.J., Churchill, B. M., Anderson, W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*; 101: 297-301, 1969.
- 69- Knight, D.A., Stadler, W. M. Prognosis factors in localized renal cell cancer. *BJU Internacional*; 99: 1212-1216, 2007.
- 70- Sobin, L.H. y Wittekind, Ch. TNM: Classification of malignant tumors. Ed. Wiley-Liss, New York, 6th Edition, 193-195, 2002.
- 71- Sociedad Argentina de Urología y Federación Argentina de Urología, Consenso Urológico Nacional sobre Pautas para el diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Renal, Octubre del 2004.
- 72- Lau, W. K., Cheville, J. C., Blute, M. L. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*; 59: 532-537, 2002.
- 73- Zisman, A., Pantuck, A. J., Chao, D., Dorey, F., Said, J. W., Gitlitz, B. J., deKernion, J. B., Figlin, R. A., Belldegrun, A. S. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff-point at 4.5 rather than 7 cm better correlates with clinical outcome *J Urol*; 166: 54-58, 2001.

- 74- Franck, I., Blute, M. L., Leivovich, B. C., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Zincke, H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on Cancer primary tumour Classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol*; 173: 1889-1892, 2005.
- 75- Medeiros, L. J., Jones, E. C., Aizawa, S. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup N° “: Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer*; 80: 990-991, 1997.
- 76- Zisman, A., Pantuk A. J., Dorey, F. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*; 19: 1649-1657, 2001.
- 77- Medeiros, L. J., Gelb, A.B., Weiss, L. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*; 61: 1639-1651, 1988.
- 78- Moch. H., Gasser, T. Amin, M. B., et al. Prognostic-utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience of 588 tumors. *Cancer*; 89: 604-614, 2000.
- 79- Amin, M. B., Tamboli, P., Javidan, J. Prognostic impact of histologic suptyping of adult renal epithelial neoplasm: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*; 26: 281-291, 2002.
- 80- Tsiu, K. H., Schvartz, O., Leppert, J. T., Figlin, R. A., Beldegrum, A.S. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 staging criteria. *J. Urol*; 163: 1090-1095, 2000.
- 81- Leibovich, B. C., Cheville, J. C., Lohse, C.M. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*; 174: 1769-1773, 2005.
- 82- Laski, M.E. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. *Abst. AUA*, 89: 25, 1994.
- 83- Gotoh, A., Kitazawa, S., Mizuno, Y. Common expression of parathyroid hormone-related protein and no correlation of calcium levels in renal cells carcinomas. *Cancer*, 71: 2803-2806, 1993.
- 84- Stadler, W.M., Richards, J.M., Vogelzang, N.J. Serum IL levels in metastatic renal cancer: correlation with survival but not an independent prognostic indicator. *J. Nat. Cancer Inst.* 84: 1835-1886, 1992.

- 85- Gold, P. J., Fefer, A. y Thompson, J. A. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Seminars in Urologic Oncology*, 14: 216-220, 1996.
- 86- Stauffer, M. H. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology*, 40: 694-697, 1961
- 87- Chang, S.Y., Yu, D.S., Sherwood, D.R. Inhibitory effects of suramin on a human renal cell carcinoma line causing nephrogenic hepatic dysfunction. *J. Urol*, 147: 1147-1150, 1992.
- 88- Waters, W.B., Richie, J.P. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. *J. Urol*, 122: 306-309, 1979.
- 89- O'Keefe, S.C., Marshall, F.F., Issa, M. M., Harmond, M. P., Petros, J. A. Trombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol*; 168: 1378-1380, 2002.
- 90- Zisman, A., Pantuck, A. J., Figlin, R. A., Beldegrum, A.S. Validation of the UCLA integrated staging system for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*; 19: 3792-3793, 2001.
- 91- Kattan, M. W., Reuter, V., Motzer, R. J., Katz, J., Russo, P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*; 166: 63-67, 2001.
- 92- Sheth, S., Scatarige, J. C., Horton, K. M., Corl, F. M. y Fishman, E. K. Currents concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: rol of multidetector CT and three dimensional CT, *Radiographics*, 21 (special N°): 237-240, 2001.
- 93- Schreyer, H.H., Uggowitz, M. M. y Ruppert Kohlmayr, A. Helical CT of the urinary organs. *Eur Radiol*, 12: 575-577, 2002.
- 94- Flannigan, R.C. The failure of infarctation and/or nephrectomy in stage IV renal cell cancer to influence survival or metastatic regression. *Urol Clin North Am*; 14: 757-762, 1987.
- 95- Robson, C. J.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*; 89: 37-42, 1963.
- 96- Skinner, D.G., Colbin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C., Leadbetter, W.F. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*; 28: 1165-1177, 1971.

- 97- Sullivan, L. D., Westmore, D.D., Mc Loughlin, M.G. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20 years review. *Can J Surg*; 22: 427-431, 1979.
- 98- Gilberto, C., Onetto, F., Martorona, G., Rovida, S., Carmignani, G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol*; 31: 40-48, 1995.
- 99- Dítono, A., Battaglia, M., Grossi, F.C., Selvaggi, F.P. Rol of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Prog Clin Biol Res*; 378: 169-174, 1992.
- 100- Studer, U.E., Scherz, S., Scheidegger, J. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol*; 144: 243-245, 1985.
- 101- Blom, J.H., Van Poppel, H., Marechal, J.M. Radical Nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol*; 36: 570-575, 1999.
- 102- Phillips, E., Mesig, E.M. Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Urology*; 3: 359-362, 1993.
- 103- Good, D.P.Jr. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*; 18: 421-426, 1991.
- 104- Li, G.R., Ludot, T., Armand, C. La chirurgie est utile dans le cancer du rein avec envahissement ganglionnaire. *Ann Urol (Paris)*; 31: 151-154, 1997.
- 105- Antonelli, A., Cozzoli, A., Simioni, C., Zanni, D., Zanutelli, T., Portesi, E.: Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single center experience of 45 patients *B J U Int*; 97: 505-509; 2006.
- 106- Wolkowicz, C. Libertino, J.A. Renal cell cancer: radical nephrectomy *BJUI*; 99: 1231-1238, 2007.
- 107- Yokohama, H. Tanake, M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJUI*; 95: 525-529, 2005.
- 108- Bellmunt, J., Montagut, C., Albiol, S., Carles, J., Marotot, P. Orsola, A. Present strategies in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *BJUI*; 99: 274-280, 2007.
- 109- Lane, B.R., Novick, C.K. Nephron sparing surgery. *BJUI*; 97: 1245-1250, 2007.

- 110- Najarian, J.S., Chavers, B.M., Mc Hughe, L. E. 20 years or more of followup of living donors. *Lancet*; 340: 807-810, 1992.
- 111- Mc Kiernan, H. Simmons, R. Katz, J., Russo, P. Natural history of chronic insufficiency alter partial and radical nephrectomy. *Urology*; 59: 816-820, 2002.
- 112- Wishnow, KI. Johnson, D.E., Preston, D.P.. Long-term serum creatinine values after radical nephrectomy. *Urology*; 35: 114-116, 1990.
- 113- Silver, D.A., Morasch, C., Brenner, P. Campbell. S., Russo, P. Pathologic findings at the time of nephrectomy for renal mass. *Ann Surg Oncol*; 4: 570-574, 1997.
- 114- Novick, C.A. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*; 14: 419-429, 1987.
- 115- Loughlin, E.A. Gittes, R.F. Urological management of patients with Von Hippel Lindau disease. *J Urol*; 136: 789-793, 1986.
- 116- Lineham, W.M., Walter, M.N., Zbar, B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol*; 170: 2163-2169, 2003.
- 117- Novick, A.C. Streen, S.B. Long term follow-up alter nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in Von Hippel Lindau Disease. *J Urol*; 147: 1498-1492, 1992.
- 118- Spencer, W.F. Novick, A.C. Montie, J. E. Surgical treatment of localized renal cell carcinoma in Von Hippel Lindau Disease. *J Urol*; 139: 507-511, 1988.
- 119- Van Popel, H. Baert, L. Elective conservative surgery for renal cell carcinoma. *AUA Update series*; vol XIII: 246-252, 1994.
- 120- Dechet, C.B., Debo, T., Farrow, G., Blute M.L., Engen, D.E., Zincke H. Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal mass in adults. *J Urol*; 162: 1282-1287; 1999.
- 121- Franck, I., Blute, ML., Cheville, J.C., Lohse, C.M., Zincke, H. Solid renal tumors: analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*; 170: 2217-2220; 2003.
- 122- Castilla, E. A., Liou, L.S., Abrahams, N.A. Prognostic importance of resection margin after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology*; 60: 993-997; 2002.

- 123- Ghavanian, R., Cheville, J.C., Lohse, C.M. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol*; 168: 454-459; 2002.
- 124- Nissenkorn, I., Bernheim, J. Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol*; 153: 620-625, 1995.
- 125- Cheng, W.S., Farrow, G. M., Zincke, H. The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J. Urol*; 146:1221-1223; 1991.
- 126- Eynard, A. r., Monis, B., Orellana, L. C. Effect of essential fatty acid deficiency on the incidence of tumors in whole- body irradiated rats. *Comunicaciones Biológicas*, 5: 225-236; 1986.
- 127- Mukamel, E. Konichesky, M., Enhelstein, D., Servadio, C. Incidental small renal tumours accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol*; 140: 22-24; 1988.
- 128- Whang, M., O'Toole, K., Visón, R., Brunetti, J., Ikeguchi, E., Olson, A., Benton, M.C. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are considered for partial nephrectomy. *J Uro*; 154: 968-971; 1995.
- 129- Vermooten, V. Indications for conservative surgery in certain renal tumours: a study based on the growth pattern of the clear renal cell carcinoma. *J Urol*; 64: 200-204; 1956.
- 130- Graham, S.D., Glenn, J.F. Enucleative surgery for renal malignancy. *J Urol*; 122: 546-549; 1979.
- 131- Bazeed, M.A., Schärfe, T., Becht, E. Jurinsic, C., Alken, P. y Thuroff, J.W. Conservative surgery of renal cell carcinoma. *Eur Urol*; 12: 238-241; 1986.
- 132- Rosenthal, C.L., Kraft, R., Zingg, E. Organ-preserving surgery in renal cell carcinoma: tumour enucleation vs partial kidney resection *Eur Urol*; 10: 222-225; 1994.
- 133- Marshall, F.F., Taxy, J.B., Fishman, E.K., Chang, R. The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J. Urol*; 135: 231-234; 1986.
- 134- Fergany, A.F., Hafez, K.S., Novick, A.C. Long –term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 years followup. *J Urol*; 163: 442-446; 2000.

- 135- Lerner, S.E., Hawkins, C.A., Blute, M.L., Zincke, H. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron spared or radical surgery. *J. Urol*; 155: 1868-1871; 1996.
- 136- Carini, M. Minervini, A., Lapini, A., Massieri, L., Serni, S. Simple enucleation for the treatment of the renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progresión and long term survival. *J Urol*; 175: 2022-2026, 2006.
- 137- Lee, C.T., Katz, J., Shi, W., Thaler, H., Reuter, V., Russo, P. Surgical management of renal tumours 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol*; 163: 730-736; 2000.
- 138- Lapini, A., Serni, S., Minervini, A., Masieri, N., Carini, M. Progresión and long term survival alter simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients. *J. Urol*; 174: 57-60, 2005.
- 139- Bell, E. Classification of renal tumors with observation on frequency of various types. *J Urol*; 39: 238-242; 1938.
- 140- Hafez, K. S., Fergany, A. F. Novick, A. C. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumors size on patient survival tumor recurrence y TNM staging *J Urol*; 162: 1930-1937; 1999.
- 141- Miller, D. C., Hollinesworth, J. M, Hafez, K. S., Daignaut, S., Hollembeck, B. K: Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern. *J Urol*; 175: 853-858; 2006.
- 142- Lee, C. T., Katz, J., Shi, W., Reuter, V. E., Russo, P: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol*; 163: 730-736; 2000.
- 143- Peyoelon, M., Hupertan, B., Comperat, E., Vaessen, C., Conort, P., Vitkert, M. O., Roupret, M.: Long term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*; 181: 29-34; 2009.
- 144- Rothman, J., Eaglestone, B., Wong, Y., Iffrid, K., Uzzo, R. G.: Histopathological characteristics of localized renal cell carcinoma correlated with tumor size: a SEER analysis. *J Urol*; 181: 24-34; 2009.
- 145- Tavivi, A., Parvin, M., Abti, H., Bashtar, R., Abadpour, B.: Correlation between size of renal cell carcinoma and its grade, stage, and histological subtype: *J Urol*; 4: 10-14; 2007.

- 146- Franck, I., Blute. M., Cheville, J. C., Weaver, A. L., Zincke, H.: An outcome prediction model for patients with renal clear cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis. *J Urol*; 168: 2395-2398; 2002.
- 147- Silver, D.A., Morasch, C., Brenner, P., Campbell, S., Russo, P.: Pathologic findings at the time of nephrectomy for renal mass. *Ann Surg Oncol*; 4: 570-575; 1997.
- 148- Pipper, N. Y., Bishoff, J. T., Magee, C.: Is a 1 cm margin necessary during partial nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology*; 58: 249-252; 2001.
- 149- Li Q. L., Wang, H. Q., Zhan, Q. P., Zhang, L. Z., Wang, F. P, Liu, Y. J.: Optimal margin in nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *Eur Urol*; 44: 448-451; 2003.
- 150- Sutherland, S., Resnick, M. I., Mc Lean, T., Goldman, H. R.: Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cancer really matter? *J Urol*; 167: 61-64; 2002.
- 151- Kwon, E. O., Carver, B. S., Snyder, M. E., Russo, P.: Impact of positive surgical margin in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumors. *B J U Internatl*; 99: 286-289; 2006.
- 152- Kubinsky, T., Clark, P. E., Assimos, D. J., Hall, M. C.: Utility of frozen section analysis of resection margins during partial nephrectomy. *Urology*; 61: 31-34; 2004.
- 153- Mc Hale, T., Malkowicz, S. B., Tomaszewski, J. E., Genega, E.M: Potential pitfalls in frozen section evaluation of parenchymal margins in nephron sparing surgery. *Am J Clin Pathol*; 118: 903-910; 2002.
- 154- Duvdevani, M., Laufer, M., Kastin, A., Mor, Y., Nadu, A., Hanani, J., Nativ, O., Ramon, J.: Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. *J Urol*; 173: 385-387; 2005.
- 155- Yossepowitch, O., Houston Thompson, R., Leibovich, B. C., Eggener, S. E., Pettus, J. A., Kawon, H. D., Herr, H. W., Blute, . L., Russo, P. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol*; 179: 2158-2163, 2008.
- 156- Novick, A. C.: Renal sparing surgery for renal carcinoma. *Urol Clin Noth Am.*; 20: 277-283; 1993.

- 157- Polascik, T. J., Pond, C. R., Meng, M. B.: Partial nephrectomy technique, complications and pathological findings. *J Urol*; 154: 1312-1316; 1995.
- 158- Nissenkorn, I., Bernheim, J.: Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol*; 153: 620-624; 1995.
- 159- Gill, I. S., Kavousi, L. R., Lane, B. R., Blute, M. L., Babineau, D., Colombo, J. R.: Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomy for single renal tumors, *J Urol*; 178: 41-48; 2007.
- 160- Huang, W. C., Levey, A. S., Serio, A. M., Snyder, M., Vickers, A. J., Raj, G. V.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*; 7: 735-740; 2006.
- 161- Huang, W. C., Elkin, E., Janga, T., Levey, A. S., Russo, P. Partial nephrectomy vs radical nephrectomy in patients with small renal tumors: is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*; 181: 55-60; 2009.
- 162- Russo, P., Huang W. C.: The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin N Am*; 35: 635-645; 2008.
- 163- Godoy, G., Ramanathan, V., Kanofsky, J., O'Malley, R., Taneja, S., Stefesman, F.: Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early glomerular filtration rate. *J Urol*; 181: 2438-2445; 2009.
- 164- Wickham, J. F., Hanley, H. G., Juek, A. M.: Regional renal hypothermia. *Br J Urol*; 39: 727-732; 1967.
- 165- Ward, J. P.: Determination of the optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *J Urol*; 47: 17-22; 1975.
- 166- Bhayani, S. B., Rha, K. H., Pinto, P. A., Ong, A. M., Trock, B. J.: Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol*; 172: 1264-1270; 2004.
- 167- Thompson, R. H., Franck, I., Lohse, C. M., Saad, I. R., Fergany, A., Zincke, H.: The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J. Urol*; 177: 471-476; 2007.

- 168- Lau, W. K., Blute, M. L., Weaver, A. L., Torres, V. E., Zincke, H.: Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron sparing surgery in patients with unilateral cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc*; 75: 1236-1241; 2000.
- 169- Siemer, S., Kamradt, J., Loch, T., Remenger, K., Hunde, U.: Adrenal metastasis in 1635 patients with renal carcinoma: outcome and indications for adrenalectomy. *J Urol*; 171: 2155-2159; 2004.
- 170- Shalev, M., Cipolla, B., Guille, F., Staerman, F., Lovel, B.: Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol*; 153: 1415-1418; 1995.
- 171- Modhorst, P. R., Busch, J., Lehy, H., Hertum, R.: Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cancer: a new algorithm. *J Urol*; 166: 58-62; 2001.
- 172- Lane, B. R., Thiong, H. Y., Campbell, S. C., Fergany, A. F., Weight, C. J., Larson, B. T., Novick, A. C., Flessner, S. M.: Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*; 181: 2430-2437; 2009.
- 173- Robson, C. J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*; 89: 37-40, 1963.
- 174- Ghavarian, R., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H., Blute, M. L. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J. Urol*; 168: 454-457, 2002.
- 175- Roupert, M., Hopitean, V., Mejean, A., Thioun, N., Dufour, B., Chretien, Y.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and Von Hippel- Lindau' s Disease: a single experience. *J Urol*; 170: 1752-1756; 2003.
- 176- Belldegrun, A., Tsui, K., de Kernion, J., Smith, R. Efficacy of nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 Tumor- Node- Metastases staging system. *J Clin Oncol*; 17: 2868- 2875, 1999.
- 177- Steinbach, F., Stokle, M., Muller, S. C. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J. Urol*; 148: 24- 29, 1992.

- 178- Morgan, W. R., Zincke, H. Progression and survival after renal conserving – surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended follow up. *J Urol*; 144: 852-856, 1990.
- 179- Lee, C. T., Katz, J., Shi, W., Thaler, H., Reuter, V., Russo, P. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J. Urol*; 163: 730-734, 2000.
- 180- D’Armiento, M., Damiano, R., Felepa, B. Elective conservative surgery for renal carcinoma vs radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol*; 79: 15-19; 1997.
- 181- Babalias, G. A., Liatsikos, E. N., Tsintayis, A. Adenocarcinoma of the kidney: nephron sparing surgery approach vs radical nephrectomy. *J Surg Oncol*; 72: 156-161; 1999.
- 182- Moll, V., Betch, E., Ziegler, M. Kidney preserved surgery in renal cell tumors: indications technics and results in 152 patients. *J. Urol*; 150, 319-323, 1993.
- 183- Peycelon, M., Hupertan, N. V., Comperat, E., Vaessen, C., Conort, P. Bitker, M. O., Richard, F., Roupret, M.: Long –term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma largen than 4 cm. *J Urol*; 181: 35-41; 2009.
- 184- Leibovich, B.C., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H., Nephron sparing surgery for appropriate selected renal cell carcinoma between 4 y 7 cm result in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*; 171: 1066-1069; 2004.
- 185- Becker, F. Siemer, S., Hack, M., Huncke, U., Ziegler, M., Stokle, M., Excellent long term cancer control with elective nephron sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm., *Eur Urol*; 49: 1058-1062, 2006.
- 186- Shekarriz, B., Upadhyay, J., Shekarriz, H. Comparison of cost and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology*; 59: 211-215, 2002.
- 187- Corman, J. M., Penson, D. F., Hur, K. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Program. *BJU Int*; 86: 782-787; 2000.

188- Huang, W. C., Elkin, E. B., Levey, A. S., Jang, T. L., Russo, P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors. Is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol; 181: 55-62, 2009.

189- Thompson, R. H., Boorjian, S. A., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Kwon, E. D., Cheville, J. C., Blute, M. L. Radical nephrectomy for T1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. J Urol; 179: 468-473, 2008.

ANEXO